

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391048 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.16

(22) Дата подачи заявки
2021.10.30

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/108,185; 63/236,194; 63/271,991

(32) 2020.10.30; 2021.08.23; 2021.10.26

(33) US

(86) PCT/US2021/057472

(87) WO 2022/094354 2022.05.05

(71) Заявитель:

БЛЮПРИНТ МЕДСИНС
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Халлур Гурулингаппа, Мадхьястха
Навина, Стэфен Майкл Раджеш (IN),
Рот Брюс, Пандей Анджали, Сакстон
Трейси (US), Раджагопал Шридхаран,
Садху М. Навин (IN)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к классу пиримидиновых соединений, их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, сольватам и гидратам. Настоящее изобретение также относится к способу получения этих пиримидиновых соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их медицинскому применению.

A1

202391048

202391048

A1

ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/108185, поданной 30 октября 2020 г., предварительной заявки США № 63/236194, поданной 23 августа, 2021 г. и предварительной заявки США № 63/271991, поданной 26 октября, 2021 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

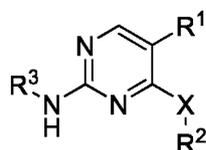
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] На долю рака легких приходится наибольшее количество смертей от рака, и приблизительно 85% случаев рака легких приходится на немелкоклеточный рак легких (NSCLC). Разработка целевых методов лечения рака легких в первую очередь была направлена на опухоли, проявляющие специфические онкогенные факторы, а именно мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR) и киназе анапластической лимфомы (ALK). Для лечения рака с наиболее часто встречающимися мутациями EGFR были разработаны три поколения ингибиторов тирозинкиназы (TKIs), однако другие онкогенные факторы семейства рецепторных тирозинкиназ EGFR получили меньшее внимание исследователей и разработчиков, а некоторые онкогенные факторы, включая инсерции в 20 экзоне гена EGFR, в настоящее время не имеют одобренных терапевтических средств для лечения рака.

[0003] Учитывая, что многие пациенты с мутациями в EGFR не получают клинической пользы от имеющихся в настоящее время методов терапии против этих мишеней, остается значительная неудовлетворенная потребность в разработке новых методов терапии для лечения рака, связанного с мутациями EGFR.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте в данном документе предложено соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

X представляет собой –NH– или –O–;

R¹ представляет собой –(C(R⁴)₂)_nR⁵, где R⁵ незамещен или замещен 1 R^{5'};

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил,

гидрокси, алкокси или гетероалкил;

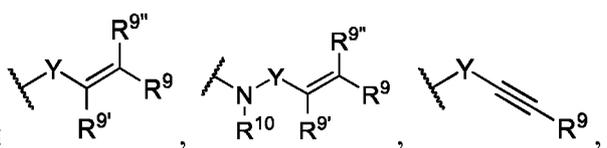
R^5 представляет собой C_{4-10} циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, арил, гетероарил, алкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, оксо, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидрокси, amino, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-N(CH_3)R_6$, $-N(R^6)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-C(=O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^6$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-S(=O)_2$ гетероарил, алкокси или галогеналкокси;

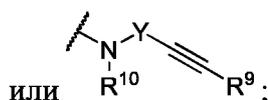
каждый R^6 независимо представляет собой алкил, aminoалкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R^2 представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 ;

каждый R^7 независимо представляет собой



или



Y представляет собой $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

R^9 , $R^{9'}$, и $R^{9''}$ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероалкил или (алкил)гетероциклоалкил;

R^{10} представляет собой водород, алкил, галогеналкил или циклоалкил;

каждый R^8 независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидрокси, amino, $-N(R^{11})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R^3 представляет собой гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, алкокси, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или циклоалкил, где каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил независимо незамещен или замещен 0, 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{14} независимо представляет собой дейтерий, арил, гетероарил, алкил,

циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксигруппа, амино, $-N(R^{15})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси; и

каждый R^{15} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил.

[0005] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-NH-$.

[0006] В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

[0007] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, C-связанный пиридил, C-связанный пиримидинил, C-связанный пиразолил, C-связанный имидазолил или C-связанный индолил; где R^5 замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен 1 $R^{5'}$.

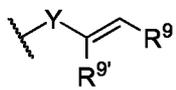
[0008] В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой алкил, галогеналкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, галоген, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, $-N(CH_3)R^6$, $-C(=O)NHR^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2NH_2$, алкокси или галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой метил, этил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, фтор, хлор, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2NH_2$, метокси, этокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторметокси, дифторметокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой метил, морфолинил, фтор, хлор, циано, $-C(=O)NHMe$, $-NHC(=O)Me$, $-S(=O)_2NH_2$, метокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси.

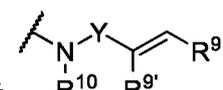
[0009] В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой метил или фенил.

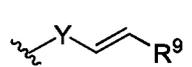
[0010] В некоторых вариантах осуществления R^2 является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил или триазинил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, циклогексил или пирролил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил,

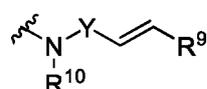
где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен 1 R⁷ и 0, 1 или 2 R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 R⁷ и 0, 1 или 2 R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 R⁷ и не замещен R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 R⁷ и 1 R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 R⁷ и 2 R⁸.

[0011] В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 R⁷.

[0012] В некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой . В

некоторых вариантах осуществления R⁷ представляет собой . В некоторых

вариантах осуществления R⁷ представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R⁷ представляет собой .

[0013] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой –C(=O)–. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой –S(=O)₂–.

[0014] В некоторых вариантах осуществления R⁹, R^{9'}, и R^{9''} независимо представляют собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, галогеналкил или (алкил)гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R⁹, R^{9'}, и R^{9''} независимо представляют собой водород, фтор, хлор, метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, метоксиметил, диметиламинометил, 1-пиперидинилметил, 1-морфолинилметил или фторметил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ and R^{9'} независимо представляют собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, галогеналкил или (алкил)гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ и R^{9'} независимо представляют собой водород, фтор, хлор, метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, метоксиметил, диметиламинометил, 1-пиперидинилметил, 1-морфолинилметил или фторметил.

[0015] В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, трифторметил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R¹⁰ представляет собой водород или метил.

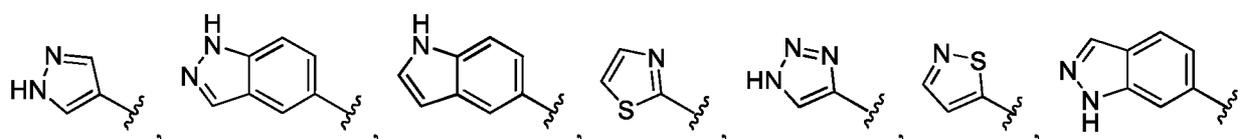
[0016] В некоторых вариантах осуществления R² не замещен R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 или 2 R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 1 R⁸. В некоторых вариантах осуществления R² замещен 2 R⁸. В некоторых вариантах осуществления каждый R⁸ независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фтор, хлор, гетероалкил, циано, гидрокси, amino, –N(R¹¹)₂, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R⁸ независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-

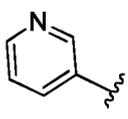
бутил, фтор, хлор, $-N(R^{11})_2$, гидроксиэтил, метоксиэтил или циано.

[0017] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фенил, нафтил, антраценил или фенантренил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой метил или фенил.

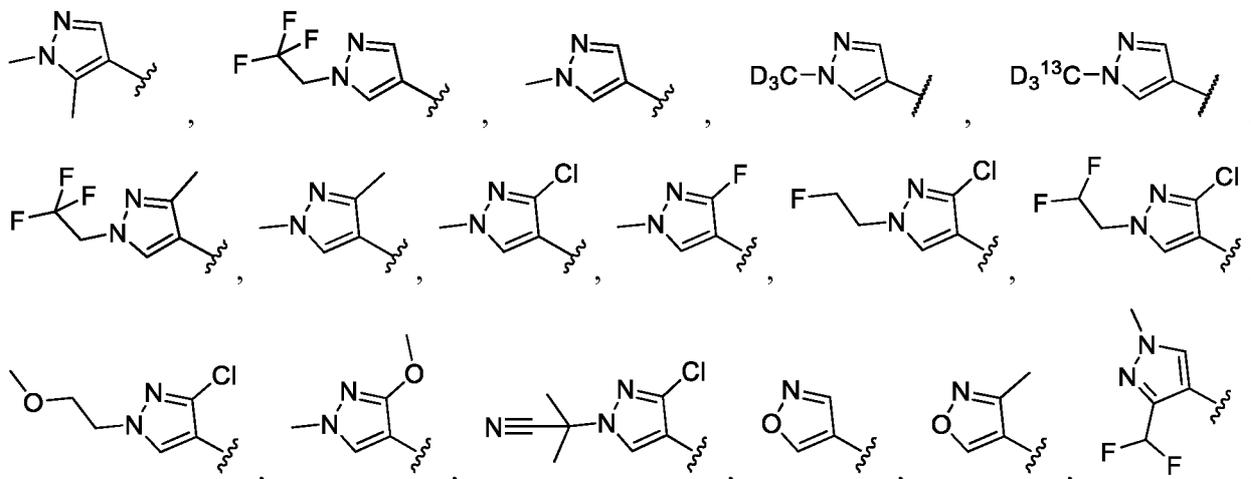
[0018] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридилил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил или нафтиридилил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой имидазолил, пиразолил, триазолил, индолил, индазолил, тиазолил, изотиазолил или пиридилил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} .

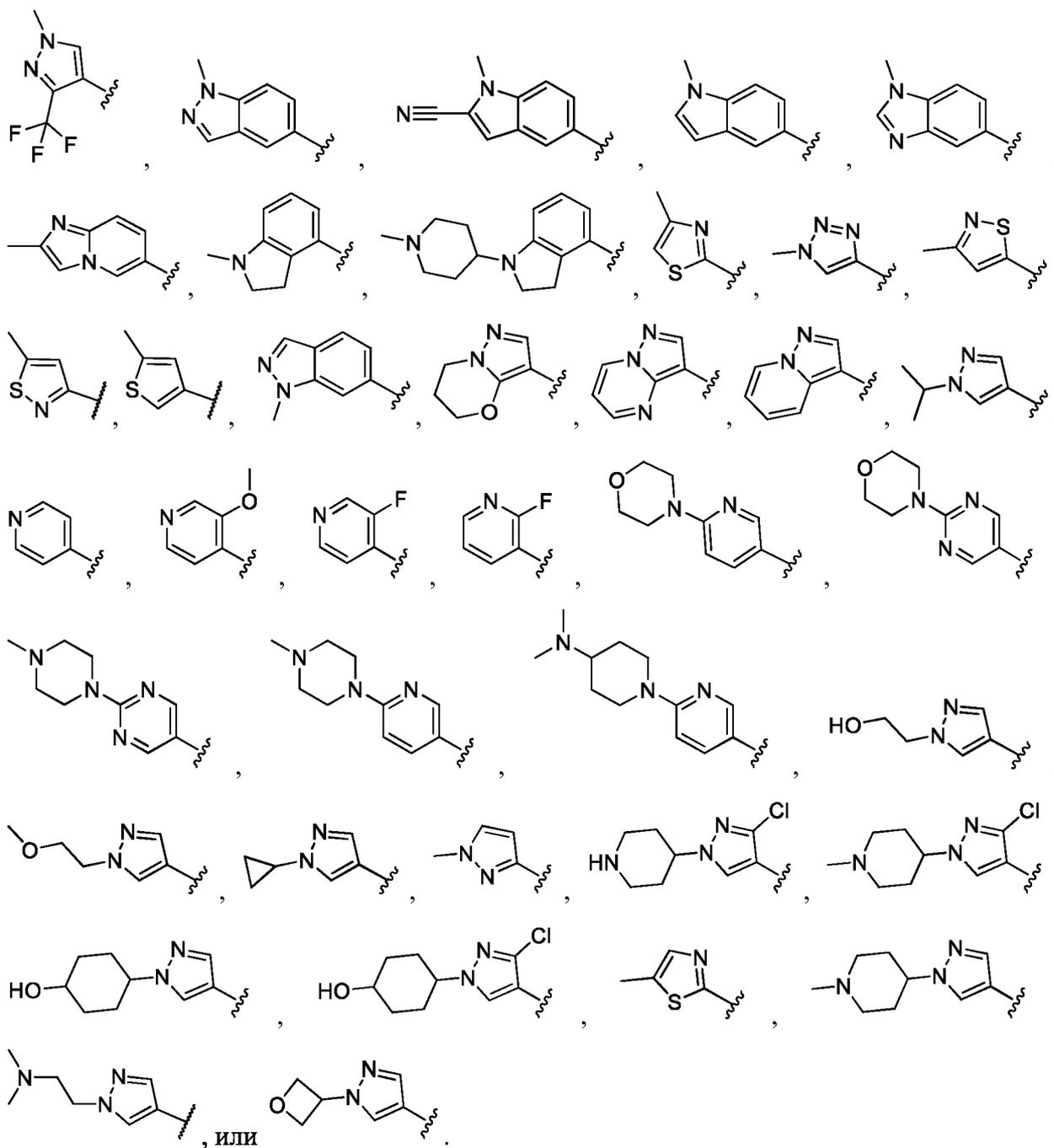
[0019] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой:



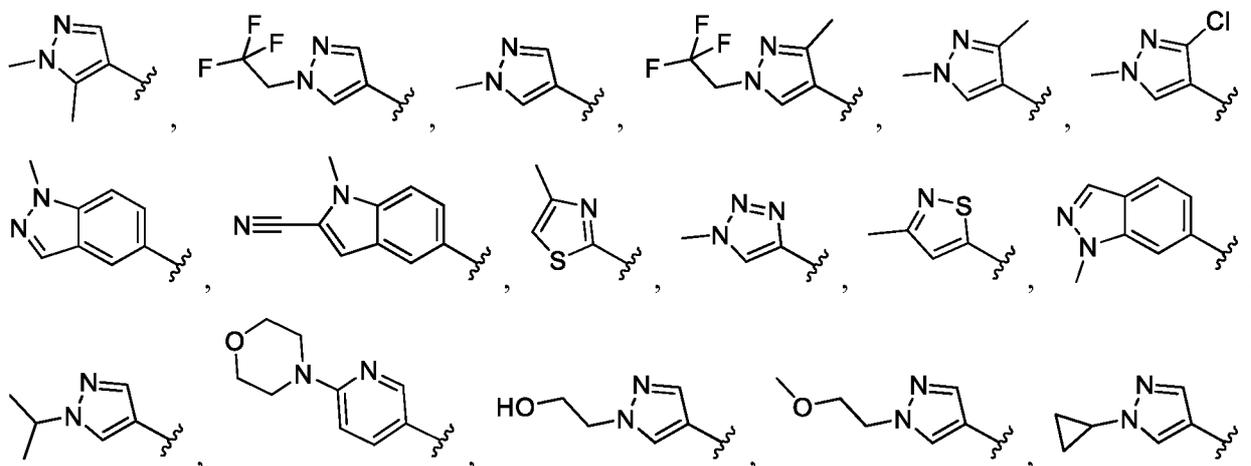
или , где R^3 замещен от 0 до 3 R^{12} .

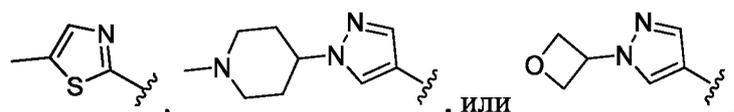
[0020] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой:





[0021] В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой:





[0022] В некоторых вариантах осуществления R^3 незамещен. В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен по меньшей мере 1 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен по меньшей мере 2 R^{12} .

[0023] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, трифторэтил, пентафторэтил, фтор, хлор, циано, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, $-N(R^{13})_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, трифторэтил, хлор, циано, морфолинил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторэтил или хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил или хлор.

[0024] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, циклопропил или циклогексил.

[0025] В некоторых вариантах осуществления арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} замещен 1 или 2 R^{14} .

[0026] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, $-N(R^{15})_2$, или алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил,

морфолинил, фтор, хлор, циано, $-N(R^{15})_2$, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, фтор, хлор, $-N(R^{15})_2$, или метокси.

[0027] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} независимо представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0028] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, циклопропил или циклогексил.

[0029] В некоторых вариантах осуществления:

X представляет собой $-NH-$ или $-O-$;

n равно 0;

R^5 представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 $R^{5'}$;

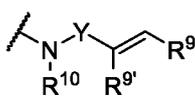
R^2 представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 ; и

R^3 представляет собой пиразолил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} .

[0030] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-NH-$.

[0031] В некоторых вариантах осуществления $R^{5'}$ представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил.

[0032] В некоторых вариантах осуществления:

R^7 представляет собой  ; и

R^8 представляет собой галоген.

[0033] В некоторых вариантах осуществления:

R^8 представляет собой фтор;

Y представляет собой $-C(=O)-$;

R^9 и $R^{9'}$ представляют собой водород; и

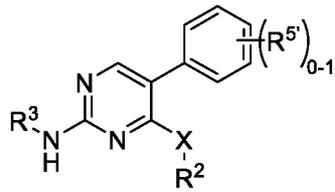
R^{10} представляет собой водород.

[0034] В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой алкил.

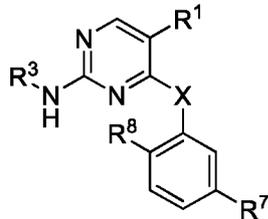
[0035] В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой метил.

[0036] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы I-A, Формулы I-B, Формулы I-C, Формулы I-D, Формулы I-E, Формулы I-F или

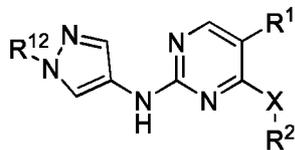
Формулы I-G:



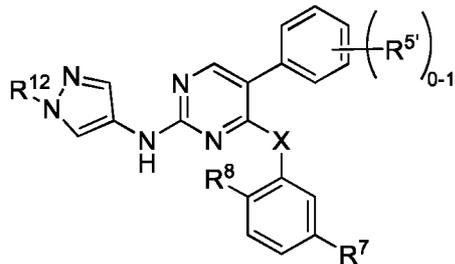
Формула I-A;



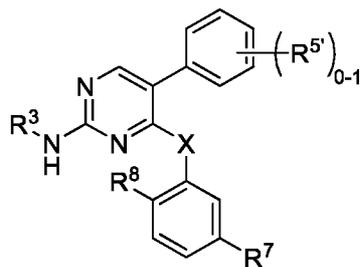
Формула I-B;



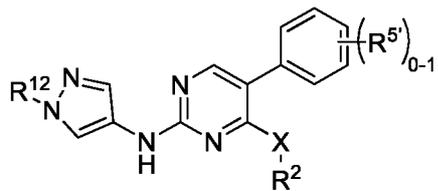
Формула I-C;



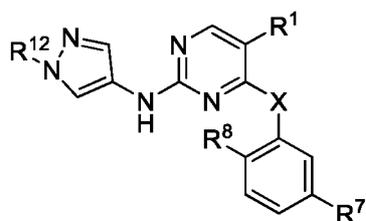
Формула I-D;



Формула I-E;



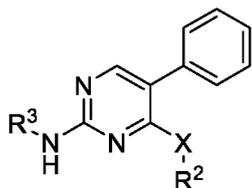
Формула I-F;



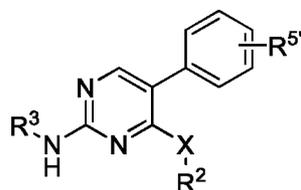
Формула I-G;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

[0037] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

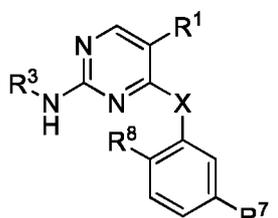


Формулы I-A: , или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



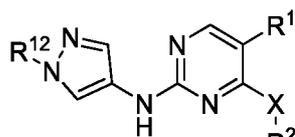
соединение Формулы I-A: , или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

[0038] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение



Формулы I-B: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R¹ представляет собой R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R⁵ замещен 0 или 1 R^{5'}. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R⁵ является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R⁵ замещен 1 R^{5'}.

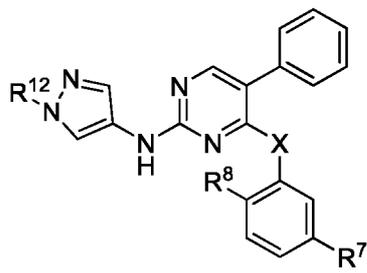
[0039] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение



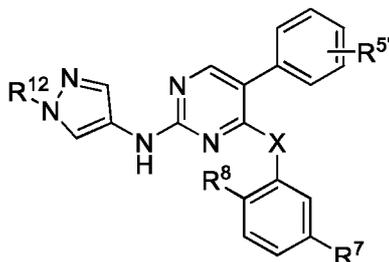
Формулы I-C: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R¹ представляет собой R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R⁵ замещен 0 или 1 R^{5'}. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R⁵

является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-С R⁵ замещен 1 R^{5'}.

[0040] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение

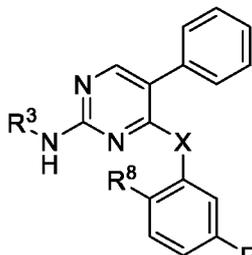


Формулы I-D: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой

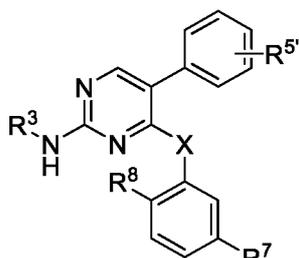


соединение Формулы I-D: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

[0041] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение

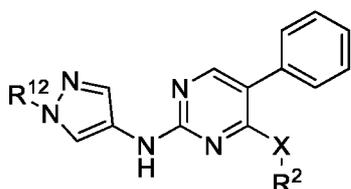


Формулы I-E: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой

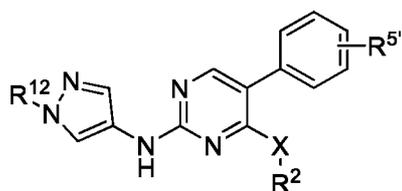


соединение Формулы I-E: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

[0042] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение

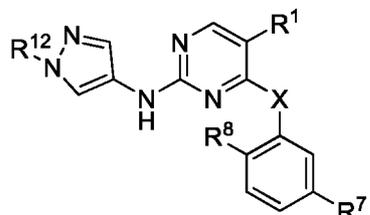


Формулы I-F: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой



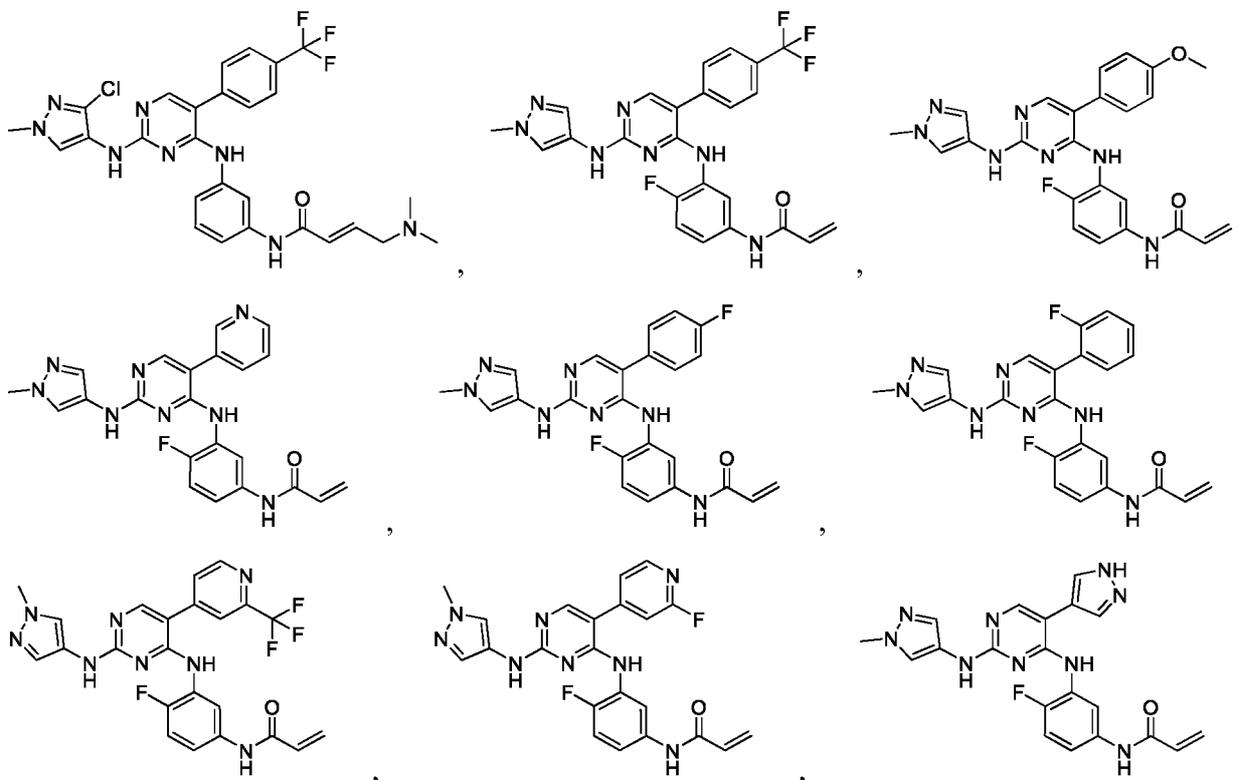
соединение Формулы I-F: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

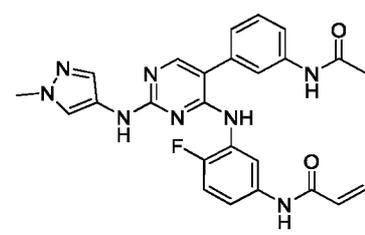
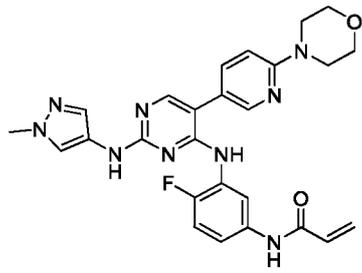
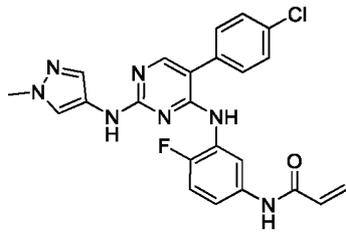
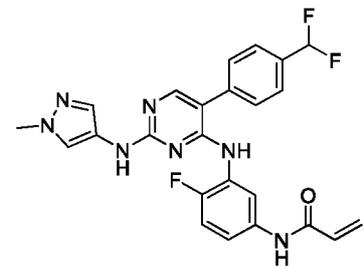
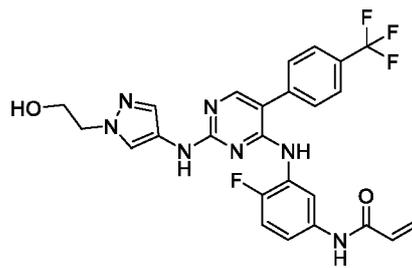
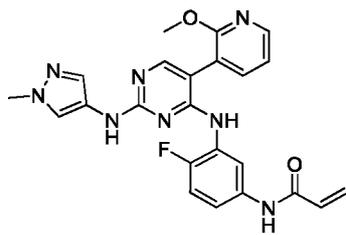
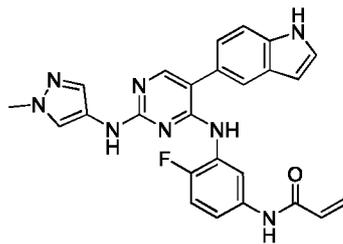
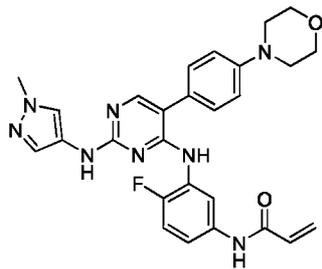
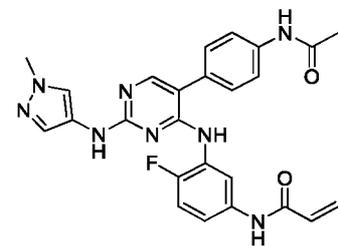
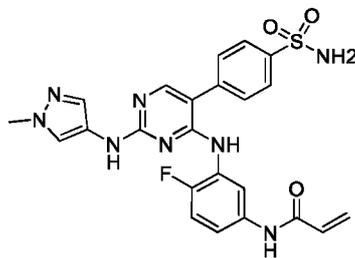
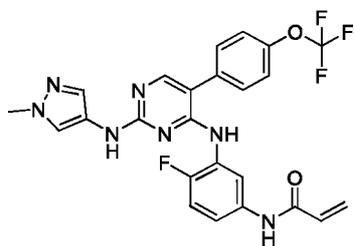
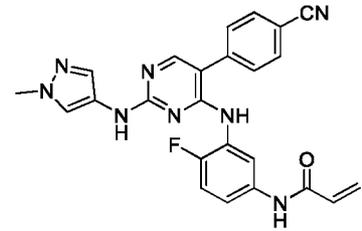
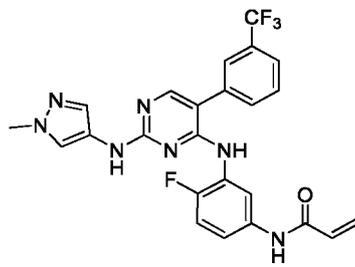
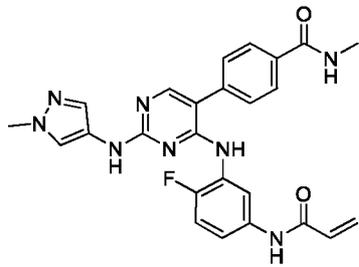
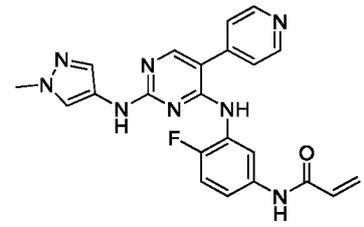
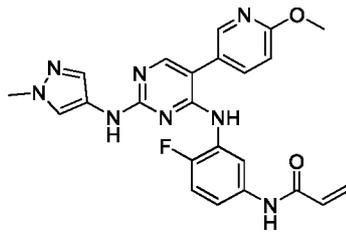
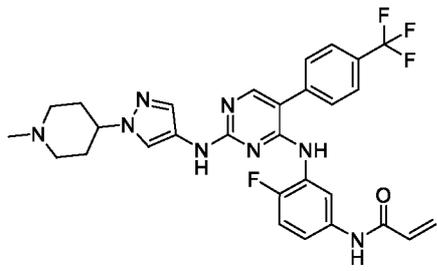
[0043] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

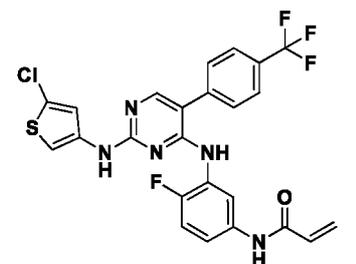
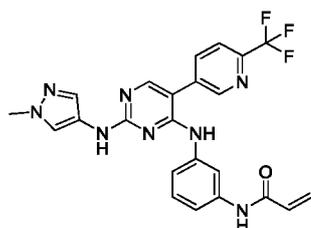
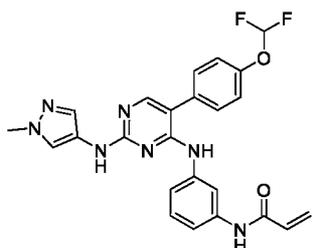
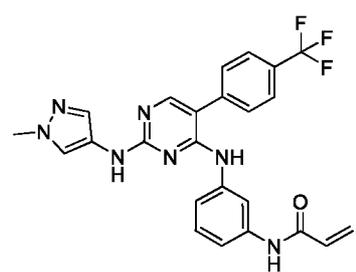
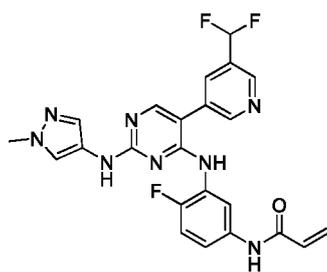
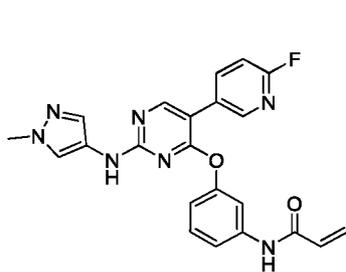
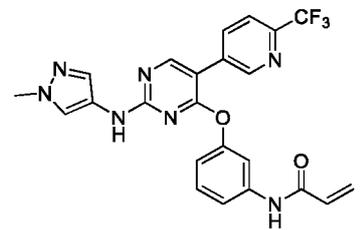
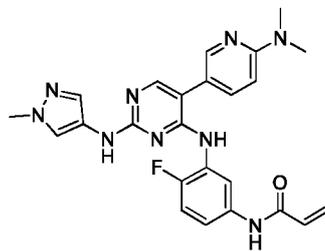
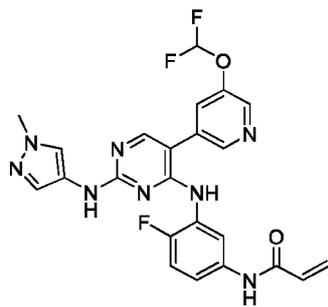
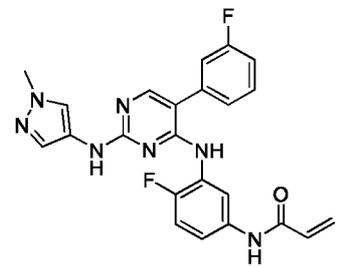
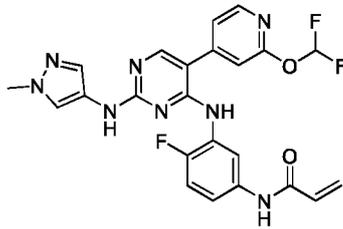
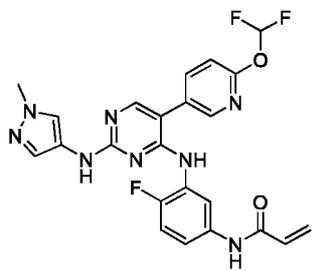
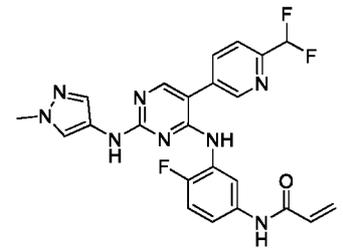
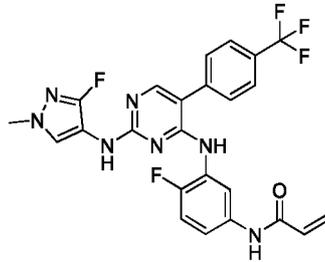
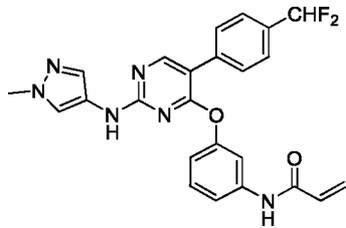
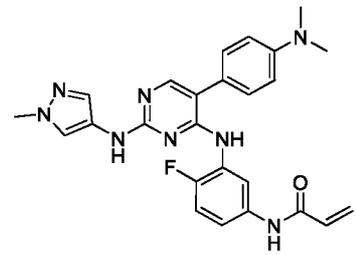
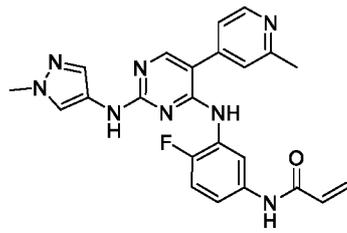
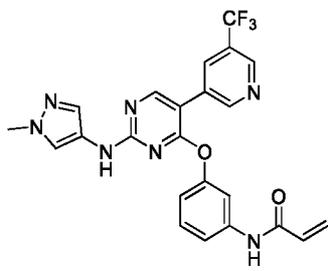


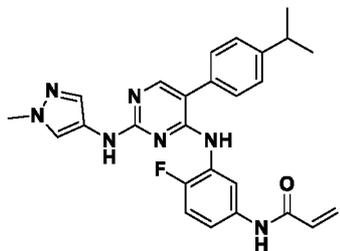
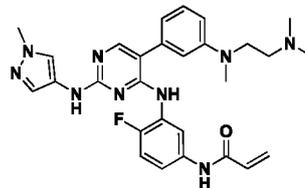
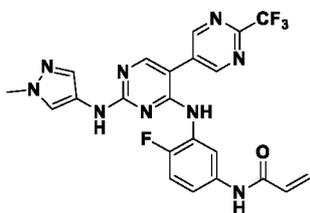
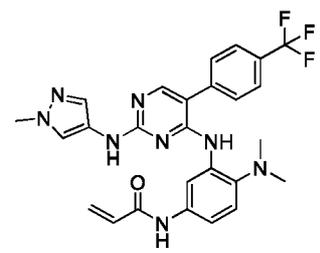
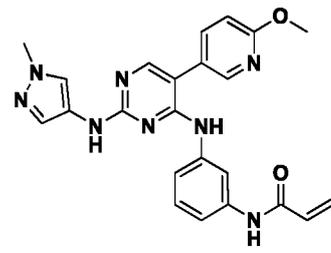
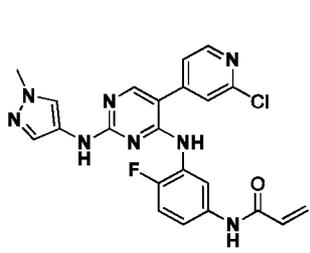
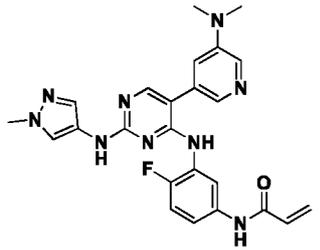
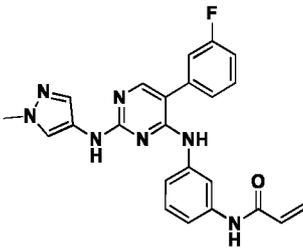
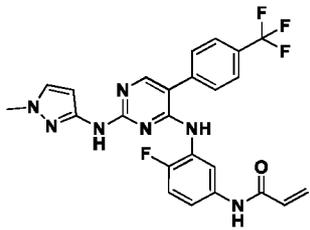
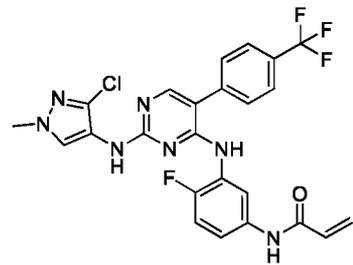
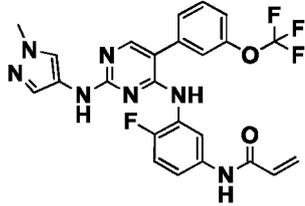
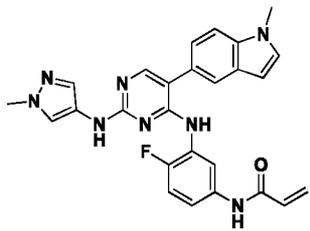
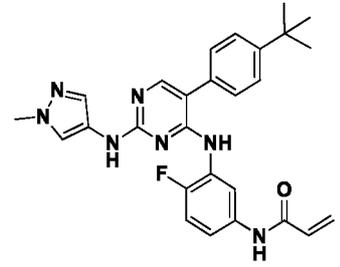
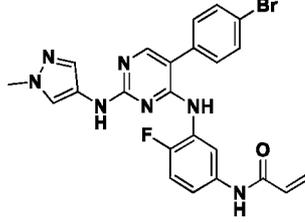
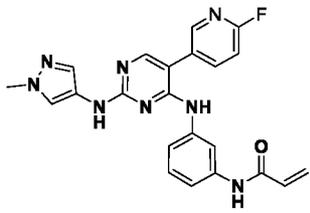
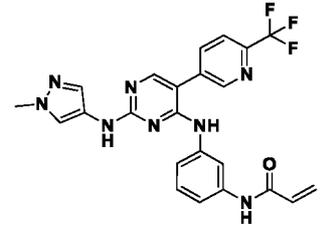
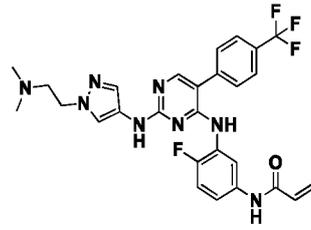
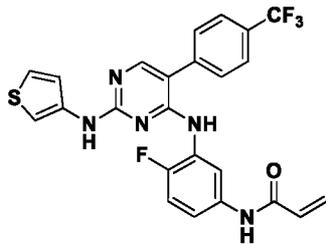
Формулы I-G: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R¹ представляет собой R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R⁵ замещен 0 или 1 R^{5'}. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R⁵ является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R⁵ замещен 1 R^{5'}.

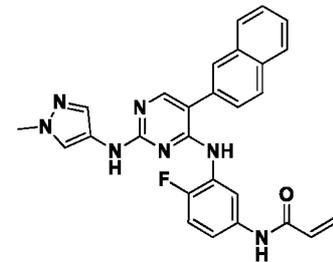
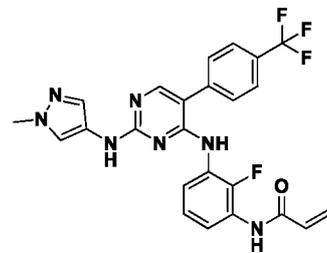
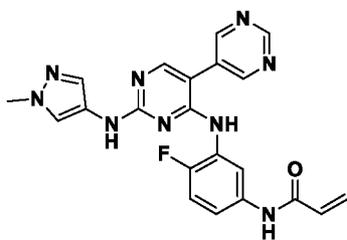
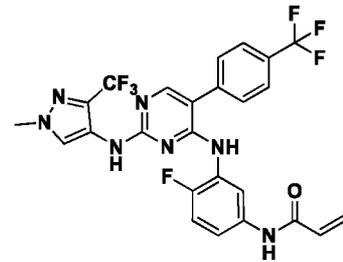
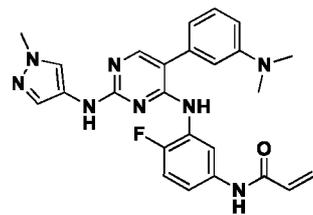
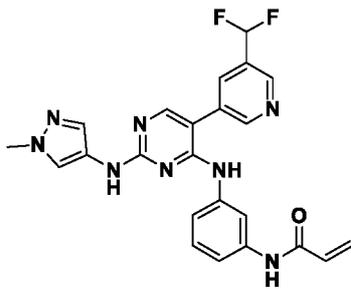
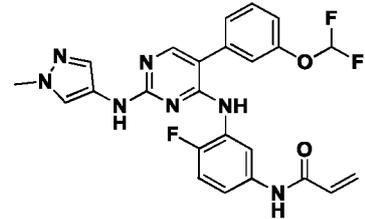
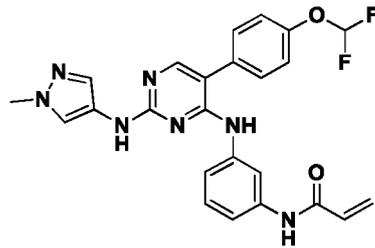
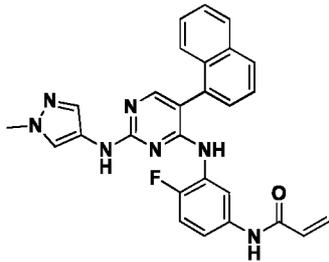
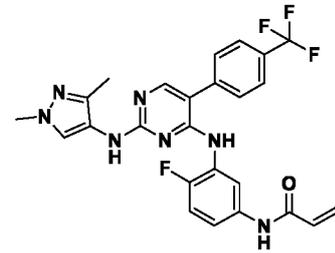
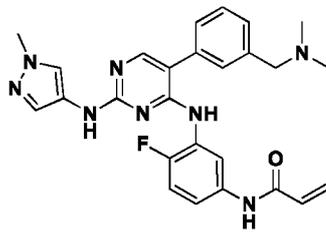
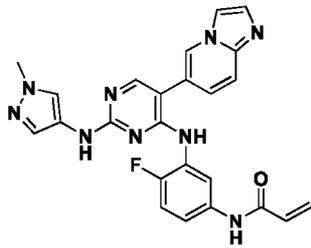
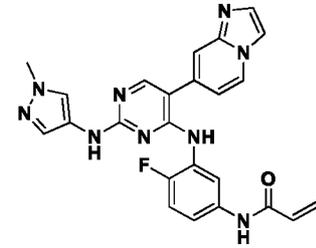
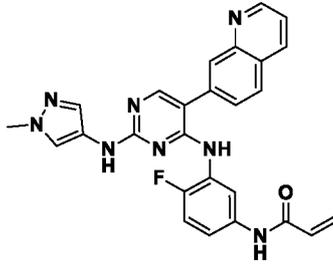
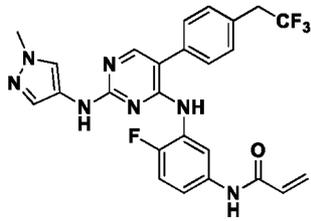
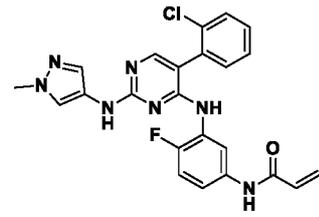
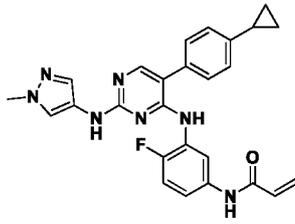
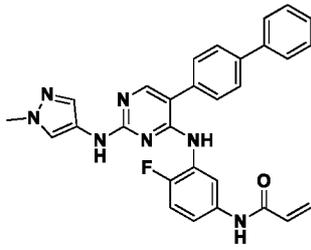
[0044] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой:

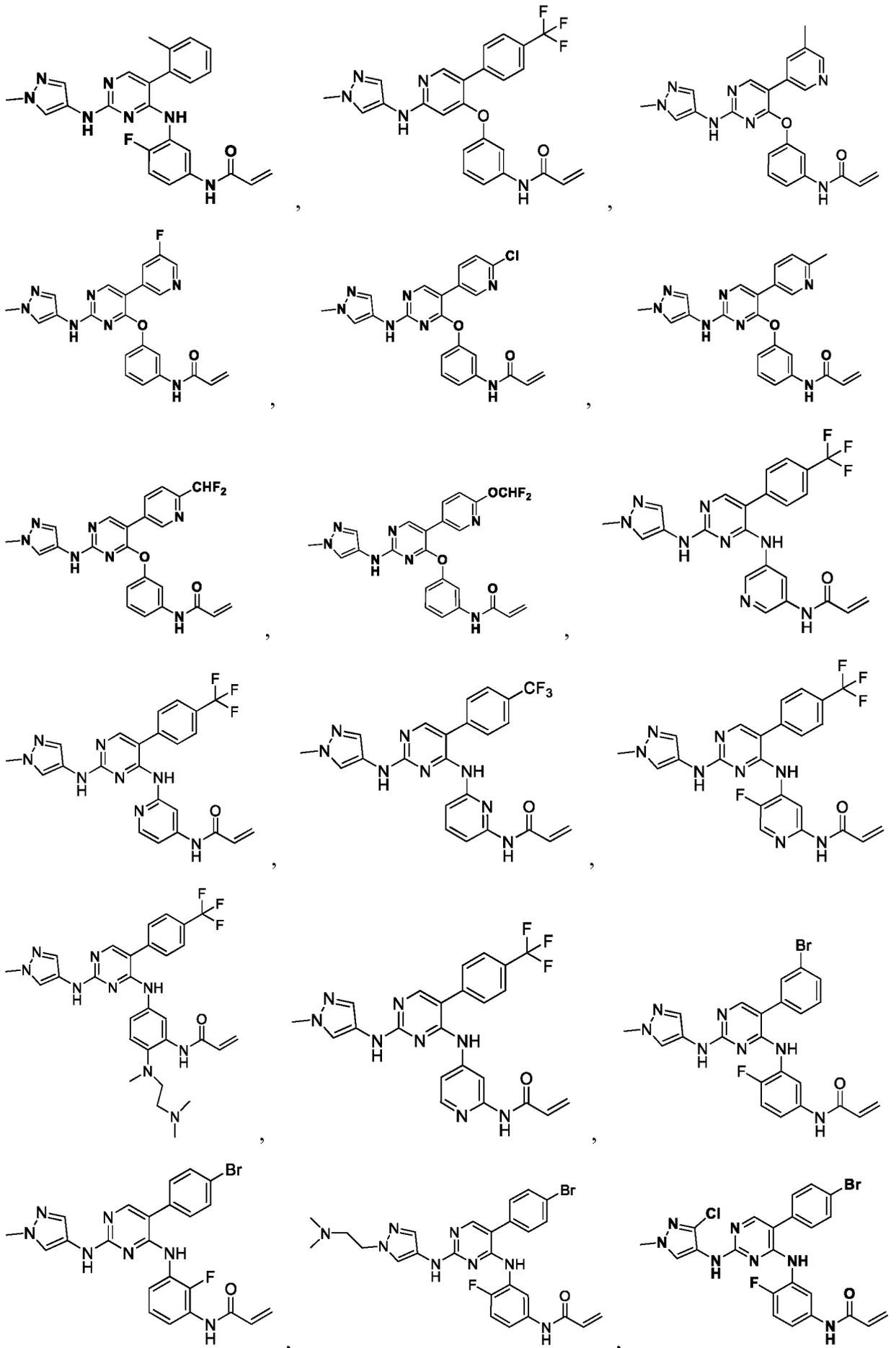


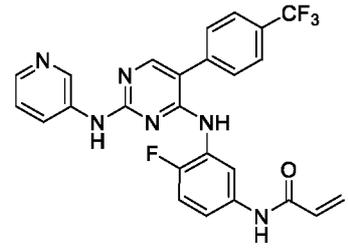
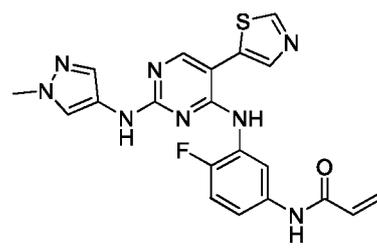
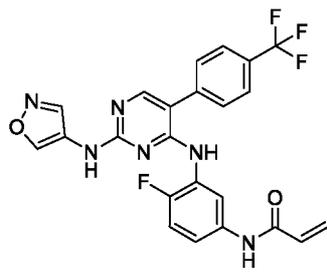
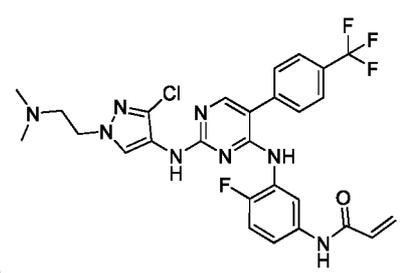
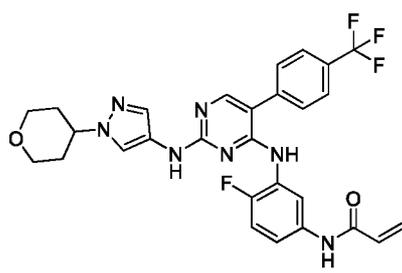
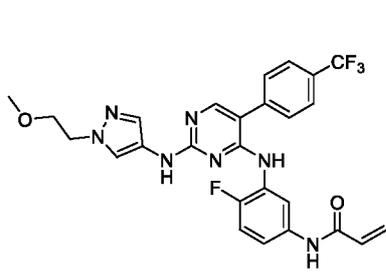
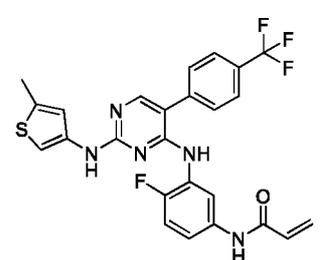
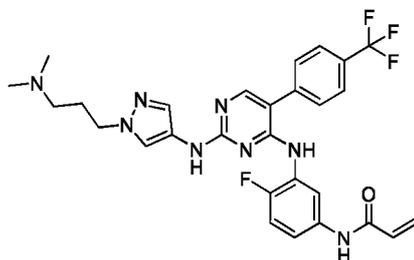
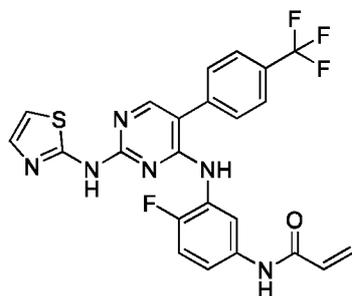
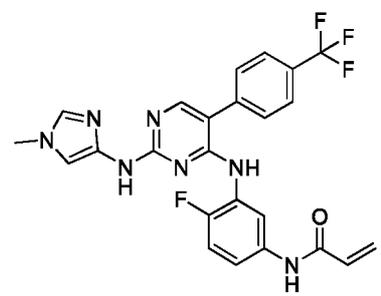
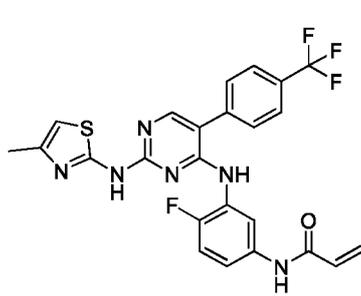
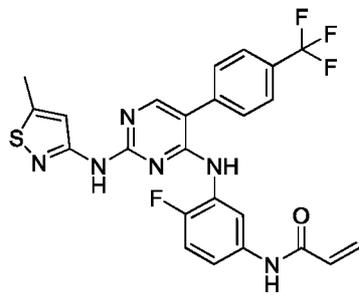
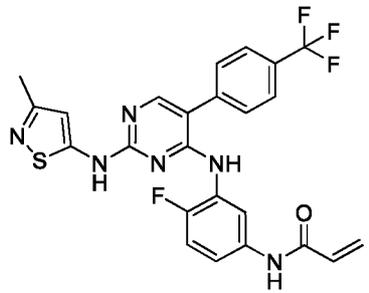
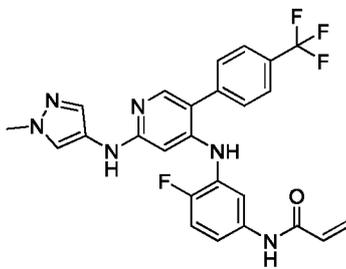
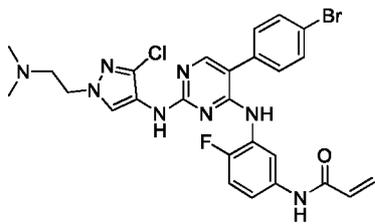
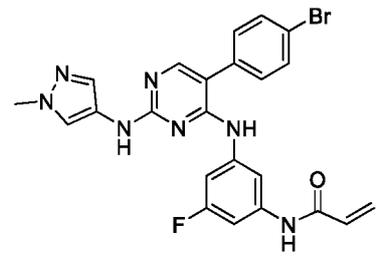
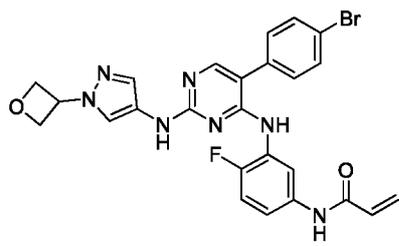


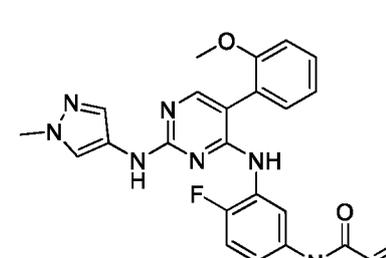
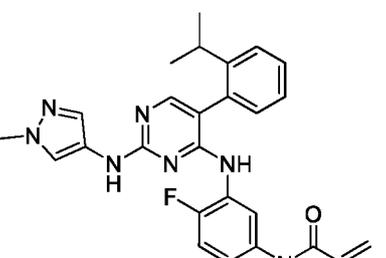
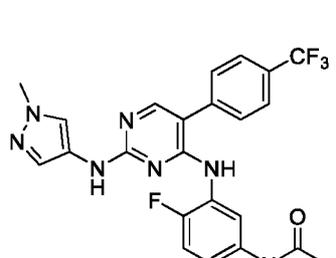
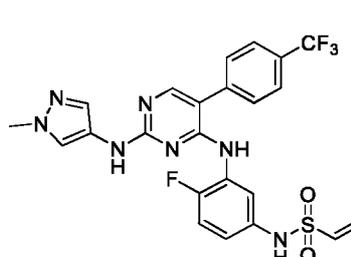
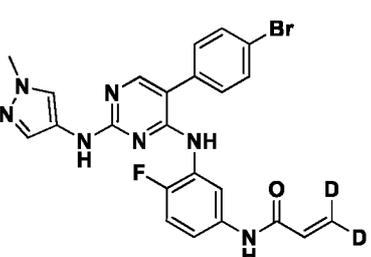
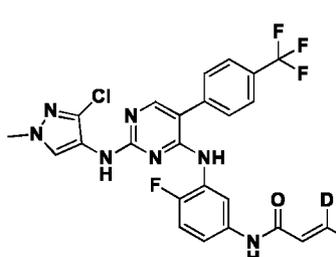
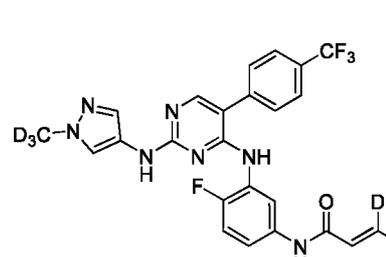
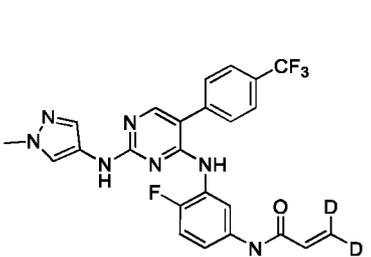
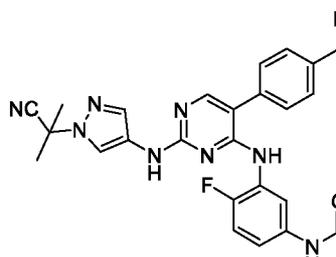
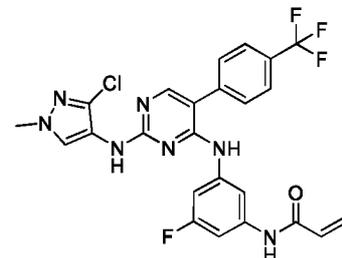
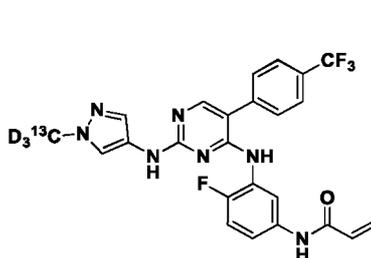
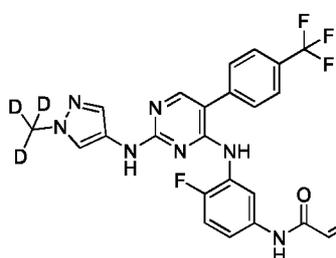
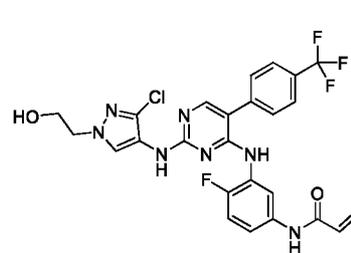
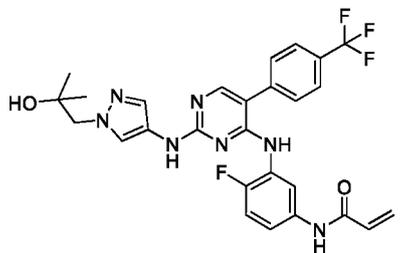
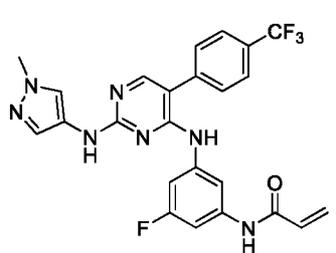
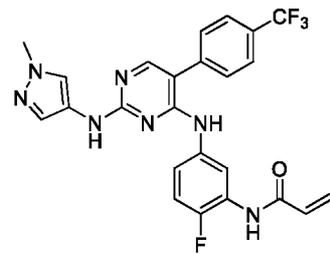
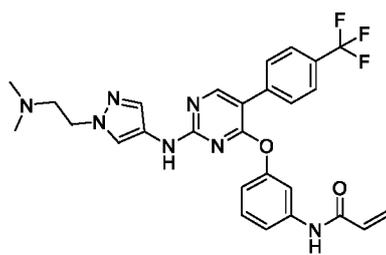
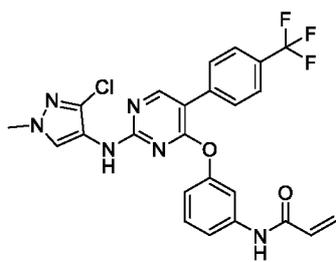


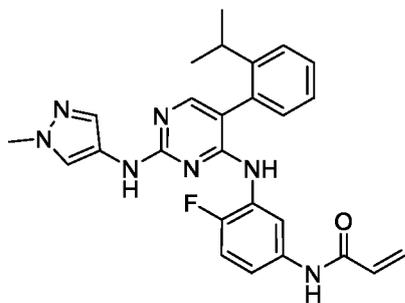




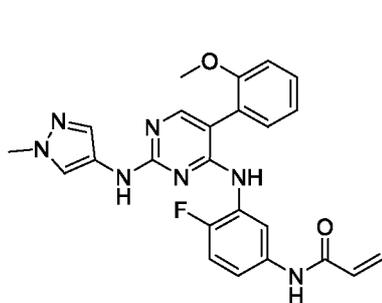




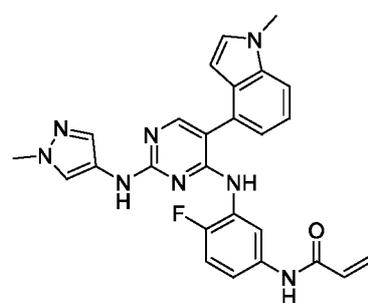




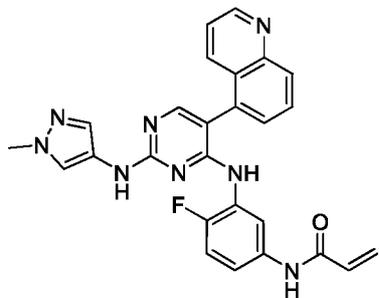
,



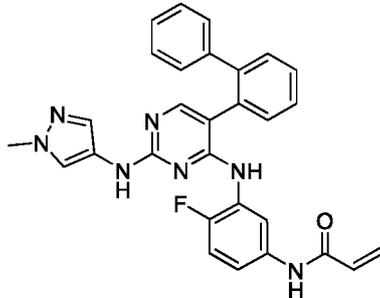
,



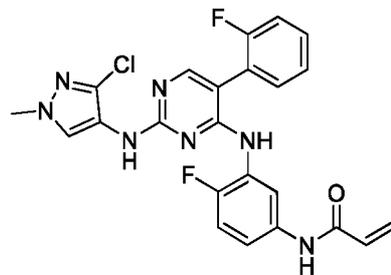
,



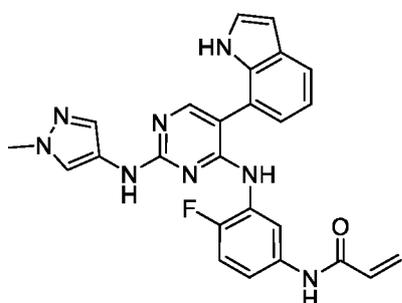
,



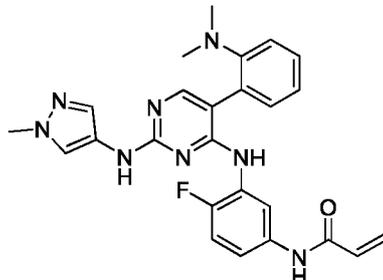
,



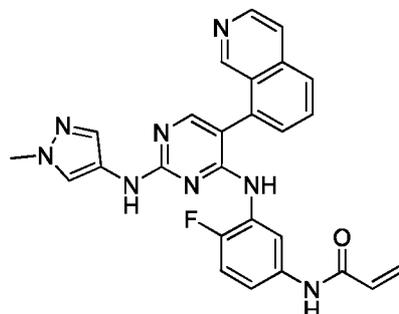
,



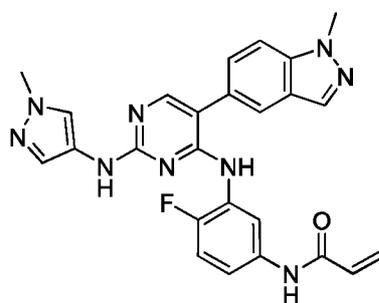
,



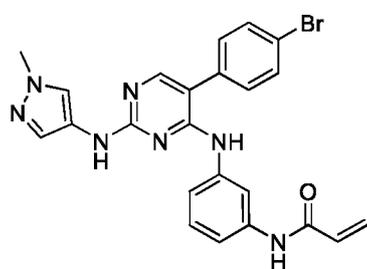
,



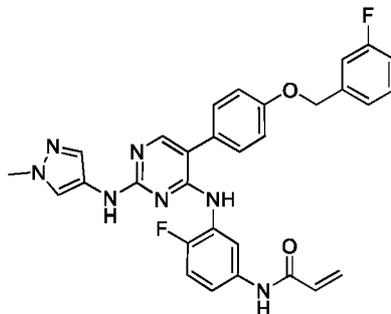
,



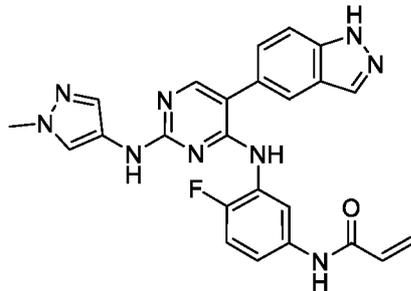
,



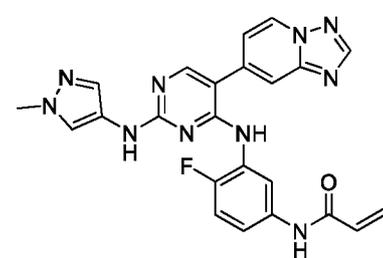
,



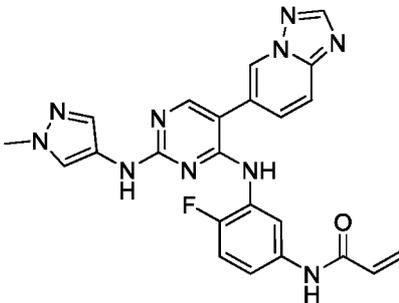
,



,



,



,

являются селективными ингибиторами EGFR по сравнению с HER2.

[0046] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенными профилями безопасности. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенным профилем токсичности. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенным терапевтическим индексом.

[0047] В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0048] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования мутанта киназы семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутант киназы семейства EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант киназы семейства EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.

[0049] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования мутанта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR, и любой их комбинации.

[0050] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования мутанта

лекарственно-устойчивого рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутант лекарственно-устойчивого EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.

[0051] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом соединение проявляет большее ингибирование мутанта EGFR по сравнению с EGFR дикого типа.

[0052] В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.

[0053] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с киназой семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR, и любой их комбинации.

[0054] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство у субъекта

включает мутацию EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.

[0055] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения одной или более раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0056] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0057] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластома, рак головы и шеи, рак легкого или немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак головы и шеи, рак молочной железы, колоректальный рак или глиобластома.

[0058] В некоторых вариантах осуществления рак у субъекта включает мутацию EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой

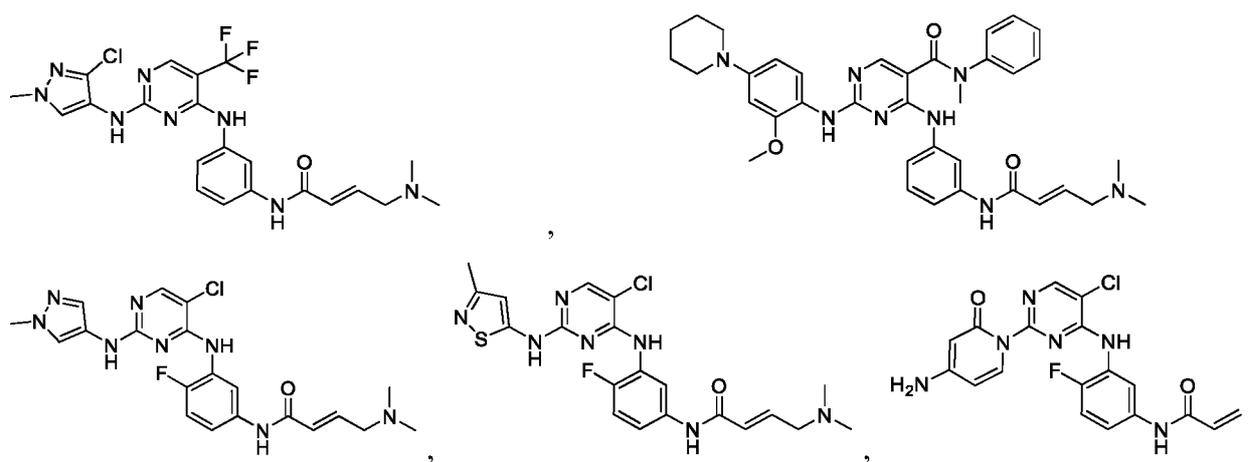
их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.

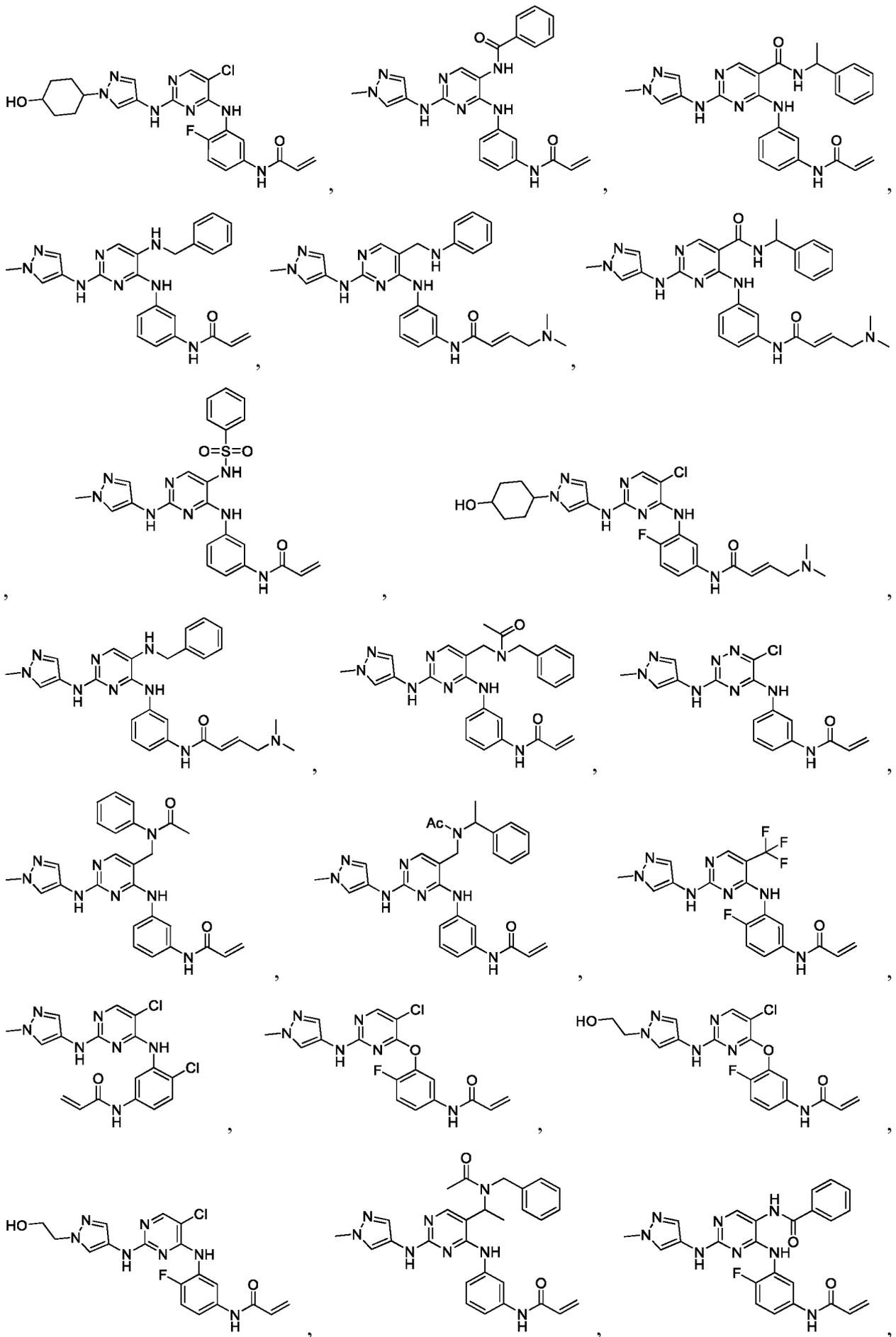
[0059] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

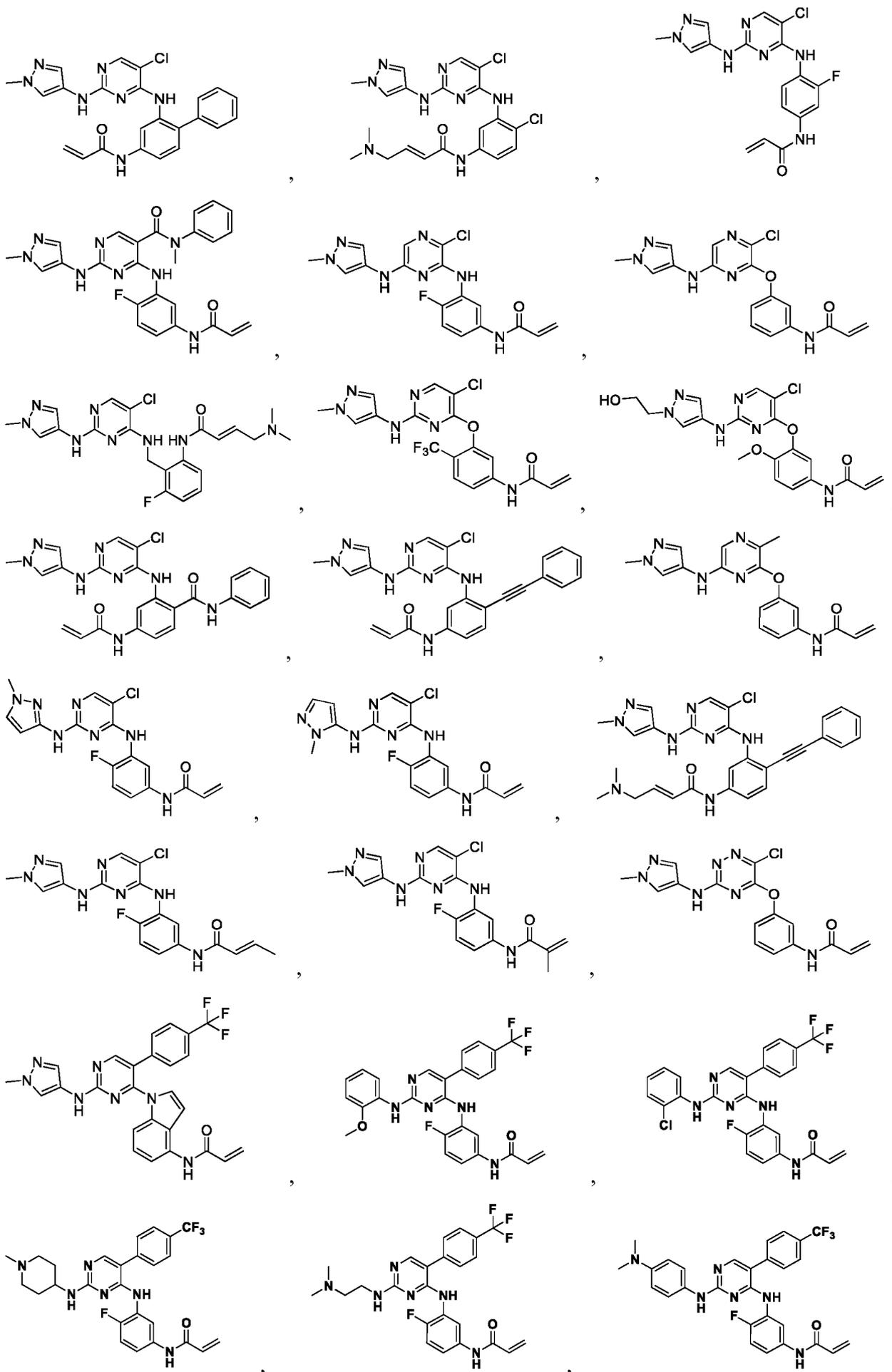
[0060] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой псориаз, экзему или атеросклероз.

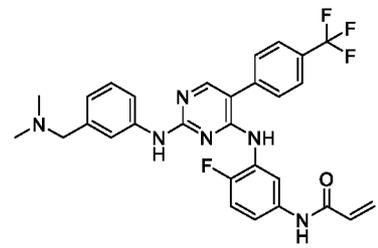
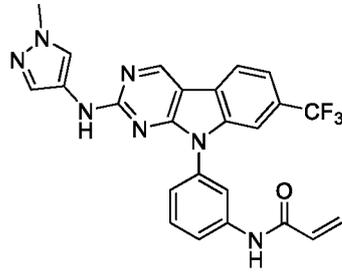
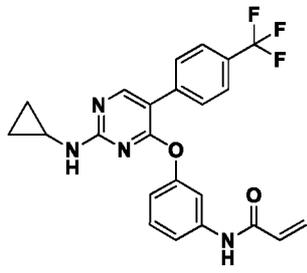
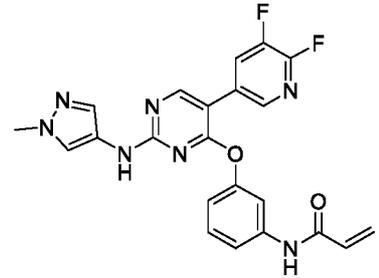
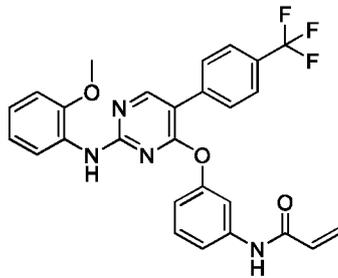
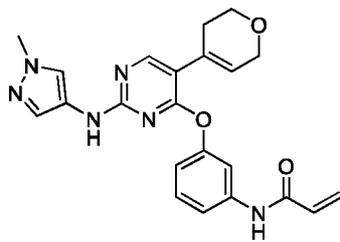
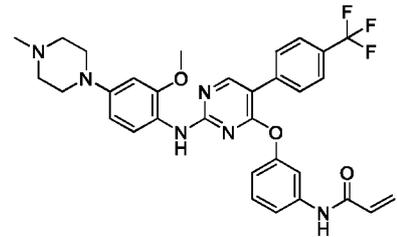
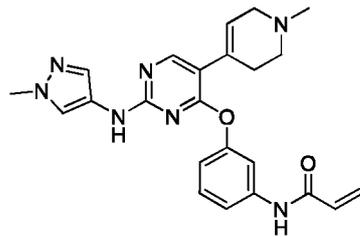
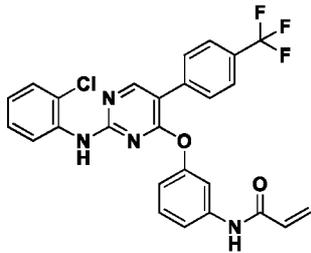
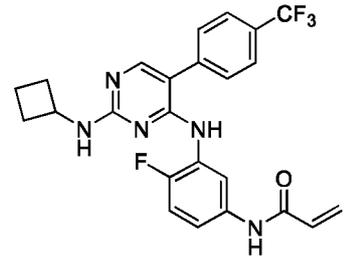
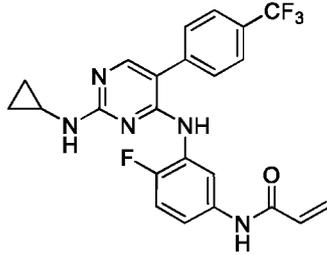
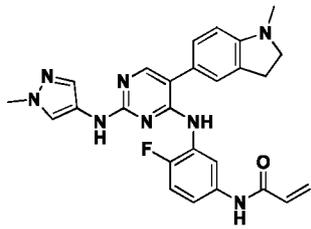
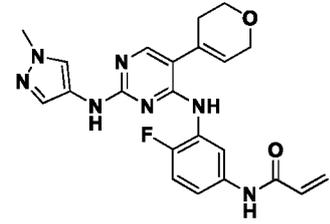
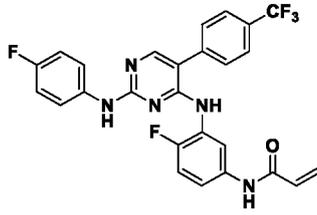
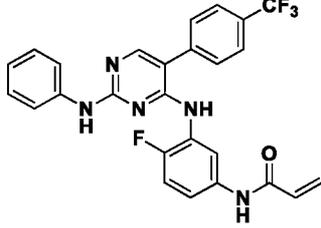
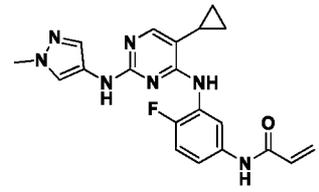
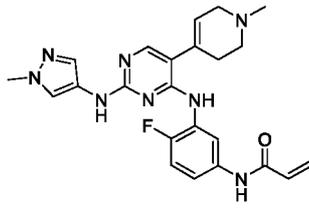
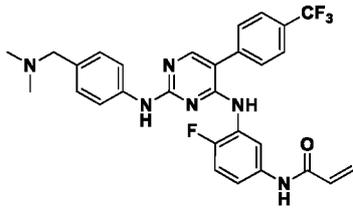
[0061] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание у субъекта включает мутацию EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.

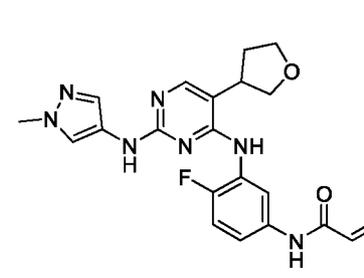
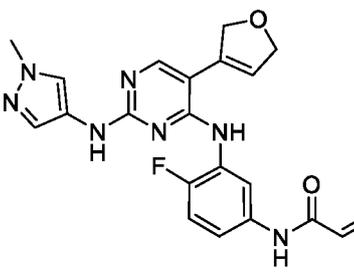
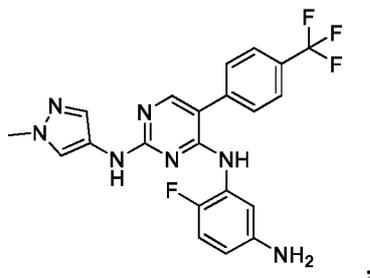
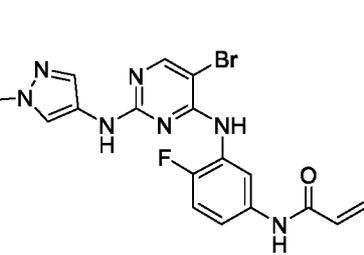
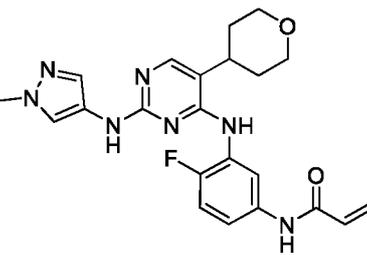
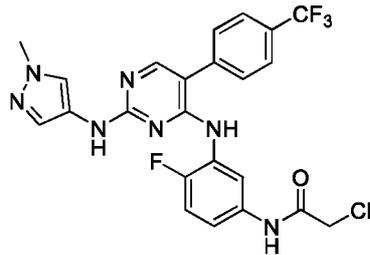
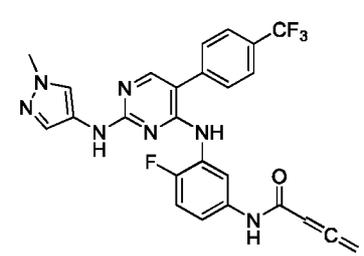
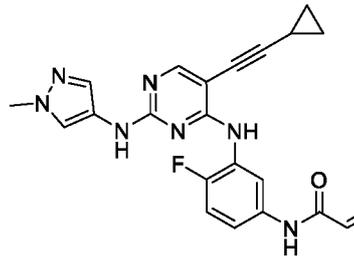
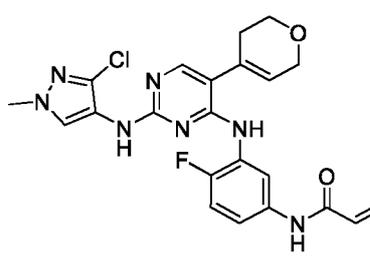
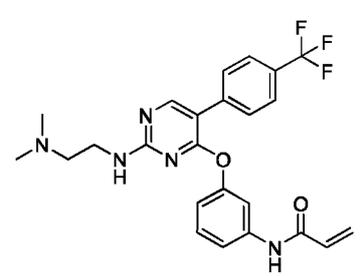
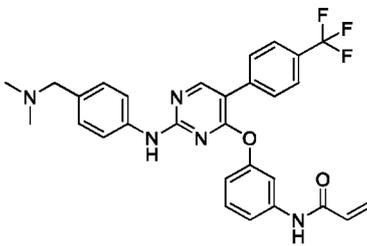
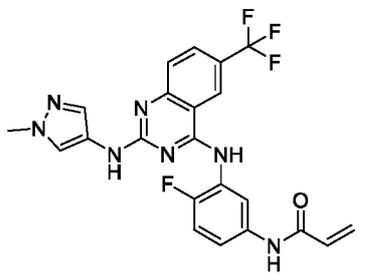
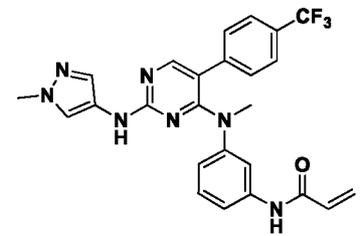
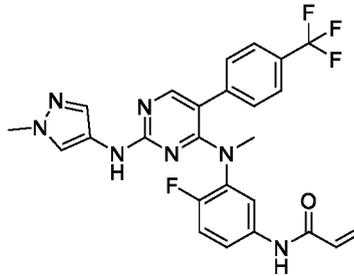
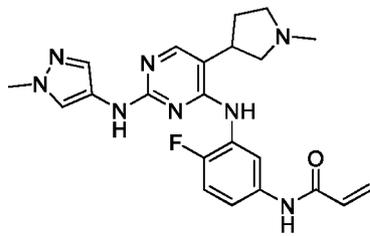
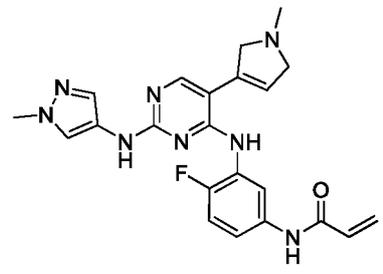
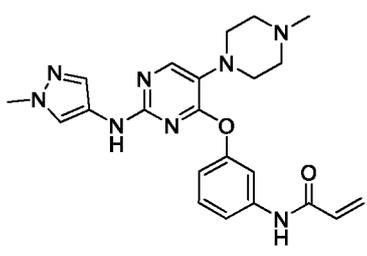
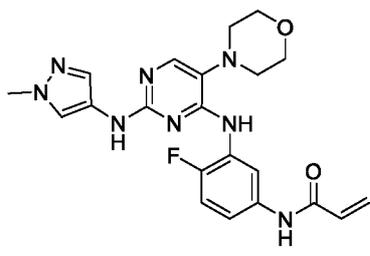
[0062] В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение, где соединение представляет собой:

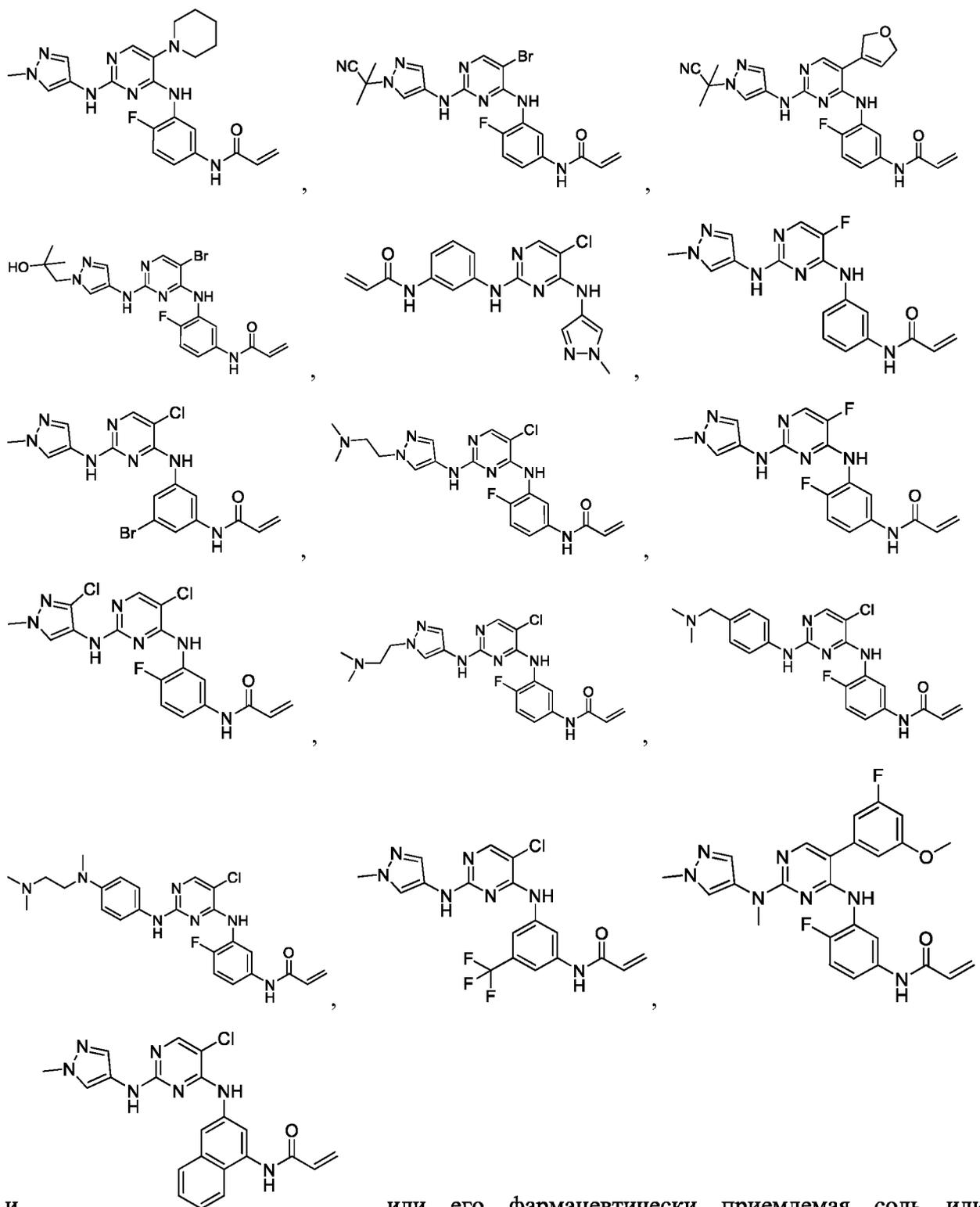












[0063] Настоящее изобретение раскрывает способ получения соединений формулы I или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров, сольватов и гидратов, а также фармацевтических композиций, их содержащих.

[0064] Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения, профилактики или подавления заболеваний и нарушений, опосредованных рецептором эпидермального фактора роста (EGFR).

[0065] Эти и другие особенности, аспекты и преимущества настоящего изобретения станут более понятными со ссылкой на последующее описание. Данное описание предназначено для ознакомления с набором понятий в упрощенной форме. Данное описание не предназначено для определения ключевых характеристик или существенных особенностей объекта, а также не предназначено для ограничения области применения.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0066] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0067] В структурных формулах, приведенных в данном документе, и в настоящем описании, следующие термины имеют указанное значение, если специально не указано иное.

[0068] В контексте данного документа термин «необязательно замещенный» означает, что рассматриваемая группа является незамещенной или замещенной одним или более указанными заместителями. В некоторых вариантах осуществления, когда рассматриваемая группа замещена более чем одним заместителем, заместитель является одним и тем же. В некоторых вариантах осуществления, когда рассматриваемая группа замещена более чем одним заместителем, заместитель является различным. В некоторых вариантах осуществления контрольная группа необязательно замещена одной или более дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкила), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкила), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкила), -S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых других вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄алкила), -C(=O)N(C₁-C₄алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄алкила), -S(=O)₂N(C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, -SC₁-C₄алкила, -S(=O)C₁-C₄алкила, и -S(=O)₂C₁-C₄алкила. В некоторых вариантах осуществления

необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, и -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из предшествующих групп. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклический или циклический) включает оксо (=O)

[0069] В контексте данного документа, C₁-C_x включает C₁-C₂, C₁-C₃ . . . C₁-C_x. Исключительно в качестве примера, группа, обозначенная как "C₁-C₆", указывает, что в состав группы входит от одного до шести атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера, «C₁-C₄ алкил» означает, что в алкильной группе имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила

[0070] Термин «алкил» относится к монадикальной разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примером этого термина являются такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-гексил и тому подобное.

[0071] Термин «циклоалкил» относится, если не указано иное, к карбоциклическим группам, содержащим от 3 до 6 атомов углерода, имеющим одно циклическое кольцо или несколько конденсированных колец, или спироциклических колец, или мостиковых колец. Это определение охватывает насыщенные или частично ненасыщенные кольца. Такие циклоалкильные группы включают, например, структуры с одним кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил и тому подобное.

[0072] «Гало» или «галоген», отдельно или в сочетании с любым другим термином, означает галогены, такие как хлор (Cl), фтор (F), бром (Br) и йод (I).

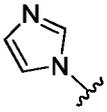
[0073] Термин «арил» относится к радикалу, полученному из системы углеводородных колец, включающей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Это определение охватывает моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, а также конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *ас*-индацена, *втор*-индацена, индана, индена, нафталина, фенолена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не указано иное, термин «арил» или префикс «ар-» (например, в «аралкил») подразумевает включение арильных

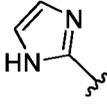
радикалов, которые необязательно замещены.

[0074] Термин «фенил» относится к ароматической карбоциклической группе из 6 атомов углерода, имеющей одно кольцо.

[0075] Термин «фенилалкил» относится к монорадикальной разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, замещенных ароматической карбоциклической группой из 6 атомов углерода, имеющей одно кольцо.

[0076] Термин «гетероарил» относится к ароматической циклической группе, содержащей 5 или 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, по меньшей мере в одном кольце. «X-связанный гетероарил» относится к гетероарилу,

связанному с остальной частью молекулы через атом X. Например,  представляет

собой N-связанный имидазолил, а  представляет собой C-связанный имидазолил.

[0077] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ненасыщенной группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, или спироциклических колец, или мостиковых колец, если не указано иное, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, в кольце.

[0078] Термин «алкенил» относится к ненасыщенным алифатическим группам, имеющим по меньшей мере одну двойную связь.

[0079] Термин «алкинил» относится к ненасыщенным алифатическим группам, содержащим по меньшей мере одну тройную связь.

[0080] Термин «амино» относится к радикалу $-NH_2$.

[0081] Термин «циано» относится к радикалу $-CN$.

[0082] Термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу $-OH$.

[0083] Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, как описано выше, где один или более атомов углерода алкила заменены атомом O, N или S. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкильная группа является необязательно замещенной, как описано ниже. Примеры гетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими: $-OCH_2CH_2OMe$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, and $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2N(Me)_2$.

[0084] Группа «гетероциклоалкил» относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил конденсируется с арилом или гетероарилом. В

некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. В одном аспекте гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкил. В другом аспекте гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим или бициклическим. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3, 4, 5, 6, 7 или 8-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3, 4, 5 или 6-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3 или 4-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атома S в кольце.

[0085] Термин «галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как описано выше, где один или более атомов углерода алкила заменены атомом галогена. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа является необязательно замещенной, как описано ниже. Репрезентативные галогеналкильные группы включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил и трифторэтил.

[0086] Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой (NH₂). В некоторых вариантах осуществления аминоалкильная группа является незамещенной или замещенной алкилом у атома азота.

[0087] Термин «алкокси» относится к группе R-O-, где R представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил, или необязательно замещенный алкенил, или необязательно замещенный алкинил; или необязательно замещенный циклоалкенил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил имеют значения, указанные в данном документе. Характерные примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси, 1,2-диметилбутокси, трифторметокси и тому подобное.

[0088] Соединения, описанные в данном документе, включают изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, указанным в различных формулах и структурах, представленных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число,

отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. В некоторых вариантах настоящие соединения включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P and ^{33}P . В одном аспекте изотопно-меченые соединения, описанные в данном документе, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , можно использовать в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В одном аспекте замена изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде изотопных вариантов. В некоторых вариантах осуществления изотопный вариант соединения, описанный в данном документе, имеет один или несколько атомов водорода, замещенных дейтерием.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, существуют в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (т.е. геометрические изомеры), региоизомеры, энантиомеры или диастереомеры. Соответственно, химические структуры, изображенные в настоящем документе, охватывают все возможные энантиомеры и стереоизомеры проиллюстрированных или идентифицированных соединений, включая стереоизомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые), а также энантиомерные и стереоизомерные смеси. В некоторых вариантах осуществления смеси энантиомеров и стереоизомеров разделяют на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры с использованием способов разделения или способов хирального синтеза, хорошо известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления соединения также существуют в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кетоформу и их смеси. Соответственно, химические структуры, изображенные в данном документе, охватывают все возможные таутомерные формы проиллюстрированных или идентифицированных соединений.

[0090] В некоторых вариантах осуществления раскрытое в данном документе соединение представляет собой свободное основание, соль, гидрат, изомер, диастереомер, пролекарство (например, сложный эфир), метаболит, комплекс ионной пары или хелатную форму. В некоторых вариантах осуществления соединения существуют как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратированные

формы и в виде N-оксидов. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой гидратированные, сольватированные или N-оксиды. Также в рамках настоящего изобретения рассматриваются родственные соединения, аналоги, продукты гидролиза, метаболиты и предшественники или пролекарства соединения. В целом, если не указано иное, все физические формы эквивалентны для целей, предусмотренных в данном документе, и предполагается, что они входят в объем настоящего раскрытия.

[0091] «Фармацевтически приемлемая соль» включает соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, например соляную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоты, так и органические кислоты, например лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или *n*-толуолсульфоновую кислоты. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия) и щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль, полученную из кислот, включая, но не ограничиваясь ими, следующие: уксусную, альгиновую, антраниловую, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, муравьиную, фумаровую, фуриновую, галактуроновую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, гликолевую, бромистоводородную, соляную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фенилуксусную, фосфорную, пропионовую, салициловую, стеариновую, янтарную, сульфаниловую, серную, винную кислоты или *p*-толуолсульфонокислоту.

[0092] «Фармацевтическая композиция» относится к одному или более активным ингредиентам и одному или более инертным ингредиентам, входящим в состав носителя, а также к любому продукту, полученному прямо или косвенно в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов или от диссоциации одного или более ингредиентов, или от других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению охватывают любую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

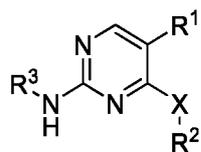
[0093] «Носитель» относится к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или наполнителю, с которым вводят терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления такие

фармацевтические носители представляют собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, включая, но не ограничиваясь ими, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. В некоторых вариантах осуществления вода является носителем при пероральном введении фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления физиологический раствор и водная декстроза являются типичными носителями, когда фармацевтическую композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления в качестве жидких носителей для инъекционных растворов используют солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие фармацевтические эксципиенты включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т.п. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или буферных агентов pH. В некоторых вариантах осуществления эти композиции имеют форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, составов с замедленным высвобождением и т.п. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в виде суппозитория с традиционными связующими и носителями, такими как триглицериды. В некоторых вариантах осуществления пероральный состав содержит носители, такие как маннит фармацевтической степени чистоты, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния и т. д. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» E.W. Martin. Такие композиции будут содержать терапевтически эффективное количество терапевтического средства, например, в очищенной форме, вместе с подходящим количеством носителя, чтобы обеспечить форму для надлежащего введения пациенту. Состав должен соответствовать способу введения.

[0094] «Комбинированный» или «в комбинации» или «комбинация» следует понимать как функциональное совместное введение, охватывающее сценарии, при которых соединения вводят по отдельности, в разных составах, при разных способах введения (например, подкожно, внутривенно или перорально) и в разное время введения. В некоторых вариантах осуществления отдельные соединения таких комбинаций вводят последовательно в виде отдельных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления отдельные соединения таких комбинаций вводят одновременно в составе комбинированных фармацевтических композиций.

Соединения

[0095] В одном аспекте в данном документе предложено соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

X представляет собой –NH– или –O–;

R¹ представляет собой –(C(R⁴)₂)_nR⁵, где R⁵ замещен 0 или 1 R^{5'};

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксиль, алкокси или гетероалкил;

R⁵ представляет собой C₄₋₁₀циклоалкил, C-связанный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{5'} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, оксо, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксиль, амино, –NH₂, –NHR⁶, –N(R⁶)₂, –C(=O)NH₂, –C(=O)NHR⁶, –C(=O)N(R⁶)₂, –NR⁶C(=O)R⁶, –NHC(=O)R⁶, –S(=O)₂алкил, –S(=O)₂арил, –S(=O)₂NH₂, –S(=O)₂NHR⁶, –S(=O)₂N(R⁶)₂, –S(=O)₂гетероарил, алкокси или галогеналкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R² представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен по меньшей мере одним R⁷ и 0, 1 или 2 R⁸;

каждый R⁷ независимо представляет собой

The three structures are: $\text{Y}-\text{C}(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9')$, $\text{Y}-\text{C}(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9')-\text{N}(\text{R}^{10})$, and $\text{Y}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{R}^9)$.

или

The structure is: $\text{Y}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{R}^9)-\text{N}(\text{R}^{10})$.

Y представляет собой –C(=O)–, –S(=O)– или –S(=O)₂–;

R⁹ и R^{9'} независимо представляют собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероалкил или (алкил)гетероциклоалкил;

R¹⁰ представляет собой водород, алкил, галогеналкил или циклоалкил;

каждый R⁸ независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксиль, амино, –N(R¹¹)₂, –S(=O)₂алкил, –S(=O)₂арил, –S(=O)₂гетероарил или алкокси;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;
 R^3 представляет собой гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, алкокси, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или циклоалкил, где каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил независимо замещен 0, 1 или 2 R^{14} ;

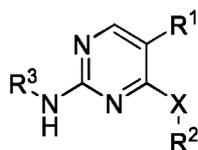
каждый R^{13} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{14} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксигруппа, аминогруппа, $-N(R^{15})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси; и

каждый R^{15} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

при условии, что когда X представляет собой -O-, R^5 не является C-связанным гетероциклоалкилом.

[0096] В одном аспекте в данном документе предложено соединение Формулы I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

X представляет собой $-NH-$ или $-O-$;

R^1 представляет собой $-(C(R^4))_nR^5$, где R^5 незамещен или замещен 1 $R^{5'}$;

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксигруппа, алкокси или гетероалкил;

R^5 представляет собой C_{4-10} циклоалкил, арил или гетероарил;

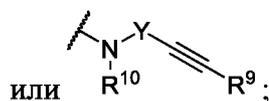
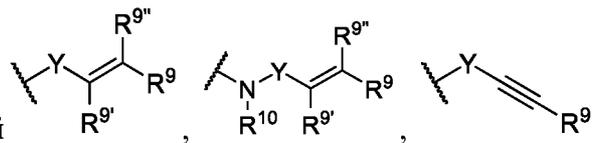
каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой дейтерий, арил, гетероарил, алкил, C_3-C_6 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, оксо, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксигруппа, аминогруппа, $-NH_2$, $-NHR^6$, $-N(CH_3)R^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-C(=O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(=O)R^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^6$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-S(=O)_2$ гетероарил, алкокси или галогеналкокси;

каждый R^6 независимо представляет собой алкил, аминалкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R^2 представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где арил,

гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 ;

каждый R^7 независимо представляет собой



Y представляет собой $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

R^9 , $R^{9'}$, и $R^{9''}$ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероалкил или (алкил)гетероциклоалкил;

R^{10} представляет собой водород, алкил, галогеналкил или циклоалкил;

каждый R^8 независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксиль, амино, $-N(R^{11})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R^3 представляет собой гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, алкокси, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или циклоалкил, где каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил независимо незамещен или замещен 0, 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{14} независимо представляет собой дейтерий, арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксиль, амино, $-N(R^{15})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси; и

каждый R^{15} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил.

[0097] Для любого и всех вариантов осуществления заместители выбраны из подмножества перечисленных альтернатив. Например, в некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-O-$.

[0098] В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или

3. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 2, или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2, В некоторых вариантах осуществления n равно 3.

[0099] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, хризенил, пиренил, С-связанный пиридил, С-связанный пиримидинил, С-связанный пиразолил, С-связанный имидазолил или С-связанный индолил; где R^5 замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, С-связанный пиридил, С-связанный пиримидинил, С-связанный пиразолил или С-связанный имидазолил; где R^5 замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фенил; где фенил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой нафтил; где нафтил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой антраценил; где антраценил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой фенантренил; где фенантренил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой хризенил; где хризенил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой пиренил; где пиренил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой С-связанный пиридил; где С-связанный пиридил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой С-связанный пиримидинил; где С-связанный пиримидинил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой С-связанный пиразолил; где С-связанный пиразолил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой С-связанный имидазолил; где С-связанный имидазолил замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой С-связанный индолил; где С-связанный индолил замещен 0 или 1 $R^{5'}$.

[0100] В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления R^5 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления R^5 замещен 1 $R^{5'}$.

[0101] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксильный, алкокси или гетероалкил. В некоторых

вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил или алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фтор, хлор, трифторметил, трифторэтил, пentaфторэтил, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой водород, метил, фтор, трифторметил, метокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой гидроксиль. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой трифторэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой пentaфторэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 представляет собой трифторметокси.

[0102] В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, гидроксиль, $-N(R^6)_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2NH_2$, алкокси или галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксиль, амино, $-N(R^6)_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси. В некоторых

вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, или алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой гидроксигруппа. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой аминогруппа. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой $-N(R^6)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой $-S(=O)_2$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой $-S(=O)_2$ арил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой $-S(=O)_2$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, хризенил, пиренил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридилил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фтор, хлор, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой фенил, пирролил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридилил, пиримидинил, метил, этил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, фтор, хлор, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой метил, этил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, фтор, хлор, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, метокси, этокси, фторметил, дифторметил,

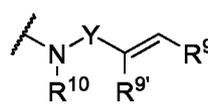
трифторметил, фторметокси, дифторметокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой метил, морфолинил, фтор, хлор, циано, $-C(=O)NHMe$, $-NHC(=O)Me$, $-S(=O)_2NH_2$, метокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой фенил, имидазолил, пиридинил, метил, *трет*-бутил, пирролидинил, морфолинил, фтор, циано, гидроксид, $-N(R^6)_2$, или метокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой антраценил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой фенантренил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой хризенил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиренил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пирролил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой имидазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой триазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой тетразолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой индолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой индазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой бензимидазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой азаиндолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой тиазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой изотиазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой оксазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой изоксазолил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиразинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой триазинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой хинолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой изохинолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой хиноксалинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой хиназолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой циннолинил. В некоторых вариантах

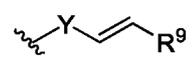
осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой нафтиридинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой имидазолидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой $-C(=O)NHMe$. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой $-NHC(=O)Me$. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой $-S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^{5'}$ представляет собой дифторметокси.

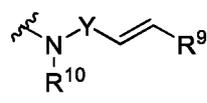
[0103] В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, хризенил или пиренил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой метил или фенил. В некоторых

вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой антраценил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой фенантренил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой хризенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой пиренил.

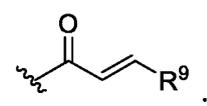
[0104] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой арил, где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гетероарил, где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклоалкил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гетероциклоалкил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил или триазинил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, циклогексил или пирролил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклопропил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклобутил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклопентил; где R^2 замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклогексил; где R^2 замещен по меньшей

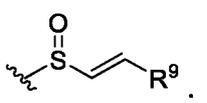
вариантах осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах

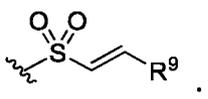
осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах

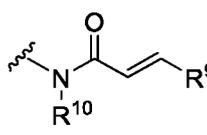
осуществления R^7 представляет собой  .

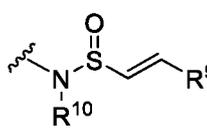
[0107] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-C(=O)-$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-S(=O)-$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-S(=O)_2-$.

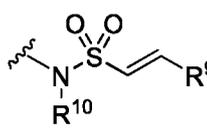
[0108] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой  . В

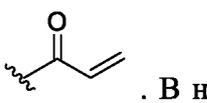
некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых

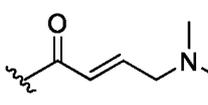
вариантах осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах

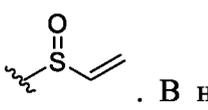
осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах

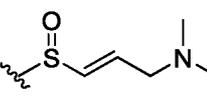
осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах

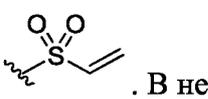
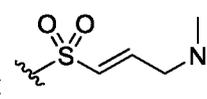
осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах

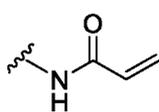
осуществления R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

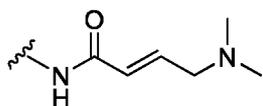
R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^7

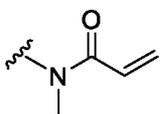
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет

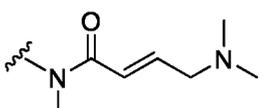
собой  . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой

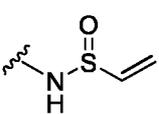
 . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой  .

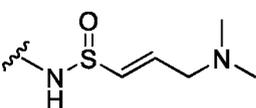
В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой . В некоторых

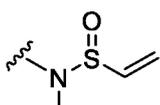
вариантах осуществления R^7 представляет собой . В некоторых

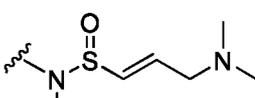
вариантах осуществления R^7 представляет собой . В некоторых вариантах

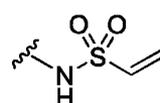
осуществления R^7 представляет собой . В некоторых вариантах

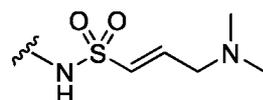
осуществления R^7 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

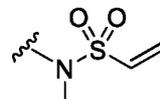
R^7 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^7

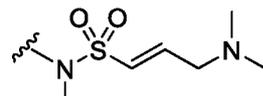
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой



[0109] В некоторых вариантах осуществления R^9 и $R^{9'}$ независимо представляют собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, галогеналкил или (алкил)гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой водород, галоген, алкил, циклоалкил или гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой водород, галоген или гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 и $R^{9'}$

независимо представляют собой водород, фтор, хлор, метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, метоксиметил, диметиламинометил, 1-пиперидинилметил, 1-морфолинилметил или фторметил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой водород, фтор, хлор, гидроксиэтил или метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой гидроксиэтил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой диметиламинометил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой 1-пиперидинилметил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой 1-морфолинометил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой фторметил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой гидроксиэтил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой диметиламинометил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой 1-пиперидинилметил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой 1-морфолинометил. В некоторых вариантах осуществления $R^{9'}$ представляет собой фторметил.

[0110] В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород или алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой *трет*-бутил.

[0111] В некоторых вариантах осуществления R^2 не замещен R^8 . В некоторых вариантах

осуществления R^2 замещен 1 или 2 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 замещен 1 R^8 . В некоторых вариантах осуществления R^2 замещен 2 R^8 .

[0112] В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фтор, хлор, гетероалкил, циано, гидроксигруппа, аминогруппа, $-N(R^{11})_2$, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фтор, хлор, $-N(R^{11})_2$, гидроксигруппа, метоксиэтил или циано. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо представляет собой $-N(R^{11})_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой гидроксигруппа. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 представляет собой циано.

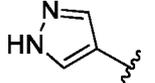
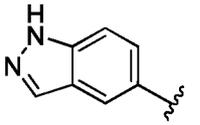
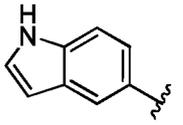
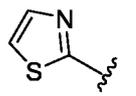
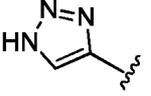
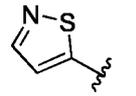
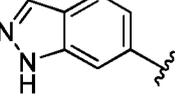
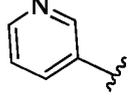
[0113] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой алкил или арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, хризенил или пиренил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой метил или фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой антраценил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой фенантренил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой хризенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} представляет собой пиренил.

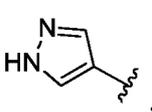
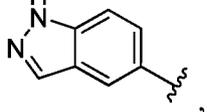
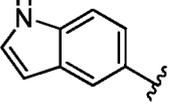
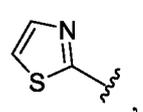
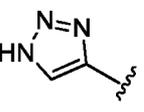
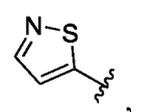
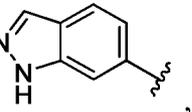
[0114] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил или нафтиридинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой имидазолил, пиразолил, триазолил, индолил, индазолил, тиазолил, изотиазолил или пиридинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пирролил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой имидазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2, или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиразолил; где R^3 замещен 0, 1, 2, или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой триазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой тетразолил; где R^3 замещен 0, 1, 2, или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой индолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой индазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой бензимидазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой азаиндолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой тиазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой изотиазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой оксазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой изоксазолил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах

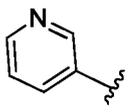
осуществления R^3 представляет собой пиридинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиримидинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиридазинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пирозинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой триазинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хинолинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой изохинолинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хиноксалинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хиназолинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циннолинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой нафтиридинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} .

[0115] В некоторых вариантах осуществления R^3 незамещен. В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен по меньшей мере 1 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен по меньшей мере 2 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен 1 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен 2 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 замещен 3 R^{12} .

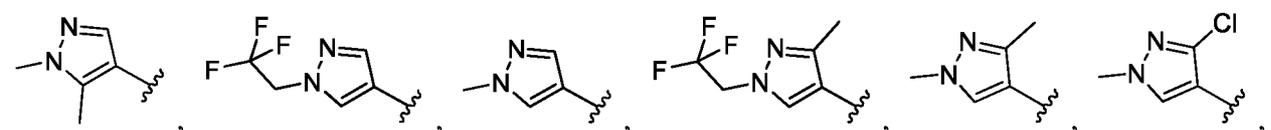
[0116] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой , , , , , , , или ,

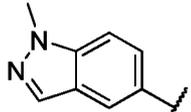
где R^3 замещен от 0 до 3 R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

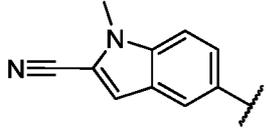
, , , , , , ,

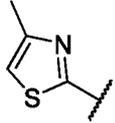
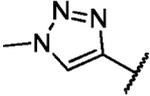
или , где R^3 замещен 1 или 2 R^{12} .

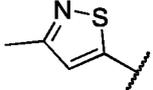
[0117] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой:

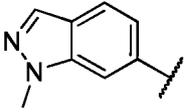


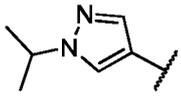
с собой  . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

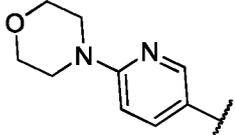
 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

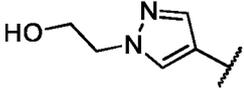
 . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В

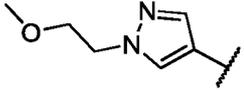
некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

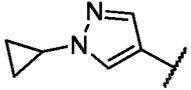
вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

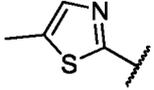
осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

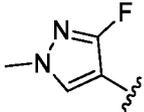
осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

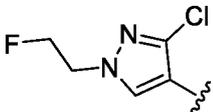
осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

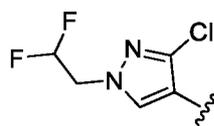
осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

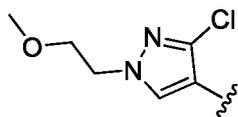
осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет

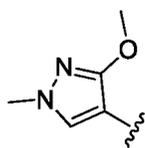
с собой  . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



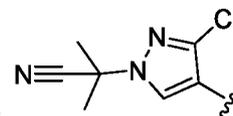
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



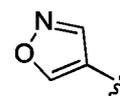
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

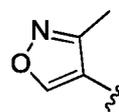


. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



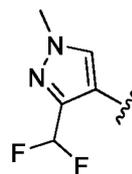
. В некоторых

вариантах осуществления R^3 представляет собой



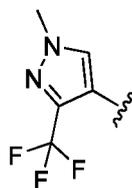
. В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой



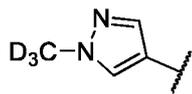
. В некоторых вариантах осуществления R^3

представляет собой

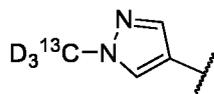


. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет

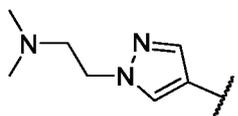
собой



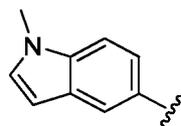
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



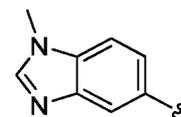
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



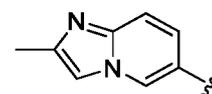
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



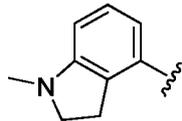
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

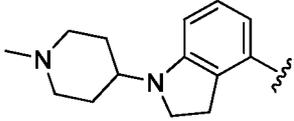


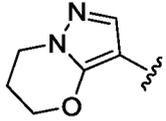
. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

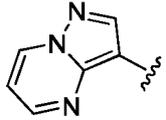


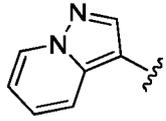
. В

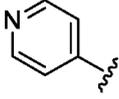
некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

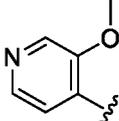
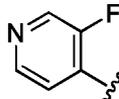
вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

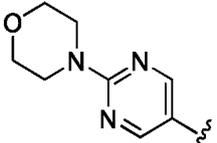
вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах

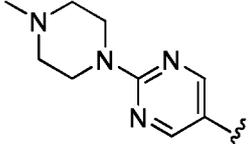
осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

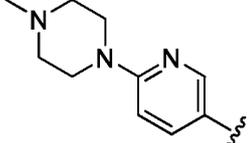
R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^3

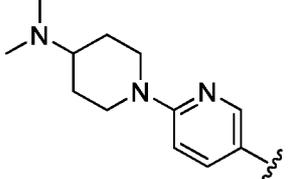
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет

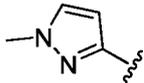
собой  . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В

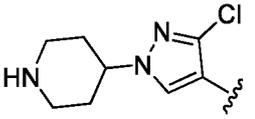
некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

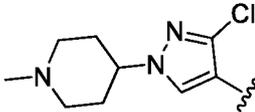
вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

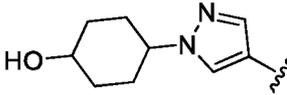
вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

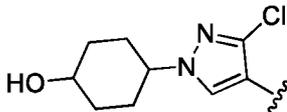
вариантах осуществления R^3 представляет собой  . В некоторых

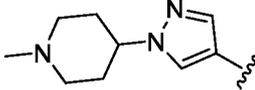
вариантах осуществления R^3 представляет собой . В некоторых вариантах

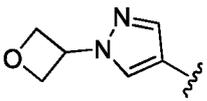
осуществления R^3 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R^3 представляет собой .

[0121] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, алкокси, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой $-N(R^{13})_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой $-S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет

собой $-S(=O)_2$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой $-S(=O)_2$ арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой $-S(=O)_2$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, трифторэтил, пентафторэтил, фтор, хлор, циано, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, $-N(R^{13})_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, трифторэтил, хлор, циано, морфолинил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторэтил или хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой метил или хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой гидроксиэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой трифторэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой пентафторэтил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой имидазолидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах

осуществления каждый R^{12} представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} представляет собой циклогексил.

[0122] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой метил, циклопропил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13} представляет собой циклогексил.

[0123] В некоторых вариантах осуществления арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} замещен 1 или 2 R^{14} . В некоторых

вариантах осуществления арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} замещен 1 R^{14} . В некоторых вариантах осуществления арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} замещен 2 R^{14} .

[0124] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксид, амино, $-N(R^{15})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, $-N(R^{15})_2$, или алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой гидроксид. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой амино. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой $-N(R^{15})_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой $-S(=O)_2$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой $-S(=O)_2$ арил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой $-S(=O)_2$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фтор, хлор, циано, $-N(R^{15})_2$, метокси, этокси или трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, фтор, хлор, $-N(R^{15})_2$, или метокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой этил. В некоторых вариантах

осуществления каждый R^{14} представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой *изо*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой имидазолидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{14} представляет собой трифторметокси.

[0125] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} независимо представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой *изо*-пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой *n*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой *изо*-бутил. В

некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{15} представляет собой циклогексил.

[0126] В некоторых вариантах осуществления:

X представляет собой $-NH-$ или $-O-$;

n равно 0;

R^5 представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 $R^{5'}$;

R^2 представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 ; и

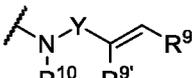
R^3 представляет собой пиразолил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} .

[0127] В некоторых вариантах осуществления R^2 замещен 1 R^7 и 0, 1 или 2 R^8 .

[0128] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-NH-$.

[0129] В некоторых вариантах осуществления $R^{5'}$ представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил.

[0130] В некоторых вариантах осуществления:

R^7 представляет собой ; и

R^8 представляет собой галоген.

[0131] В некоторых вариантах осуществления:

R^8 представляет собой фтор;

Y представляет собой $-C(=O)-$;

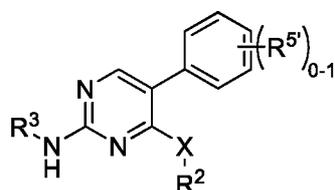
R^9 и $R^{9'}$ представляют собой водород; и

R^{10} представляет собой водород.

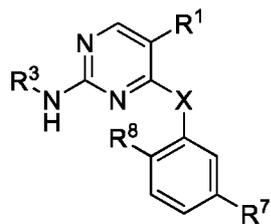
[0132] В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой алкил.

[0133] В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой метил.

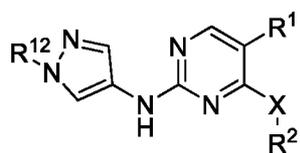
[0134] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы I-A, Формулы I-B, Формулы I-C, Формулы I-D, Формулы I-E, Формулы I-F или Формулы I-G:



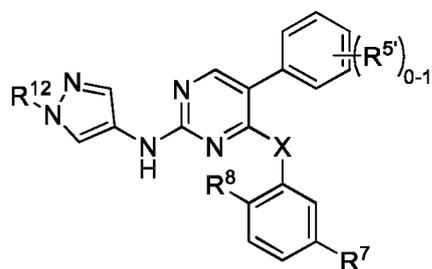
Формула I-A;



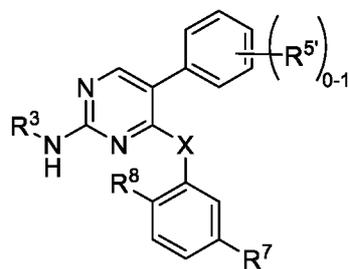
Формула I-B;



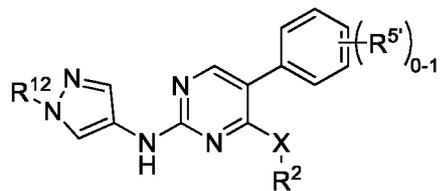
Формула I-C;



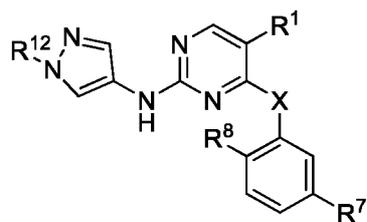
Формула I-D;



Формула I-E;



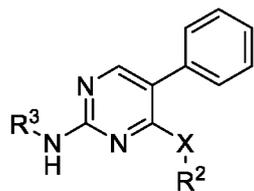
Формула I-F;



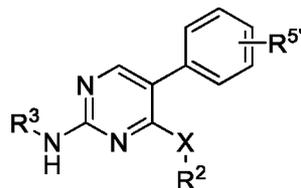
Формула I-G;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

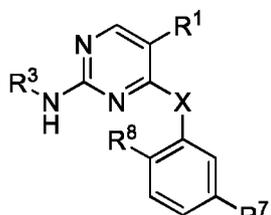


Формулы I-A: , или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



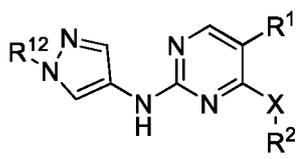
соединение Формулы I-A: , или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение



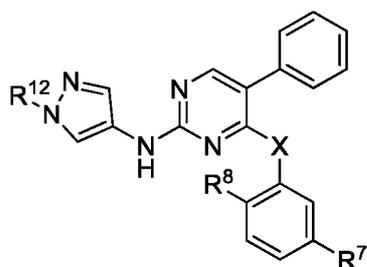
Формулы I-B: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R^1 представляет собой R^5 . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R^5 замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R^5 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-B R^5 замещен 1 $R^{5'}$.

[0137] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

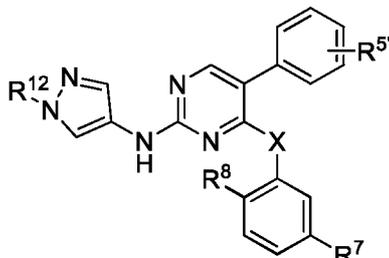


Формулы I-C: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R^1 представляет собой R^5 . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R^5 замещен 0 или 1 $R^{5'}$. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R^5 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-C R^5 замещен 1 $R^{5'}$.

[0138] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

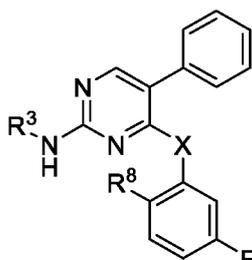


Формулы I-D: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

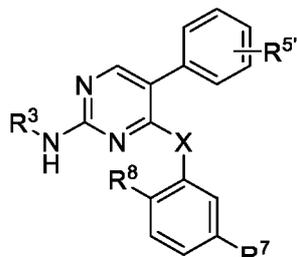


соединение Формулы I-D: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

[0139] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

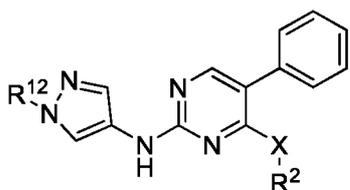


Формулы I-E: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

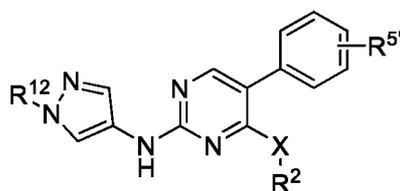


соединение Формулы I-E: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

[0140] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

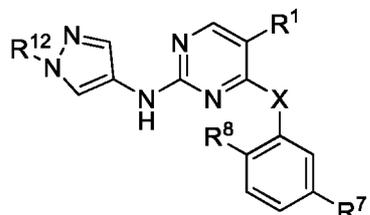


Формулы I-F: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



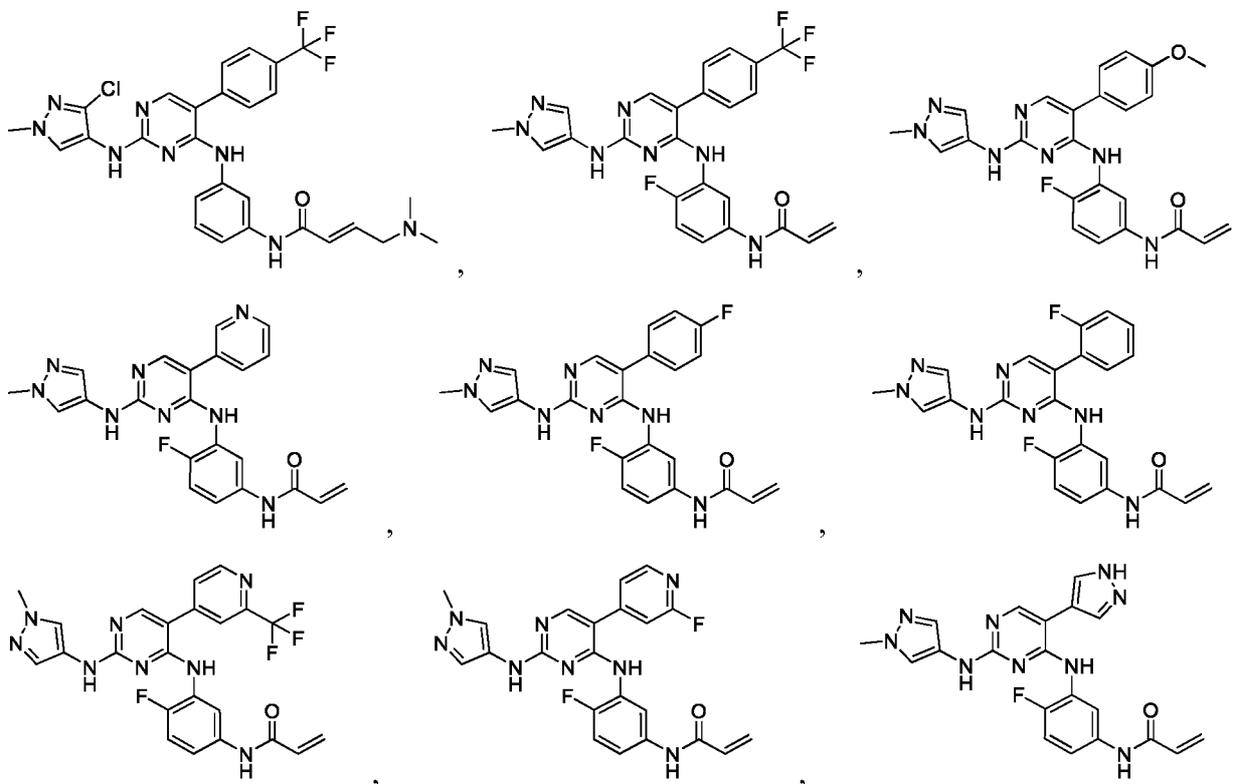
соединение Формулы I-F: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

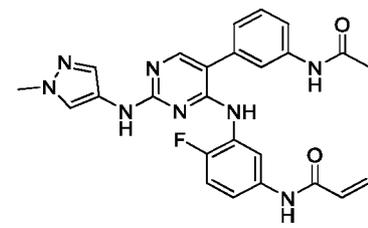
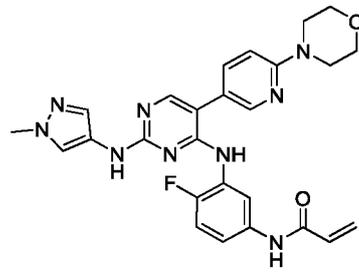
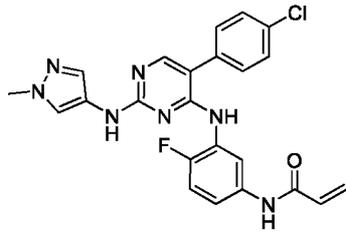
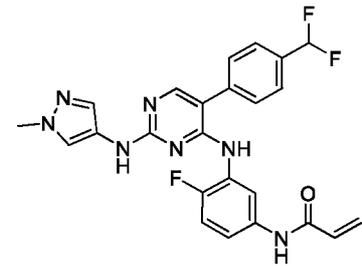
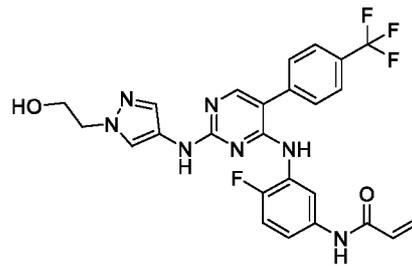
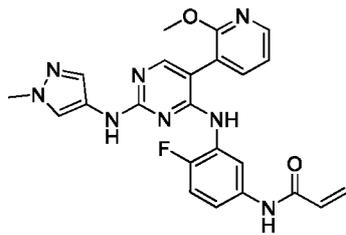
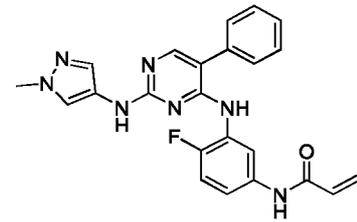
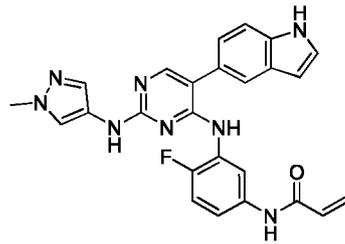
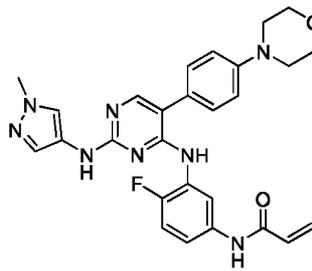
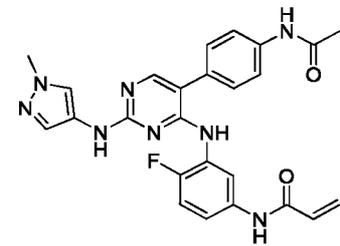
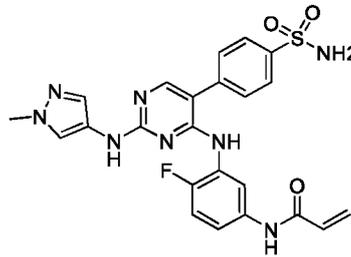
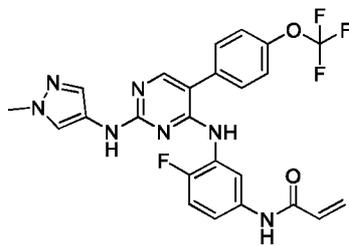
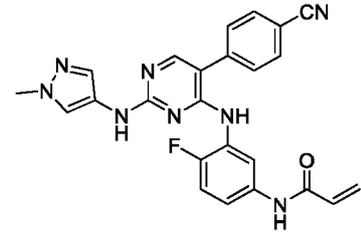
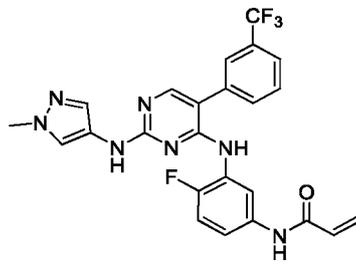
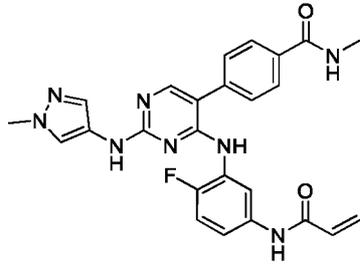
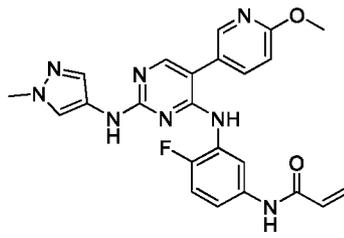
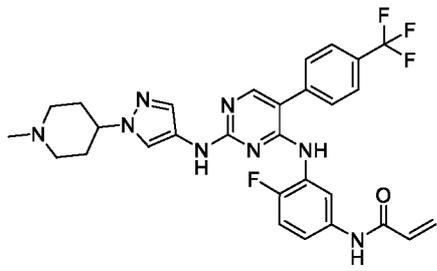
[0141] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

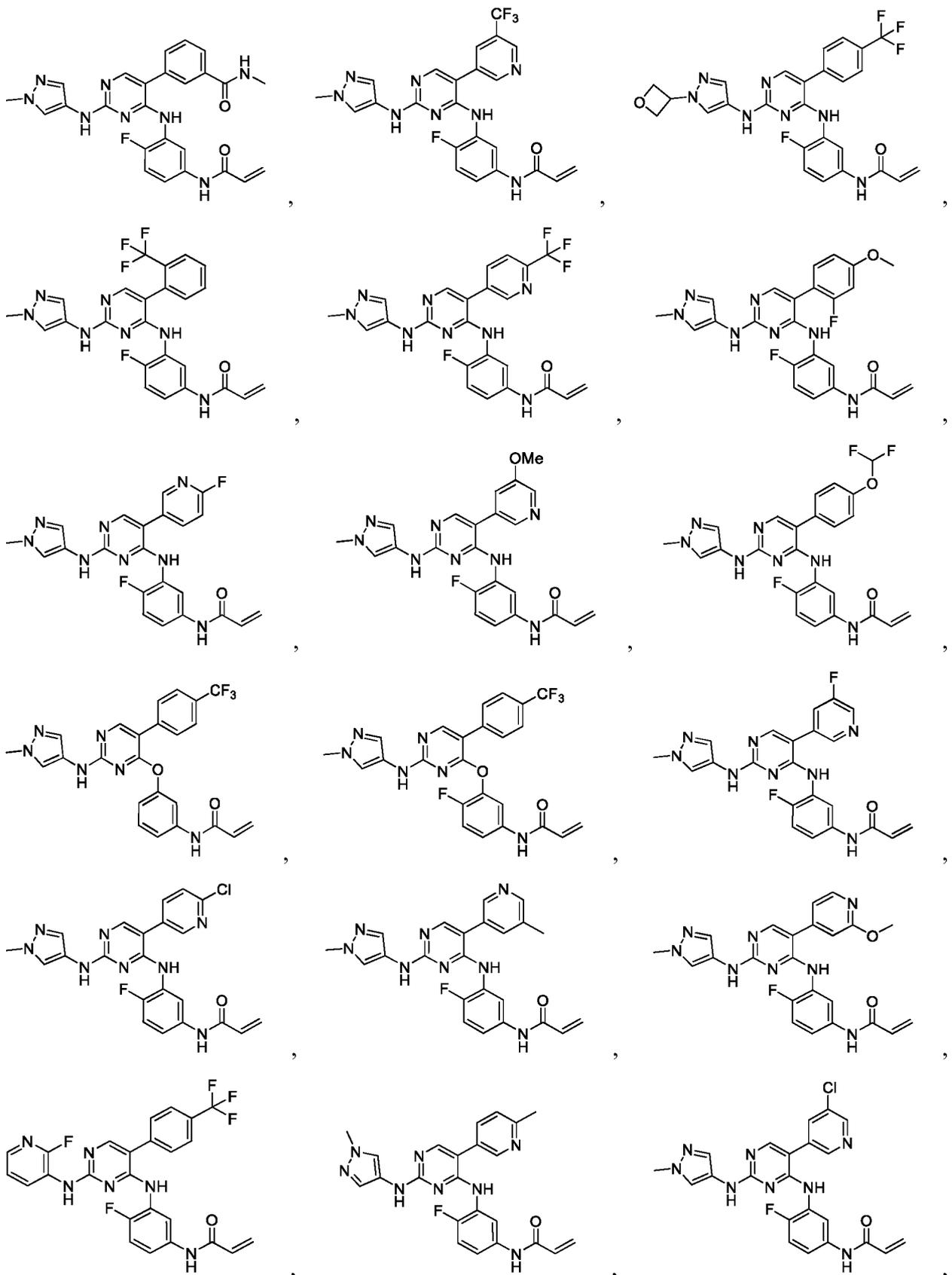


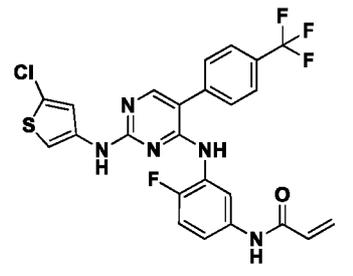
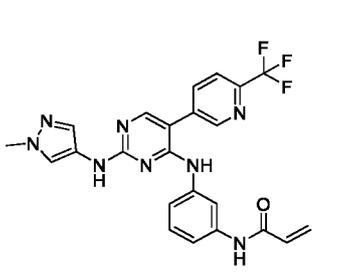
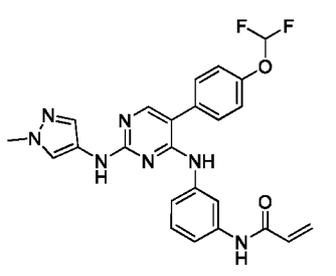
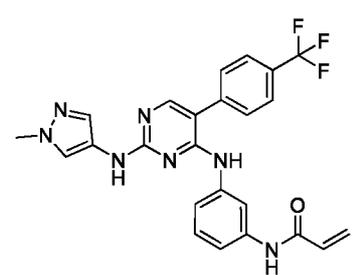
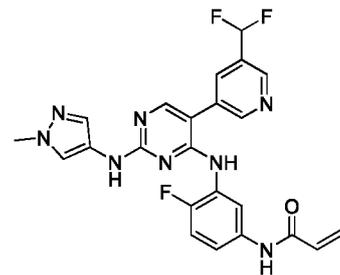
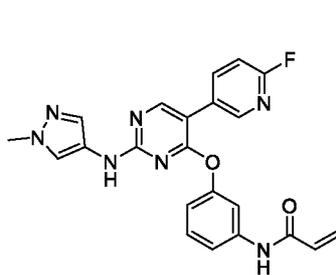
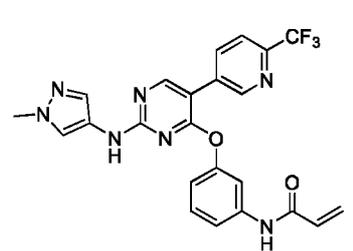
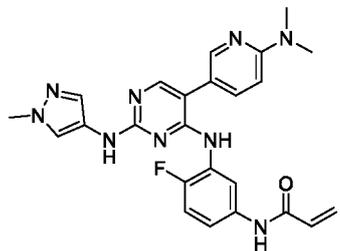
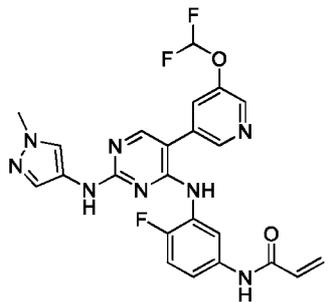
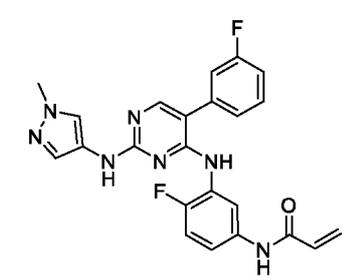
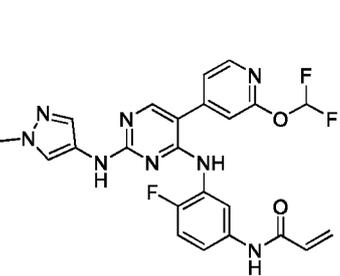
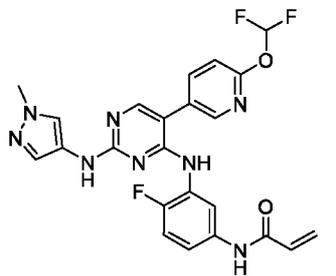
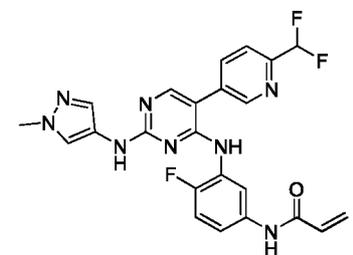
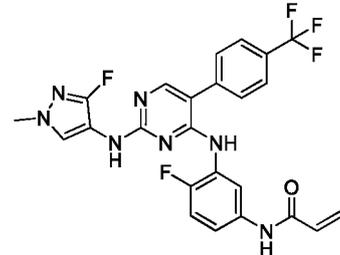
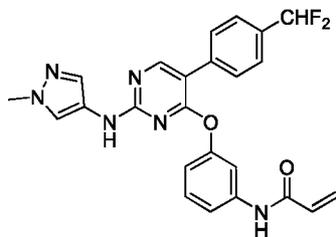
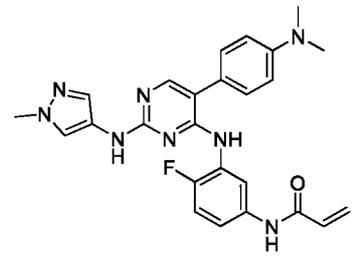
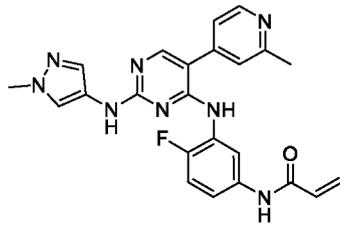
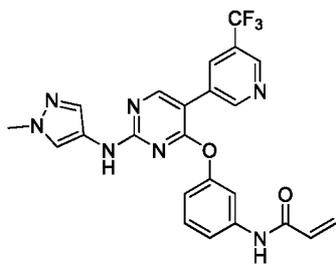
Формулы I-G: , или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R¹ представляет собой R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R⁵ замещен 0 или 1 R^{5'}. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R⁵ является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I-G R⁵ замещен 1 R^{5'}.

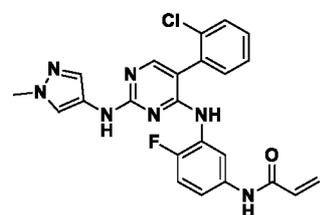
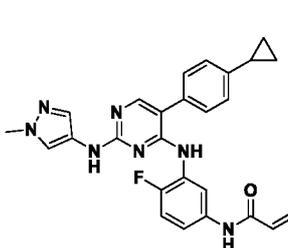
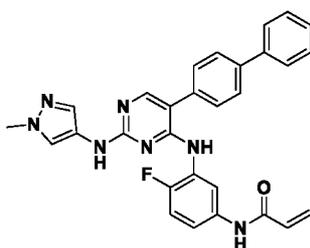
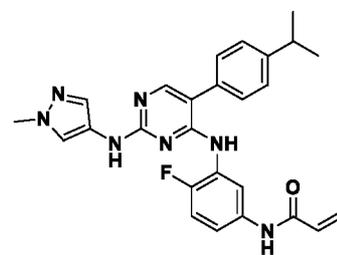
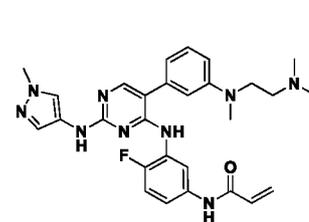
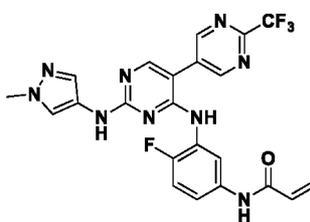
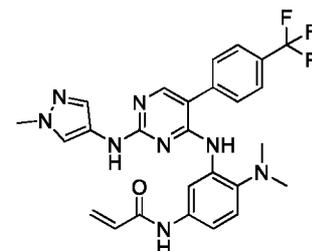
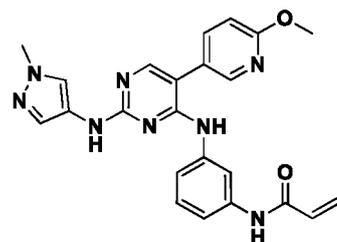
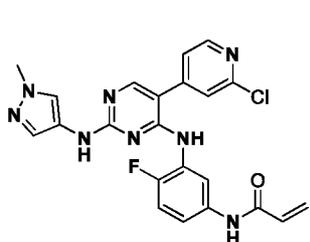
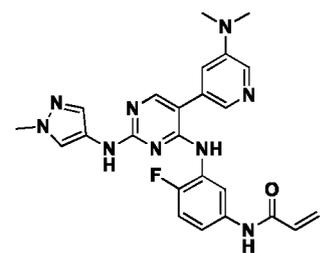
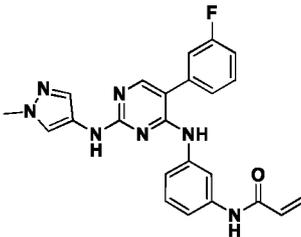
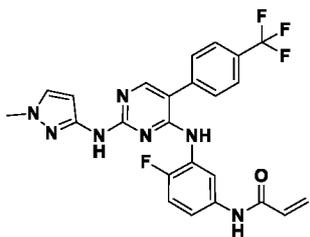
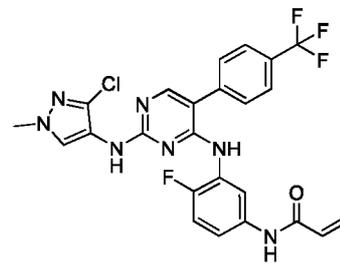
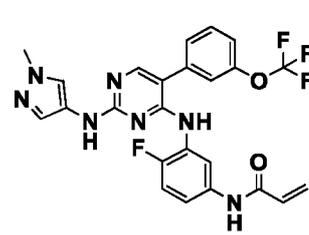
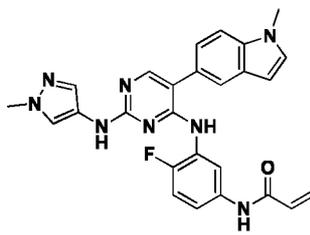
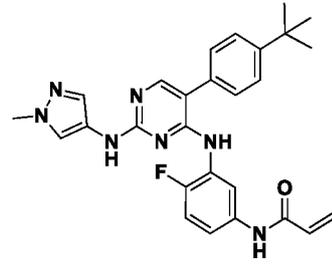
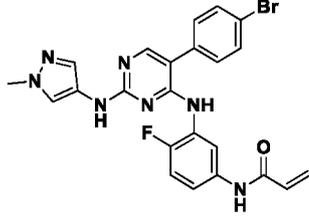
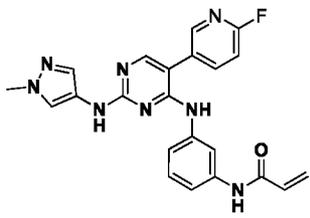
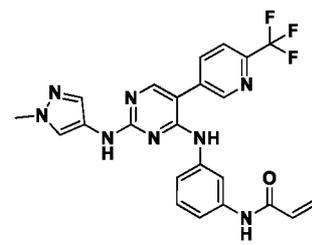
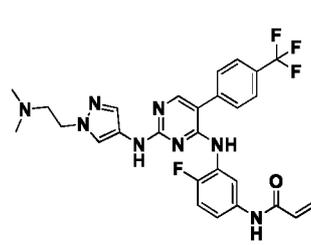
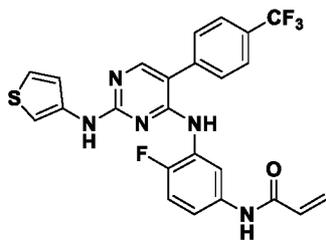
[0142] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой:

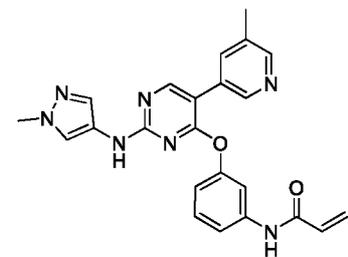
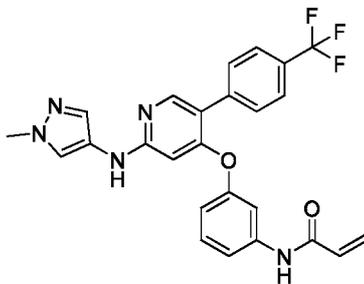
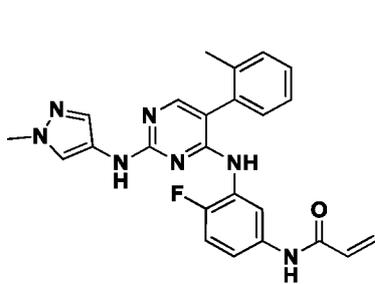
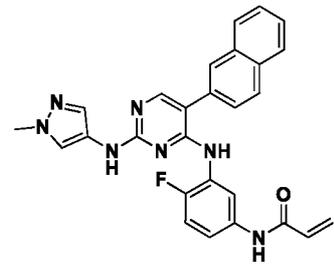
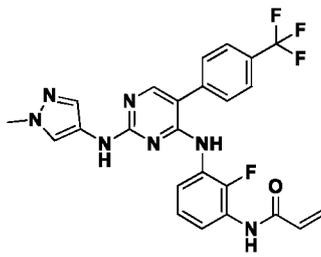
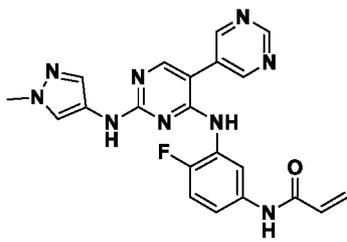
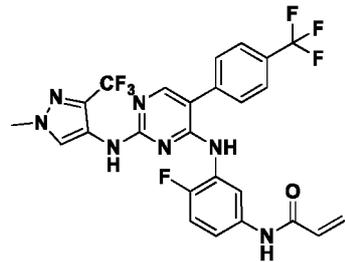
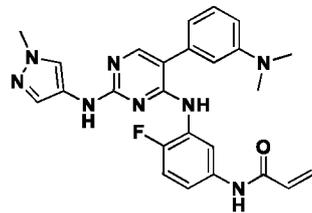
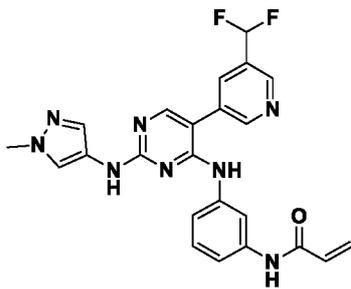
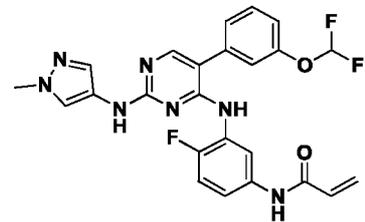
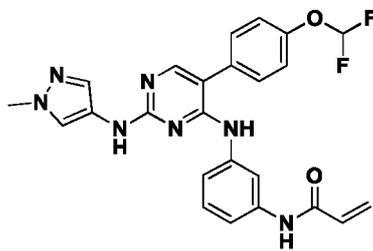
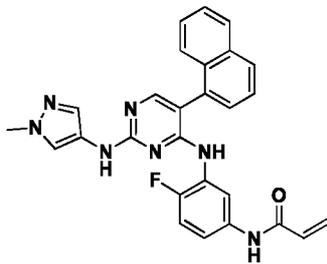
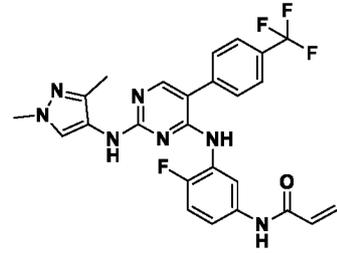
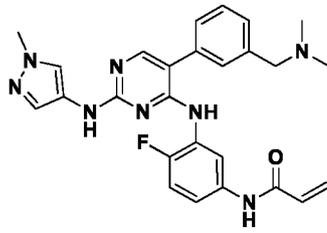
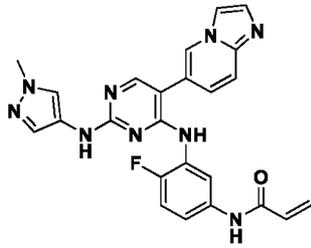
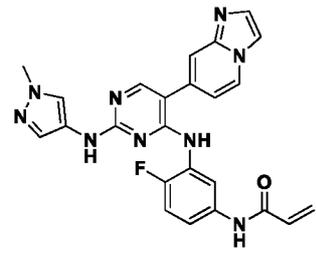
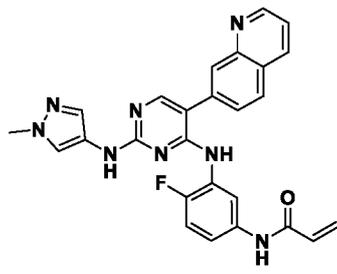
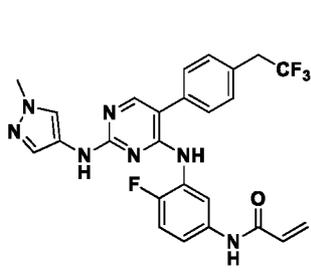


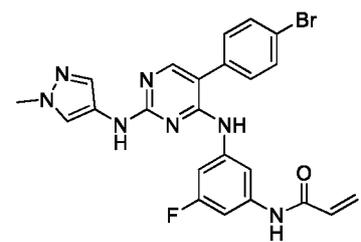
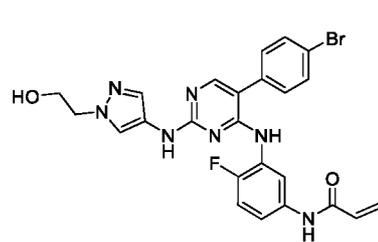
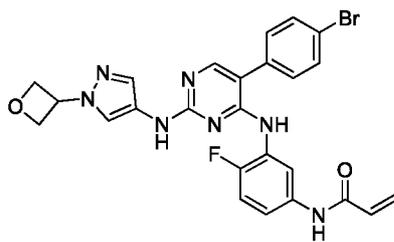
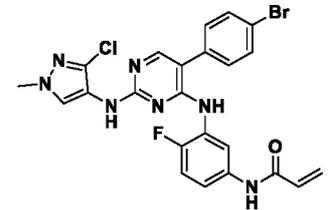
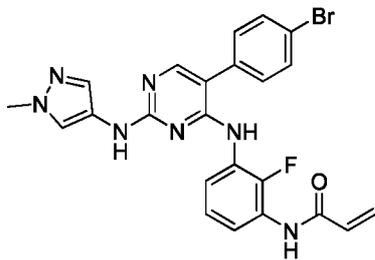
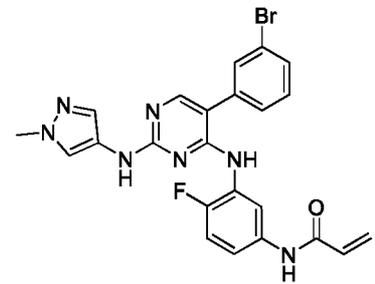
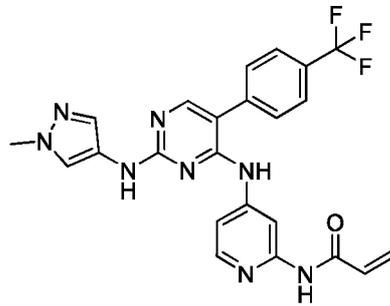
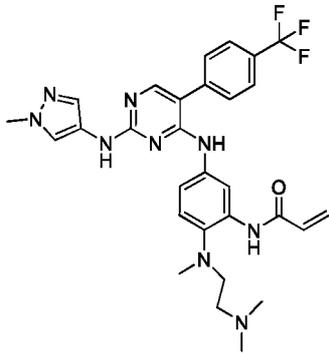
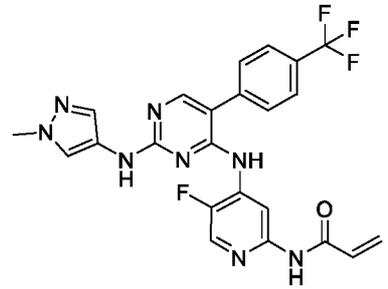
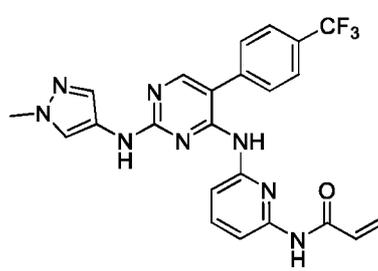
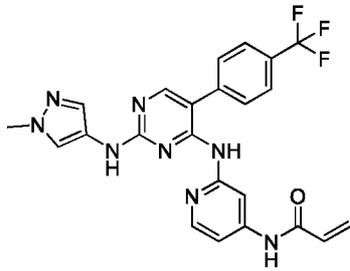
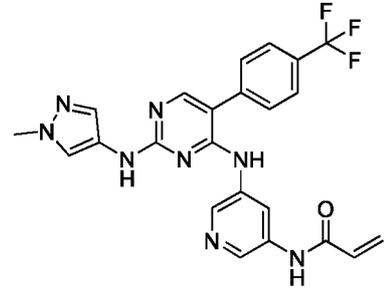
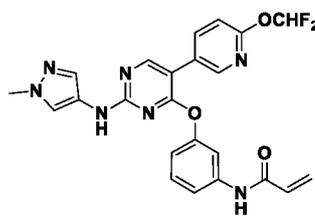
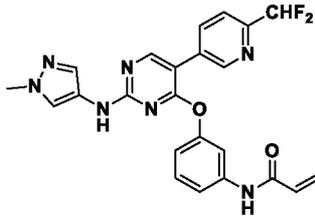
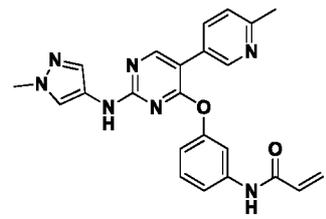
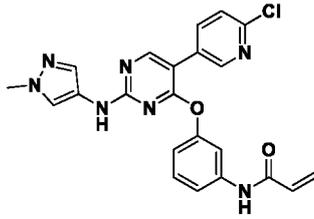
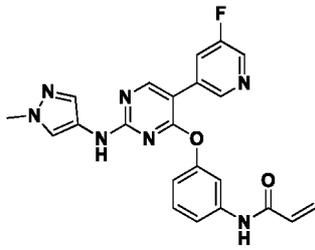


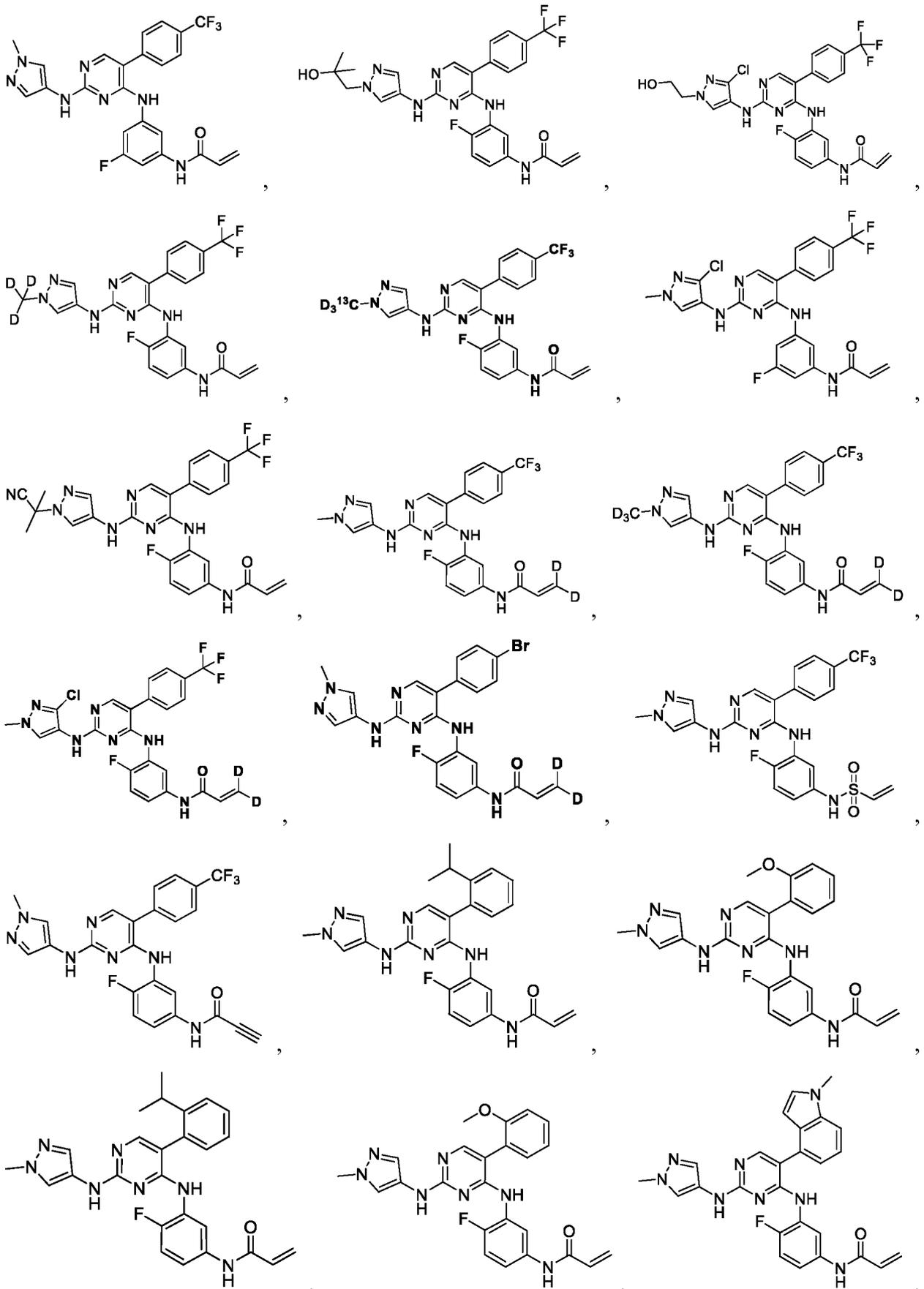


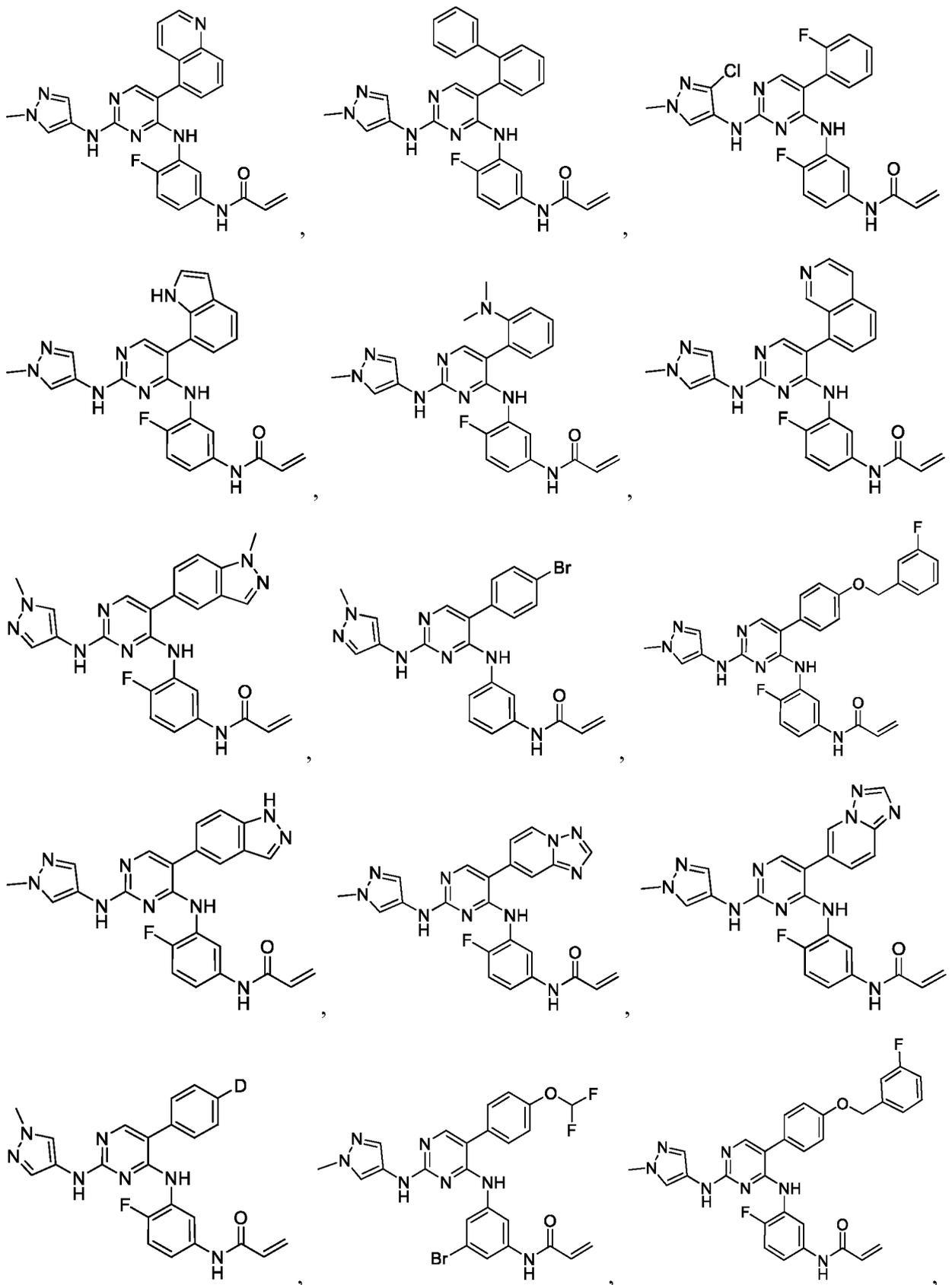


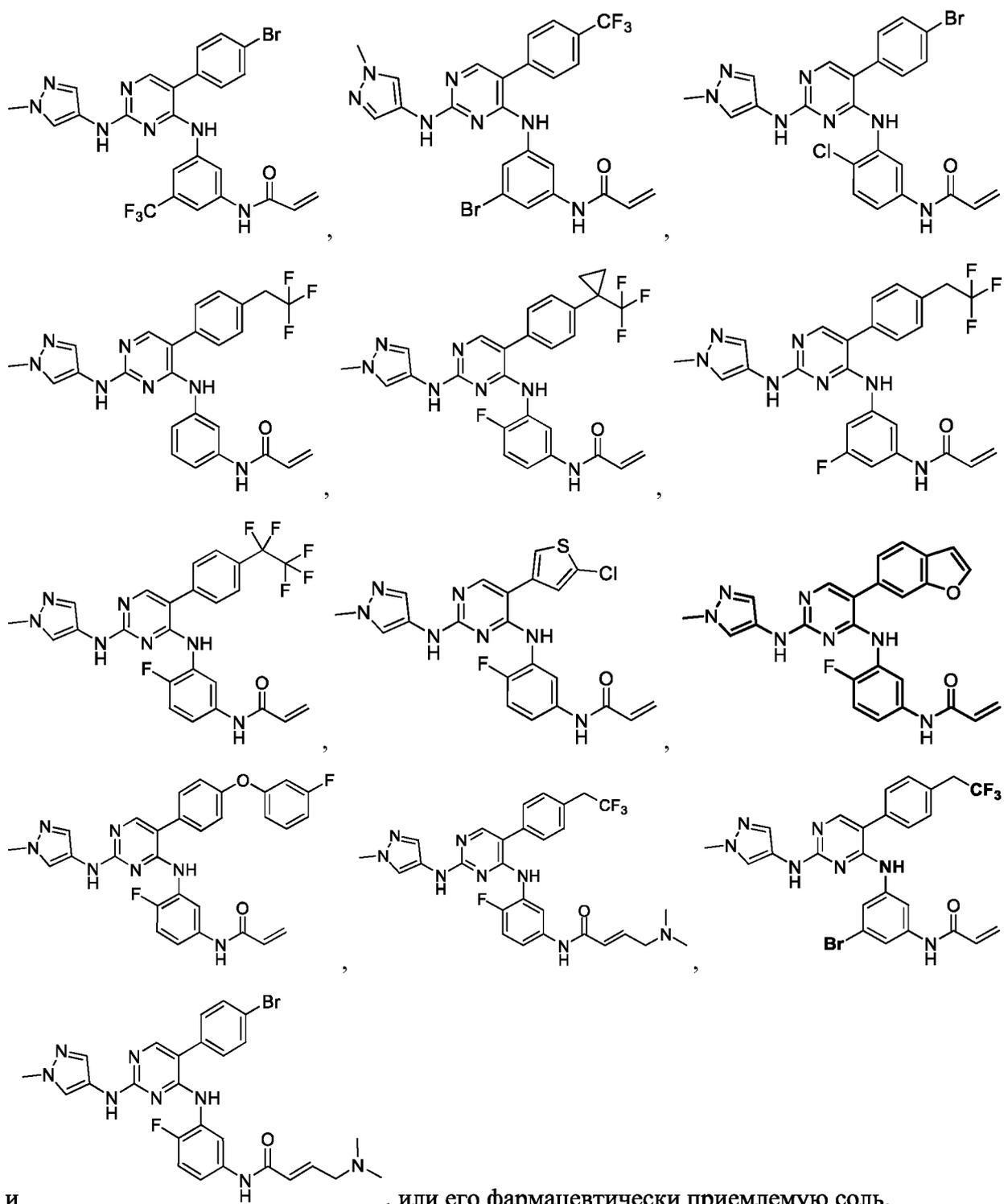












[0143] В другом аспекте в данном изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.

[0144] Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой соединения Формулы I или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты и гидраты, выбранные из группы, состоящей из:

N-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 1**),

N-(3-((5-хлор-2-((6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 2**),

N-(3-((2-(4-амино-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 3**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 4**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 5**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-метоксибут-2-енамид (**Соединение 6**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-фторбут-2-енамид (**Соединение 7**),

N-(4-хлор-3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**соединение 8**),

(*E*)-*N*-(4-хлор-3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 9**),

N-(4-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-фторфенил)акриламид (**Соединение 10**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)бут-2-енамид (**Соединение 11**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)метакриламид (**Соединение 12**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид (**Соединение 13**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил) акриламид (**Соединение 14**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 15**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 16**),

(*E*)-4-(диметиламино)-*N*-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-((фениламино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамид (**Соединение 17**),

- N*-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-((*N*-фенилацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 18**),
- N*-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-((*N*-(1-фенилэтил)ацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 19**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)(фенил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 20**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 21**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((6-метоксипиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 22**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-2-фторакриламид (**Соединение 23**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-фторакриламид (**Соединение 24**),
- 1-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он (**Соединение 25**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 26**),
- (*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((3-метилизотиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 27**),
- N*-(4-((3-акриламидофенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамид (**Соединение 28**),
- N*-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 29**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 30**),
- N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 31**),
- N*-(3-((5-(бензиламино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 32**),
- (*E*)-*N*-(3-((5-(бензиламино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 33**),
- 4-((3-акриламидофенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-*N*-(1-фенилэтил)пиримидин-5-карбоксамид (**Соединение 34**),
- (*E*)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-

4-ил)амино)-*N*-(1-фенилэтил)пиримидин-5-карбоксамид (**Соединение 35**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 36**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 37**),

N-(4-фтор-3-((2-((2-фторпиридин-3-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 38**),

N-(4-фтор-3-((2-((2-метоксифенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 39**), *N*-(3-((2-((2-хлорфенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 40**),

N-(3-((2-((5-хлортиофен-3-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 41**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 42**),

N-(3-((2-((2-(диметиламино)этил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 43**),

N-(3-((2-((4-(диметиламино)фенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 44**),

N-(3-((2-((4-((диметиламино)метил)фенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 45**),

N-(4-фтор-3-((2-(тиофен-3-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 46**),

N-(3-((5-(1-(*N*-бензилацетамидо)этил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 47**),

N-(3-((5-((*N*-бензилацетамидо)метил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 48**),

4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-*N*-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-*N*-фенилпиримидин-5-карбоксамид (**Соединение 49**),

N-(4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамид (**Соединение 50**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 51**),

(*E*)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-2-((2-метокси-4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-*N*-метил-*N*-фенилпиримидин-5-карбоксамид (**соединение 52**),

(*E*)-*N*-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 53**),

(*E*)-*N*-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 54**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(6-морфолинопиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 55**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 56**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 57**),

N-(3-((5-(4-ацетамидофенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 58**),

N-(3-((5-(3-ацетамидофенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 59**),

3-(4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)-*N*-метилбензамид (**Соединение 60**),

N-(3-((5-(4-хлорфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 61**),

N-(3-((5-(4-цианофенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 62**),

N-(4-фтор-3-((5-(4-фторфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 63**),

4-(4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)-*N*-метилбензамид (**Соединение 64**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(2-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 65**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(6-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 66**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 67**),

N-(4-фтор-3-((5-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 68**),

N-(4-фтор-3-((5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 69**),

N-(3-((5-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 70**),

N-(3-((5-(2-(дифторметокси)пиридин-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 71**),

N-(3-((2-((1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 72**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 73**),

N-(3-((5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 74**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 75**),

N-(3-((5-(4-(трет-бутил)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 76**),

N-(4-фтор-3-((5-(1-метил-1*H*-индол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 77**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 78**),

N-(4-фтор-3-((5-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 79**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 80**),

N-(1-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)-1*H*-индол-4-ил)акриламид (**Соединение 81**),

N-(4-фтор-3-((5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 82**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 83**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 84**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 85**),

N-(4-фтор-3-((5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 86**),

N-(4-фтор-3-((2-((3-фтор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 87**),

N-(4-фтор-3-((5-(3-фторфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 88**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 89**),

N-(4-фтор-3-((5-(2-фторфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 90**),

N-(4-фтор-3-((5-(4-метоксифенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 91**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметокси)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 92**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-фенилпиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 93**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-морфолинофенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 94**),

N-(3-((5-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 95**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(3-(трифторметокси)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 96**),

N-(3-((5-(1*H*-индол-5-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 97**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 98**),

N-(3-((5-(4-(дифторметил)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 99**),

N-(4-фтор-3-((5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 100**),

N-(3-((5-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил) акриламид (**Соединение 101**),

N-(3-((5-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 102**),

N-(3-((5-(4-(диметиламино)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 103**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 104**),

N-(3-((5-(4-(дифторметил)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 105**),

N-(3-((5-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 106**),

N-(3-((5-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 107**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 108**),

N-(3-((5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 109**),

N-(3-((5-(5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 110**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 111**),

N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид трифторацетат (**Соединение 112**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид трифторацетат (**Соединение 113**),

N-(4-фтор-3-((5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 114**),

N-(3-((5-(3-фторфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид трифторацетат (**Соединение 115**),

N-(3-((5-(5-(диметиламино)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид трифторацетат (**Соединение 116**),

N-(3-((5-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 117**),

N-(3-((5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид трифторацетат (**Соединение 118**),

N-(4-(диметиламино)-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино) фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 119**),

N-(3-((5-циклопропил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 120**),

N-(4-фтор-3-((2-(фениламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 121**),

N-(4-фтор-3-((2-((4-фторфенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 122**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-2'-(трифторметил)-[5,5'-бипиримидин]-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 123**),

N-(3-((5-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 124**),

N-(3-((5-(3-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 125**),

N-(4-фтор-3-((5-(4-изопропилфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 126**),

N-(3-((5-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 127**),

N-(3-((5-(4-циклопропилфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 128**),

N-(3-((5-(2-хлорфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 129**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 130**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(хинолин-7-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 131**),

N-(4-фтор-3-((5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**соединение 132**),

N-(4-фтор-3-((5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 133**),

N-(3-((5-(3-((диметиламино)метил)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-

- ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 134**),
N-(3-((2-((1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 135**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(нафталин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид трифторацетат (**Соединение 136**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 137**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-сульфамоилфенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 138**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 139**),
N-(3-((5-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 140**),
N-(4-фтор-3-((5-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 141**),
N-(3-((5-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 142**),
N-(3-((5-(3-(дифторметокси)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 143**),
N-(3-((5-(5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил) акриламидтрифторацетат (**Соединение 144**),
N-(3-((5-(3-(диметиламино)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 145**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 146**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-[5,5'-бипиримидин]-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 147**),
N-(2-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 148**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(нафталин-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламидтрифторацетат (**Соединение 149**),

N-(3-((5-(2-хлорфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид 2,2,2-трифторацетат (**Соединение 150**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 151**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 152**),

N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 153**),

N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 154**),

N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 155**),

N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 156**),

N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 157**),

N-(3-((3-метил-6-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 158**),

N-(3-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 159**),

(*E*)-*N*-(3-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 160**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилэтинил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 161**),

(*E*)-4-(диметиламино)-*N*-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилэтинил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамид (**Соединение 162**),

4-акриламидо-2-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-*N*-фенилбензамид (**Соединение 163**),

4-акриламидо-2-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-*N*-фенилбензамид (**Соединение 164**),

N-(4-хлор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 165**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 166**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-

ил)окси)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 167**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 168**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)акриламид (**Соединение 169**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-метоксифенил) акриламид (**Соединение 170**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-метоксифенил)акриламид (**Соединение 171**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-метоксифенил)акриламид (**Соединение 172**),

N-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторфенил)акриламид (**Соединение 173**),

(*E*)-*N*-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 174**),

N-(2-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид (**Соединение 175**),

(*E*)-4-(диметиламино)-*N*-(2-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бут-2-енамид (**Соединение 176**),

N-(2-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид (**Соединение 177**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(фенилэтинил)фенил)акриламид (**Соединение 178**),

(*E*)-*N*-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(фенилэтинил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 179**),

N-(3-((2-(циклопропиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 180**),

N-(3-((2-(циклобутиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 181**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 182**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(5-метилпиримидин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 183**),

N-(3-((5-(5-фторпиримидин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 184**),

N-(3-((5-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 185**),

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(6-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 186**),

N-(3-((5-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил) акриламид (**Соединение 187**),

N-(3-((5-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил) акриламид (**Соединение 188**),

N-(3-((2-((2-хлорфенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 189**),

N-(3-((5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 190**),

N-(3-((2-((2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил) акриламид (**Соединение 191**),

N-(3-((5-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси) фенил)акриламид (**Соединение 192**),

N-(3-((2-((2-метоксифенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 193**),

N-(3-((2-(циклопропиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 194**),

N-(5-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил) акриламид (**Соединение 195**),

N-(2-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-4-ил) акриламид (**Соединение 196**),

N-(6-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил) акриламид (**Соединение 197**),

N-(5-фтор-4-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)акриламид (**Соединение 198**),

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 199**),

N-(4-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил) акриламид (**Соединение 200**),

N-(3-((5-(3-бромфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-

ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 201**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-

ил)амино)-2-фторфенил)акриламид (**Соединение 202**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-пиразол-4-

ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 203**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил) акриламид (**Соединение 204**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 205**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил) акриламид (**Соединение 206**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-фторфенил)акриламид (**Соединение 207**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((3-хлор-1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 208**),

N-(3-(2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-7-(трифторметил)-9*H*-пиримидо[4,5-*b*]индол-9-ил)фенил)акриламид (**Соединение 209**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил) акриламид (**Соединение 210**),

N-(4-фтор-3-((2-((3-метилизотиазол-5-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 211**),

N-(4-фтор-3-((2-((5-метилизотиазол-3-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 212**),

N-(4-фтор-3-((2-((4-метилтиазол-2-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 213**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 214**),

N-(4-фтор-3-((2-(тиазол-2-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 215**),

N-(3-((2-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 216**),

N-(4-фтор-3-((2-((5-метилтиофен-3-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 217**),

N-(3-((2-((3-((диметиламино)метил)фенил)амино)-5-(4-

(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид **(Соединение 218),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-(2-метоксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 219),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 220),**

N-(3-((2-((3-хлор-1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид **(Соединение 221),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-морфолинопиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 222),**

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид **(Соединение 223),**

N-(3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-6-(метиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 224),**

N-(4-фтор-3-((2-(изоксазол-4-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 225),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(1-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 226),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(1-метилпирролидин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 227),**

N-(4-фтор-3-(метил(2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 228),**

N-(3-(метил(2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 229),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 230),**

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 231),**

N-(4-фтор-3-((2-(пиридин-3-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид **(Соединение 232),**

N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил) акриламид **(Соединение 233),**

N-(3-((2-((4-(диметиламино)метил)фенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид **(Соединение 234),**

- N*-(3-((2-((1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 235**),
- N*-(3-((2-((2-(диметиламино)этил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламид (**Соединение 236**),
- N*-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 237**),
- N*-(2-фтор-5-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 238**),
- N*-(3-фтор-5-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 239**),
- N*-(4-фтор-3-((2-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 240**),
- N*-(3-((2-((3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 241**),
- N*-(4-фтор-3-((2-((1-(метил-*d*₃)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 242**),
- N*-(4-фтор-3-((2-((1-(метил-¹³C-*d*₃)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 243**),
- N*-(3-((5-(циклопропилэтинил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 244**),
- N*-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фторфенил)акриламид (**Соединение 245**),
- N*-(3-((2-((1-(2-цианопропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 246**),
- N*-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид-3,3-*d*₂ (**Соединение 247**),
- N*-(4-фтор-3-((2-((1-(метил-*d*₃)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид-3,3-*d*₂ (**Соединение 248**),
- N*-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид-3,3-*d*₂ (**Соединение 249**),
- N*-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-

ил)амино)-4-фторфенил)акриламид-3,3-*d*₂ (**Соединение 250**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бута-2,3-диенамид (**Соединение 251**),

2-хлор-*N*-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)ацетамид (**Соединение 252**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)этенсульфонамид (**Соединение 253**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пропиоламид (**Соединение 254**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 255**),

N-(3-((5-бром-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 256**),

*N*⁴-(5-амино-2-фторфенил)-*N*²-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин (**Соединение 257**),

N-(4-фтор-3-((5-(2-изопропилфенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 258**),

N-(4-фтор-3-((5-(2-метоксифенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 259**),

N-(4-фтор-3-((5-(1-метил-1*H*-индол-4-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 260**),

N-(3-((5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 261**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(хинолин-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 262**),

N-(3-((5-([1,1'-бифенил]-2-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 263**),

N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(2-фторфенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 264**),

N-(3-((5-(1*H*-индол-7-ил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 265**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 266**),

N-(3-((5-(2-(диметиламино)фенил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-

- ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 267**),
N-(4-фтор-3-((5-(изохинолин-8-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 268**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 269**),
N-(4-фтор-3-((5-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 270**),
N-(3-((5-бром-2-((1-(2-цианопропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 271**),
N-(3-((2-((1-(2-цианопропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 272**),
N-(3-((5-бром-2-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 273**),
N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 274**),
N-(3-((5-хлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 275**),
N-(4-фтор-3-((5-(4-((3-фторбензил)окси)фенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 276**),
N-(3-((5-(1Н-индазол-5-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 277**),
N-(3-((5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 278**),
N-(3-((5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 279**),
N-(3-((5-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 280**),
N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенил-4-d)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 281**),
N-(3-бром-5-((5-(4-(дифторметокси)фенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил) акриламид (**Соединение 282**),
N-(3-бром-5-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 283**),
N-(3-((5-хлор-2-((1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 284**),

N-(4-фтор-3-((5-фтор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 285**),

N-(3-((5-хлор-2-((3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 286**),

N-(3-((5-хлор-2-((4-((диметиламино)метил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 287**),

N-(3-((5-хлор-2-((4-((2-((диметиламино)этил)(метил)амино)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 288**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)фенил)акриламид (**Соединение 289**),

N-(3-бром-5-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 290**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)фенил)акриламид (**Соединение 291**),

N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-хлорфенил)акриламид (**Соединение 292**),

N-(3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино) фенил)акриламид (**Соединение 293**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(1-(трифторметил)циклопропил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 294**),

N-(3-фтор-5-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 295**),

N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(перфторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил) акриламид (**Соединение 296**),

N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)нафталин-1-ил)акриламид (**Соединение 297**),

N-(3-((5-(5-хлортиофен-3-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 298**),

N-(3-((5-(бензофуран-6-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**Соединение 299**),

N-(4-фтор-3-((5-(4-(3-фторфенокси)фенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 300**),

(E)-4-(диметиламино)-N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-

(2,2,2-трифторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамид (**Соединение 301**),
N-(3-бром-5-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(2,2,2-
трифторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 302**),
(E)-4-фтор-N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(2,2,2-
трифторэтил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамид (**Соединение 303**),
(E)-N-(3-((5-(4-бромфенил)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (**Соединение 304**) и
N-(4-фтор-3-((5-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-(метил(1-метил-1H-пиразол-4-
ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**Соединение 305**).

[0145] Вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы I или его стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, сольватам и гидратам для лечения заболевания, связанного с киназами семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR).

[0146] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению Формулы I или его стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, сольватам и гидратам для лечения рака.

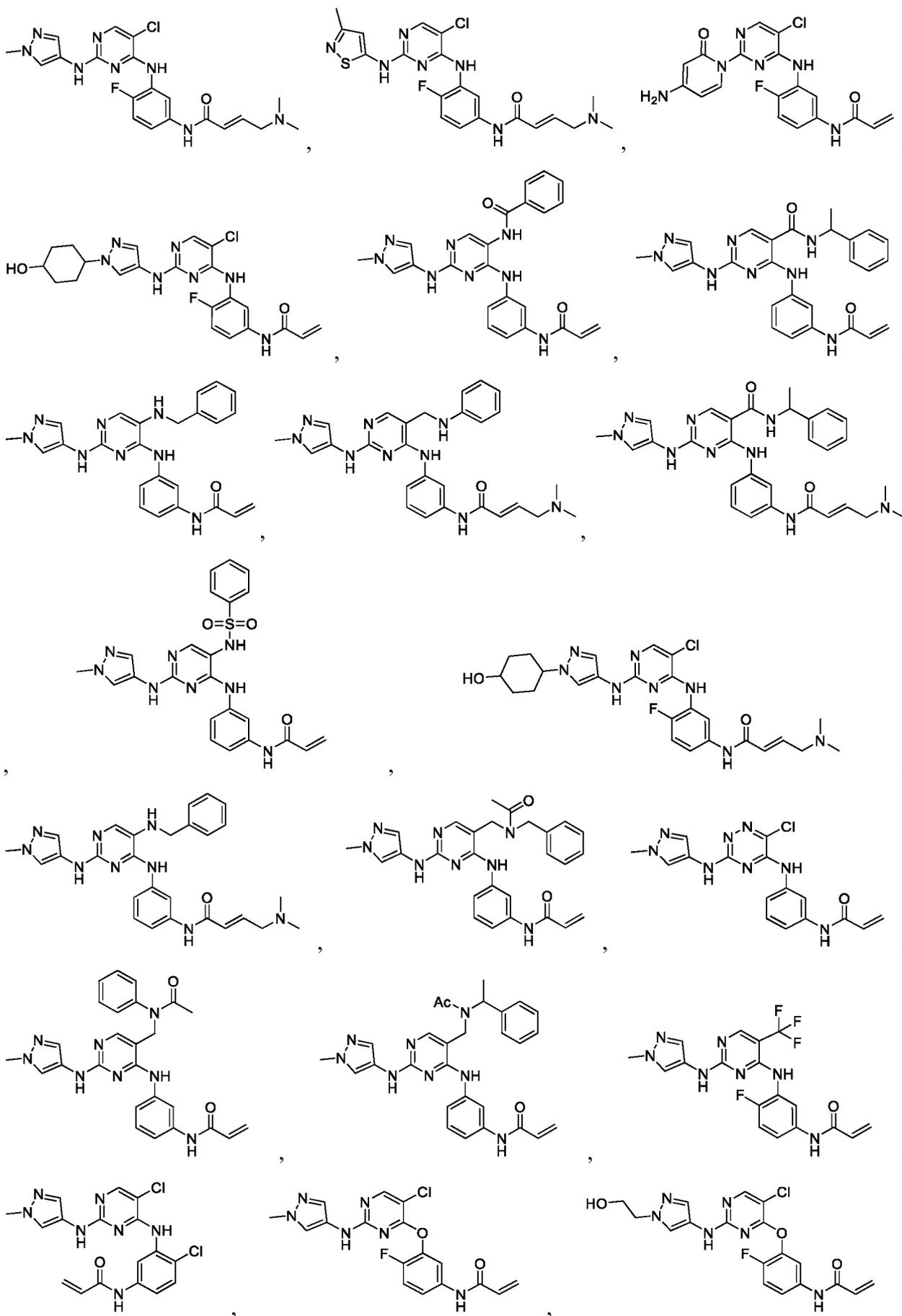
[0147] Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению Формулы I или его стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, сольватам и гидратам для лечения заболевания или состояния, связанного с немелкоклеточным или мелкоклеточным раком легкого или раком предстательной железы или раком головы и шеи, или раком молочной железы, или колоректальным раком.

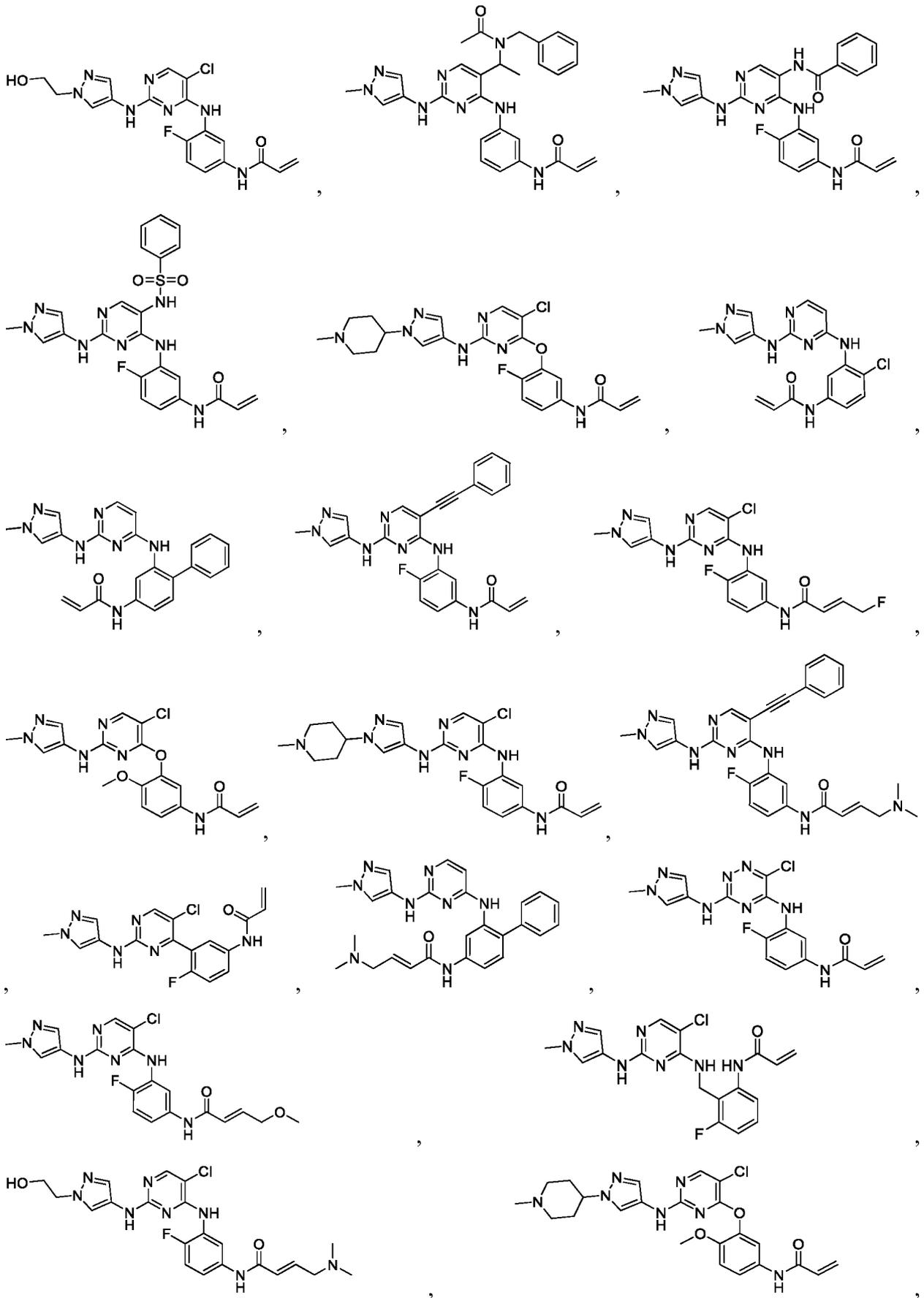
[0148] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

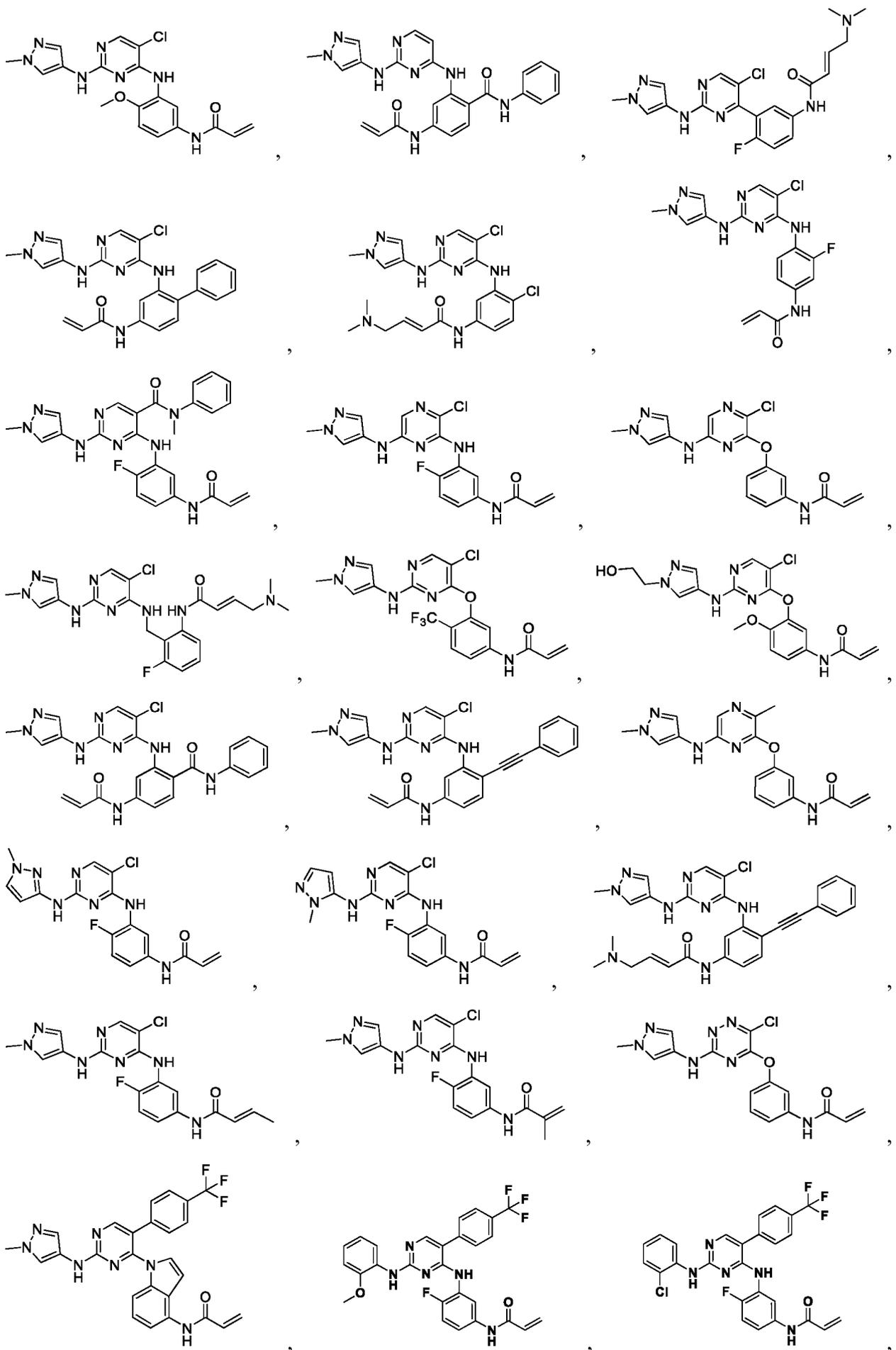
[0149] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы I или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров, сольватов и гидратов.

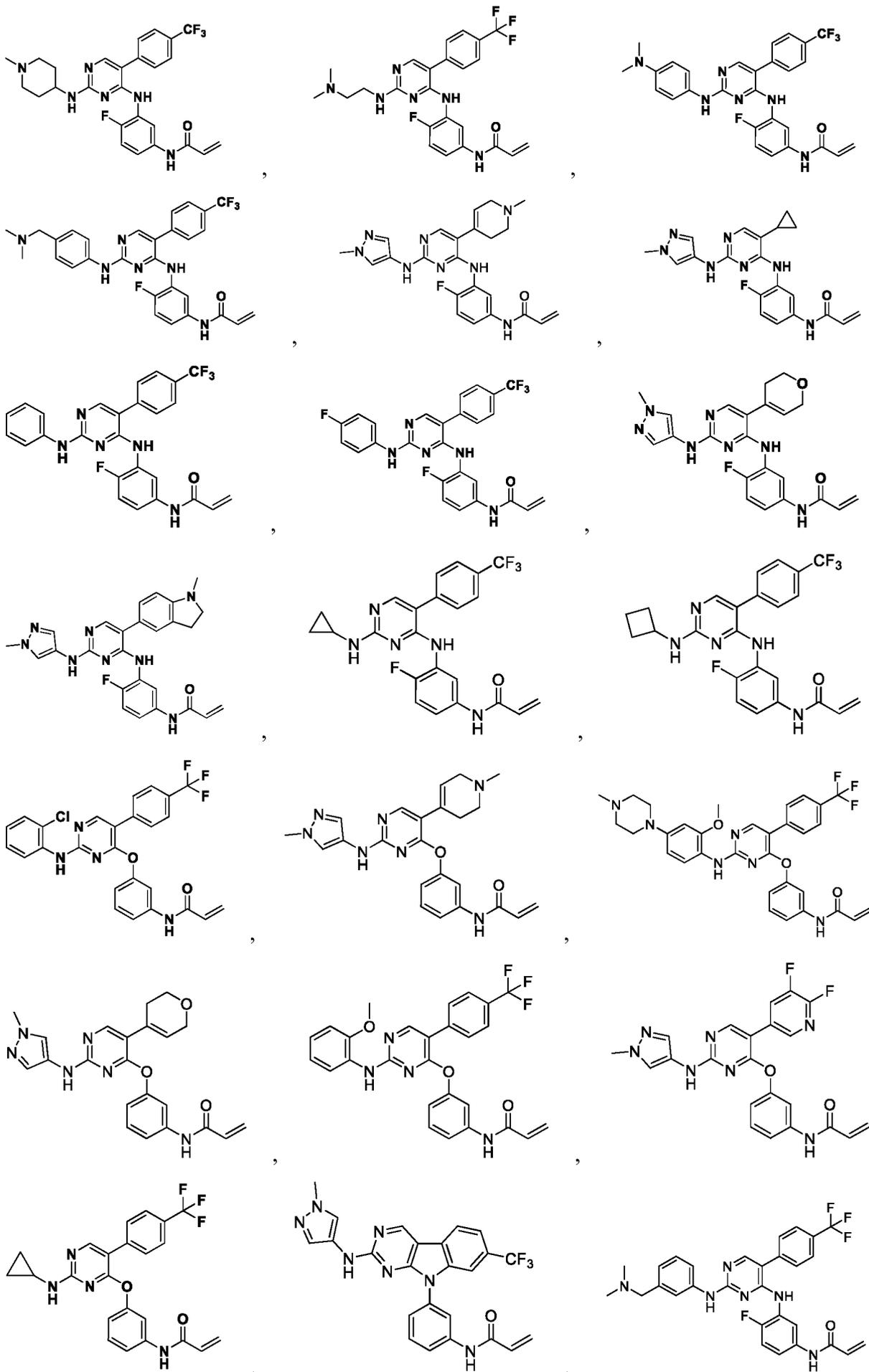
[0150] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из:

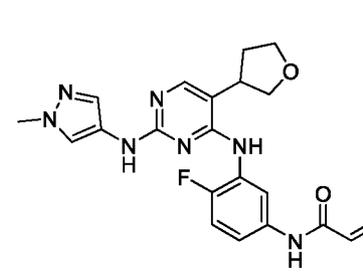
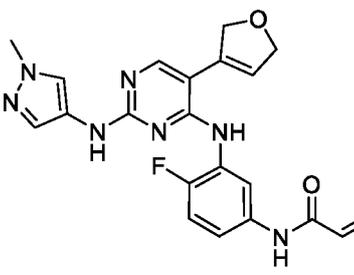
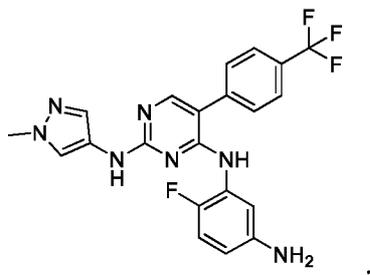
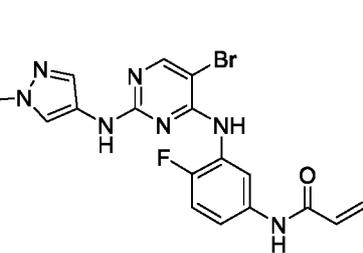
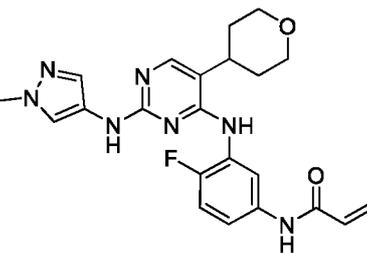
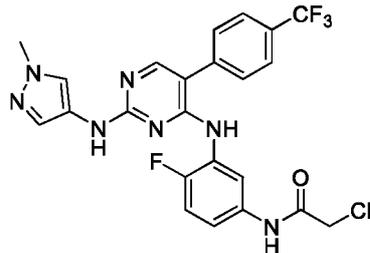
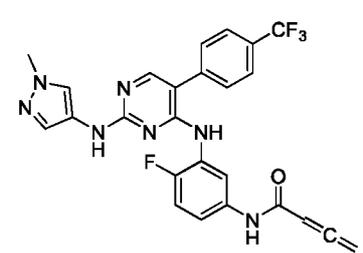
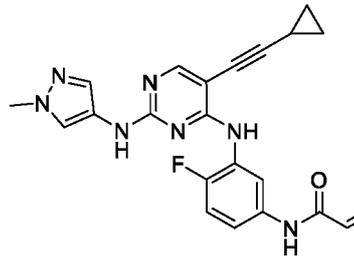
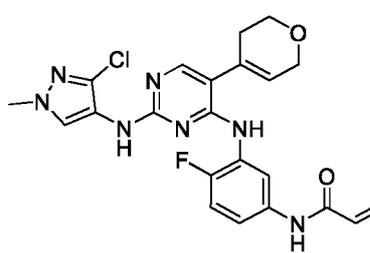
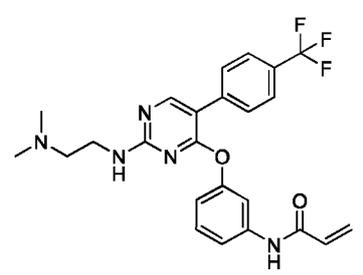
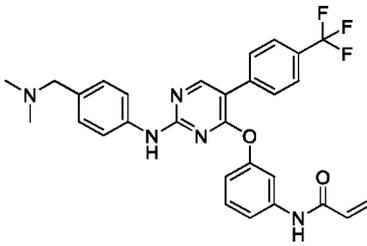
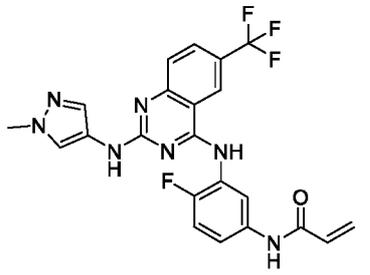
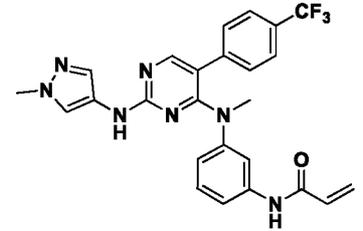
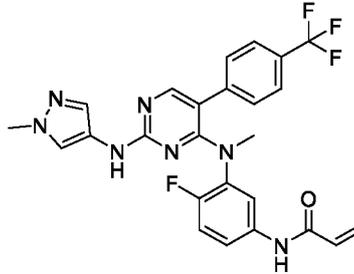
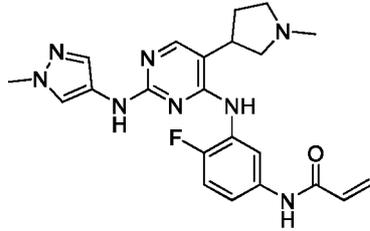
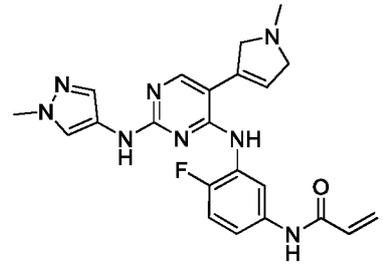
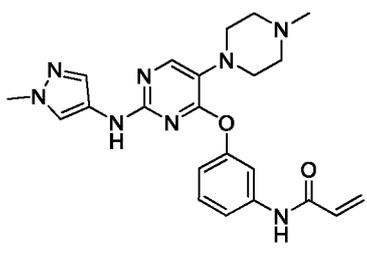
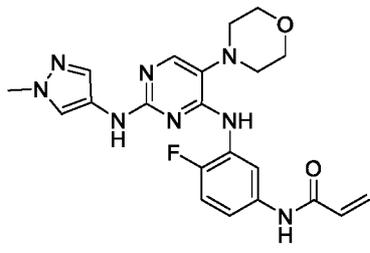


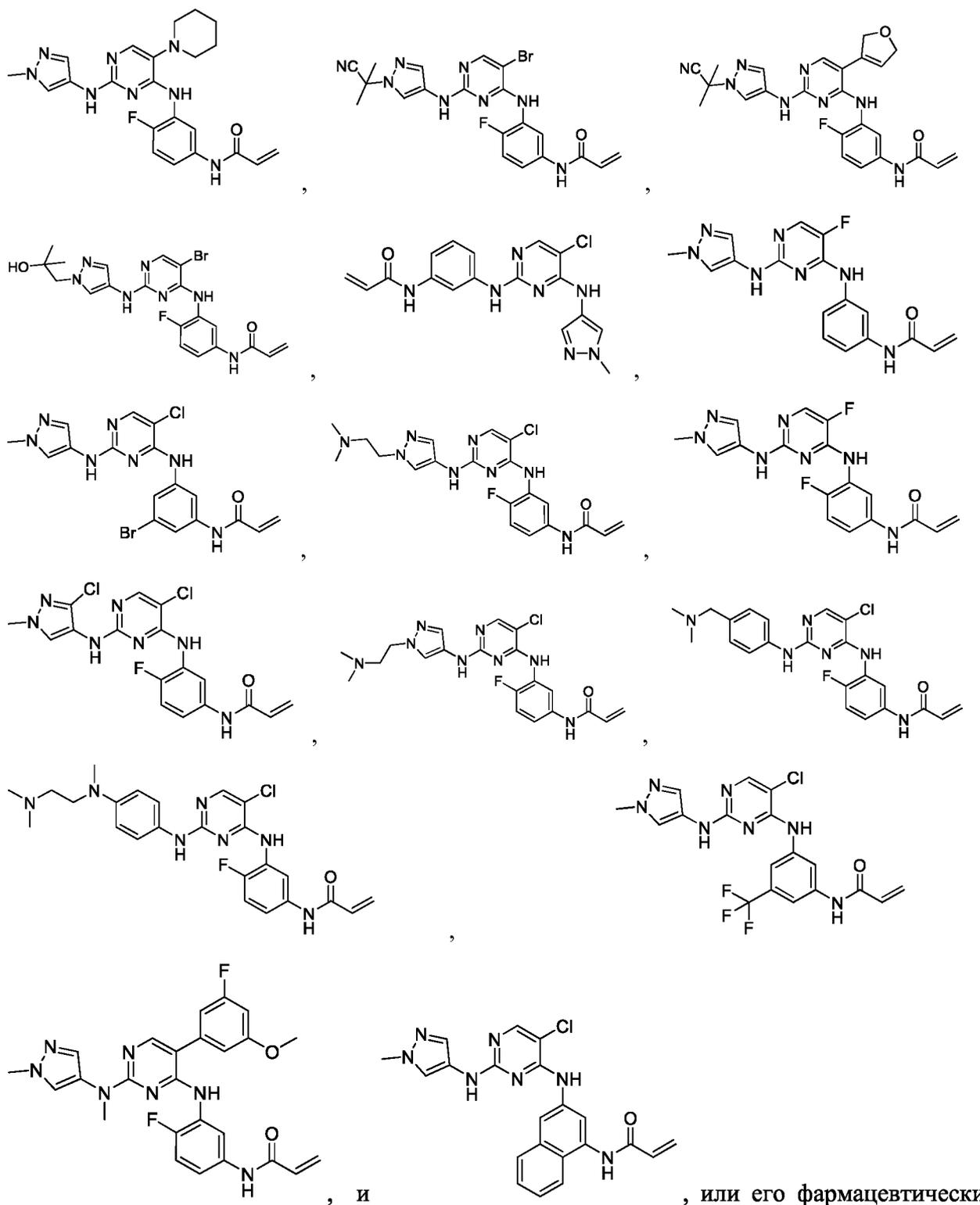












приемлемой соли или стереоизомеру.

Применения

[0151] Некоторые варианты осуществления, представленные в данном документе, описывают класс соединений, которые применимы в качестве ингибиторов киназ семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Некоторые варианты осуществления, представленные в данном документе, описывают класс соединений, которые применимы в качестве ингибиторов EGFR. Некоторые варианты осуществления, представленные в

данном документе, описывают класс соединений, которые применимы в качестве ингибиторов EGFR del19/T790M. Некоторые варианты осуществления, представленные в данном документе, описывают класс соединений, которые можно использовать в качестве ингибиторов EGFR L858R/T790M. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенной активностью и/или профилями полезной активности, и/или профилями благоприятной селективности, и/или повышенной эффективностью, и/или улучшенными профилями безопасности (такими как уменьшение побочных эффектов) и/или улучшенными фармакокинетическими свойствами. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются селективными ингибиторами EGFR del19/T790M по сравнению с WT EGFR. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются селективными ингибиторами EGFR L858R/ T790M по сравнению с WT EGFR.

[0152] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются селективными ингибиторами EGFR по сравнению с HER2.

[0153] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенными профилями безопасности. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенным профилем токсичности. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают улучшенным терапевтическим индексом.

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, полезны для лечения, предотвращения или облегчения заболевания или состояния, которое проявляет устойчивость к лекарственным средствам, связанную с активацией EGFR del19/T790M. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, применимы для лечения, предотвращения или облегчения заболевания или состояния, которое проявляет устойчивость к лекарственным средствам, связанную с активацией EGFR L858R/T790M.

[0155] В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют с помощью коммерчески доступного набора для тестирования. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют методом, основанным на полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR). В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют с помощью метода, основанного на секвенировании. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют методом масс-спектрометрии, основанным на генотипировании. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют методом, основанным на иммуногистохимии. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ

семейства EGFR выявляют с помощью панели молекулярной диагностики. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют в образце опухоли. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют в циркулирующей ДНК. В некоторых вариантах осуществления мутанты киназ семейства EGFR выявляют в опухолевых клетках.

[0156] В одном аспекте в данном документе предложен способ ингибирования мутанта киназы семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0157] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования мутанта рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 включает инсерцию в 20 экзоне, внутрирамочную делецию и инсерцию в 20 экзоне, замену во внеклеточном домене, внеклеточное усечение или замену в 30 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 выбран из A775_G776insYVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVVMA, G776del insVC, G776del insLC, G776del insAV, G776del insAVGC, S310F, S310Y, p95, V842I, P780_Y781insGSP и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой A775_G776insYVMA. В некоторых вариантах осуществления мутант к HER2 представляет собой A775_G776insSVMA. В некоторых вариантах осуществления мутант к HER2 представляет собой A775_G776insVVMA. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insVC. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insLC. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insAV. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insAVGC. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой S310F. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой S310Y. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой p95. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой V842I. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой P780_Y781insGSP.

[0158] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования мутанта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения

Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0159] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования мутанта лекарственно-устойчивого рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутант лекарственно-устойчивого EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.

[0160] В другом аспекте в настоящем документе представлен способ ингибирования рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом соединение демонстрирует большее ингибирование мутанта HER2 по сравнению с EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 включает инсерцию в 20 экзоне, внутрирамочную делецию и инсерцию в 20 экзоне, замену во внеклеточном домене, внеклеточное усечение или замену в 30 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 выбран из A775_G776insYVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVVMA, G776del insVC, G776del insLC, G776del insAV, G776del insAVGC, S310F, S310Y, p95, V842I, P780_Y781insGSP и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой A775_G776insYVMA. В некоторых вариантах осуществления мутант к HER2 представляет собой A775_G776insSVMA. В некоторых вариантах осуществления мутант к HER2 представляет собой A775_G776insVVMA. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insVC. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insLC. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insAV. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой G776del insAVGC. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой S310F. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой S310Y. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой p95. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой V842I. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 представляет собой P780_Y781insGSP.

[0161] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом соединение проявляет

большее ингибирование мутанта EGFR по сравнению с EGFR дикого типа.

[0162] В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR представляет собой del19/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутант EGFR представляет собой L858R/T790M EGFR.

[0163] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

[0164] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство у субъекта включает мутацию HER2. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 включает инсерцию в 20 экзоне, внутрирамочную делецию и инсерцию в 20 экзоне, замену во внеклеточном домене, внеклеточное усечение или замену в 30 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 выбрана из A775_G776insYVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVVMA, G776del insVC, G776del insLC, G776del insAV, G776del insAVGC, S310F, S310Y, p95, V842I, P780_Y781insGSP и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insYVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insSVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insVVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insVC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insLC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insAV. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insAVGC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой S310F. В некоторых вариантах осуществления мутация

HER2 представляет собой S310Y. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой p95. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой V842I. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой P780_Y781insGSP.

[0165] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство у субъекта включает мутацию EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой L858R/T790M EGFR.

[0166] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления рак проявляет устойчивость к лекарственным средствам, связанную с активацией EGFR del19/T790M. В некоторых вариантах осуществления рак проявляет устойчивость к лекарственным средствам, связанную с активацией EGFR L858R/T790M. Другие варианты осуществления, представленные в данном документе, описывают применение соединений, описанных в данном документе, для лечения рака.

[0167] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластома, рак головы и шеи, рак легкого или немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак головы и шеи, рак молочной железы, колоректальный рак или глиобластома. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых

вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому.

[0168] В некоторых вариантах осуществления рак у субъекта включает мутацию HER2 В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 включает инсерцию в 20 экзоне, внутрирамочную делецию и инсерцию в 20 экзоне, замену во внеклеточном домене, внеклеточное усечение или замену в 30 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 выбрана из A775_G776insYVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVVMA, G776del insVC, G776del insLC, G776del insAV, G776del insAVGC, S310F, S310Y, p95, V842I, P780_Y781insGSP и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insYVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insSVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insVVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insVC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insLC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insAV. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insAVGC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой S310F. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой S310Y. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой p95. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой V842I. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой P780_Y781insGSP.

[0169] В некоторых вариантах осуществления рак у субъекта включает мутацию EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой

их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой L858R/T790M EGFR.

[0170] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В данном документе также описано применение описанных в данном документе соединений для лечения воспалительных заболеваний, связанных с активацией EGFR del19/T790M. В данном документе также описано применение описанных в данном документе соединений для лечения воспалительных заболеваний, связанных с активацией EGFR L858R/T790M.

[0171] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой псориаз, экзему или атеросклероз. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой экзему. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой атеросклероз.

[0172] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание у субъекта включает мутацию HER2. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 включает инсерцию в 20 экзоне, внутрирамочную делецию и инсерцию в 20 экзоне, замену во внеклеточном домене, внеклеточное усечение или замену в 30 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 выбрана из A775_G776insYVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVVMA, G776del insVC, G776del insLC, G776del insAV, G776del insAVGC, S310F, S310Y, p95, V842I, P780_Y781insGSP и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insYVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insSVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой A775_G776insVVMA. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insVC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insLC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insAV. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой G776del insAVGC. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой S310F. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой S310Y. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой p95. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2

представляет собой V842I. В некоторых вариантах осуществления мутация HER2 представляет собой P780_Y781insGSP.

[0173] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание у субъекта включает мутацию EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR (или D770_N771insSVD EGFR), 770insNPG EGFR (или D770_N771insNPG EGFR), 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR (или H773insNPH EGFR), 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой del19/T790M EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой L858R/T790M EGFR.

Введение и Фармацевтическая композиция

[0174] В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение, ингибирующее EGFR, вводят в виде чистого химического вещества. В других вариантах осуществления соединение, ингибирующее EGFR, описанное в данном документе, комбинируют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0175] В данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, ингибирующее EGFR, как описано в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или N-оксид вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или эксципиент(ы)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не оказывает вредного воздействия на реципиента

(т.е. субъекта или пациента) композиции.

[0176] В одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или пролекарство, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0177] В некоторых вариантах осуществления раскрытое в данном документе соединение, ингибирующее EGFR, является по существу чистым, т.е. оно содержит менее, чем около 5%, или менее, чем около 1%, или менее, чем около 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

[0178] Подходящие пероральные лекарственные формы включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого подходящего материала, легко растворяющегося в пищеварительном тракте. В некоторых вариантах осуществления используются подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т.п. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0179] Дозы композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, ингибирующее EGFR, как описано в данном документе, различаются в зависимости от состояния пациента, то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[0180] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим для заболевания, которое необходимо лечить (или предотвращать). Подходящая доза, подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшения клинического результата) или уменьшения тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяются с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[0181] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг от одного до четырех или более раз в день.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Методики синтеза

[0182] Выходы, указанные в данном документе, относятся к очищенным продуктам (если не указано иное) и не являются оптимизированными. Аналитическую ТСХ выполняли на пластинах Merck силикагель 60 F₂₅₄ с алюминиевой подложкой. Соединения визуализировали в УФ-свете и/или окрашивали раствором йода, перманганата калия или нингидрина. Проводили колоночную флэш-хроматографию на силикагеле (100-200 М) или флэш-хроматографию. Спектры ¹H-ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance-400 МГц с зондами BBO (Broad Band Observe) и BBFO (Broad Band Fluorine Observe). Химические сдвиги (δ) выражены в частях на миллион (чм) вниз по полю по отношению к тетраметилсилану (ТМС) в качестве внутреннего стандарта. Полосы расщепления обозначены как с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет) и уш. с. (широкий синглет). Константы связи (J) приведены в герцах (Гц). Анализы ЖХ-МС проводили либо на колонке Acquity VEN C-18 (2,10 × 100 мм, 1,70 мкм), либо на колонке Acquity HSS-T3 (2,10 × 100 мм, 1,80 мкм) с использованием способа ионизации электрораспылением (ИЭР).

[0183] Следующие растворители, реагенты или научная терминология могут обозначаться их аббревиатурами:

| | |
|-----------------------|--|
| ТСХ | Тонкослойная хроматография |
| ДХМ | Дихлорметан |
| ТГФ | Тетрагидрофуран |
| MeOH | Метанол |
| EtOH | Этанол |
| ИПС | Изопропиловый спирт |
| EtOAc | Этилацетат |
| Et ₂ O | Диэтиловый эфир |
| DMA | N,N-диметилацетамид |
| DMF | N,N-диметилформаид |
| TEA/Et ₃ N | Триэтиламин |
| DMCO | Диметилсульфоксид |
| ДИПЭА | Диизопропилэтиламин (основание Хюнига) |
| MeI | Метилиодид |
| NBS | N-бромсукцинимид |
| TBAB | Тетрабутиламмоний бромид |
| TBAI | Тетрабутиламмоний йодид |
| DIBAL-H | Диизобутилалюминий гидрид |

| | |
|----------------------|---|
| ТФУ | Трифторуксусная кислота |
| AcOH | Уксусная кислота |
| Вос | трет-бутоксикарбонил |
| Cat | Катализатор |
| мл | миллилитры |
| ммол | миллимоли |
| ч | час или часы |
| мин | минута или минуты |
| г | граммы |
| мг | миллиграммы |
| мкл | микролитры |
| экв | эквиваленты |
| кт или КТ | Комнатная температура, окружающая среда, около 27°C |
| МС | масс-спектрометрия |
| Вос | трет-бутоксикарбонил |
| m-CPBA | мета-Хлорпероксибензойная кислота |
| ТЗР | Ангидрид пропанфосфоновой кислоты |
| BH ₃ -DMS | <i>Боран</i> диметилсульфидный комплекс |
| LiBH ₄ | Литий алюмогидрид |
| NaBH ₄ | Боргидрид натрия |
| H ₂ | Водород |
| Pd/C | Палладий на древесном угле |
| 1,2-ДХЭ | 1,2-Дихлорэтан |

Общая методика А:

[0184] К охлажденному льдом раствору ариламинов (1,0 экв.) в тетрагидрофуране порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 3,0 экв.) . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут с последующим добавлением 2,4,5-трихлорпиримидина или 2,4-дихлор-5-бромпиримидина (1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов. После завершения (контроль с помощью ТСХ) гасили льдом, экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром,

фильтровали и сушили в вакууме с получением желаемых продуктов.

Общая методика В:

[0185] К раствору арилгалогена (1,0 экв.) в 1,4-диоксане или толуоле добавляли карбонат цезия (3,0 экв.) и ариламин (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 15 минут с последующим добавлением 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos, 0,1 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,1 экв.) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь снова дегазировали в течение 15 минут, а затем нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 4-8% метанола в дихлорметане в качестве элюента, желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением желаемых продуктов.

Общая методика С:

[0186] К охлажденному льдом раствору первичных или вторичных ариламинов (1,0 экв.) в дихлорметане по каплям добавляли триэтиламин (3,0 экв.) и ацетилхлорид (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюировали 4-5% метанола в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением желаемых продуктов.

Общая методика D:

[0187] К раствору альдегидов (1,0 экв.) в метаноле добавляли соответствующие амины (3,0 экв.) и ацетат натрия (5,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь выливали в ледяную воду и отфильтровывали полученное твердое вещество. Твердое вещество сушили в вакууме, чтобы получить желаемые продукты.

Общая методика E:

[0188] К раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике D**, в метаноле (2,5 об.ч.) добавляли уксусную кислоту (1,0 об.ч.) с последующим добавлением боргидрида натрия (1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной водой и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой. Твердое вещество сушили в вакууме, чтобы получить желаемые продукты.

Общая методика F:

[0189] К охлажденному льдом раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике E**, в тетрагидрофуране добавляли диизопропилэтиламин (4,0 экв.) с последующим добавлением трифосгена (0,4 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением желаемых продуктов.

Общая методика G:

[0190] К охлажденному льдом раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике F**, в дихлорметане добавляли *m*-хлорнадбензойную кислоту (2,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением желаемых продуктов.

Общая методика H:

[0191] К охлажденному льдом раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике G**, в изопропанолу добавляли соответствующие амины (1,2 экв.) и трифторуксусную кислоту (2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические слои промывали раствора рассола, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением желаемых продуктов, которые использовали непосредственно на следующей стадии.

Общая методика I:

[0192] Ледяной раствор продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике H**, в 20% трифторуксусной кислоте в дихлорметане перемешивали при комнатной температуре в течение 3-16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) растворитель выпаривали. Реакционную массу разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с эфиром или очищали с помощью combiflash, элюируя 5-10% метанола в дихлорметане, с получением требуемых продуктов.

Общая методика J:

[0193] К охлажденному льдом раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике I**, в дихлорметане добавляли триэтиламин (3-5 экв.) и соответствующие кислоты (1,1 экв.), а затем пропилфосфоновый ангидрид (Т₃Р, 50% в этилацетате, 2,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную массу разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные продукты очищали с помощью combiflash или препаративной ТСХ, или препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений.

Общая методика K:

[0194] Раствор продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике I**, в смеси дихлорметана: тетрагидрофурана (1:1) охлаждали до -40 °С с последующим добавлением триэтиламина (3-5 экв.) и акрилоилхлорида (1,0 экв.). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контроль с помощью по ТСХ) добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические

слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные продукты очищали препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений.

Общая методика K₁:

[0195] К раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике I**, в тетрагидрофуране и воде (3:1) при -0 °С добавляли триэтиламин (5 экв.) и акрилоилхлорид (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений.

Общая методика K₂:

[0196] К раствору продуктов (1,0 экв.), полученных по **общей методике I**, в тетрагидрофуране и воде (3:1) при -0 °С добавляли триэтиламин (5 экв.) и 3-хлорпропионилхлорид (от 1,2 до 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение от 20 минут до одного часа. После завершения реакции (контроль с помощью ЖХ-МС) добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений.

Общая методика L:

[0197] К охлажденному льдом раствору нитропроизводных (1,0 экв.) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (2:2:1) добавляли цинковую пыль или порошок железа (5 экв.) и хлорид аммония (5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь пропускали через слой целита, промывали 5% метанолом в дихлорметане. Фильтрат промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением аминопроизводных.

Общая методика L₁:

[0198] К раствору нитропроизводных (1,0 экв.) в метаноле или этаноле (10 об.ч.) добавляли

10% палладий на угле (20% мас./мас.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением аминопроизводных.

Общая методика М₁: (сочетание по Сузуки):

[0199] К раствору (1,0 экв)галогенпроизводных в ацетонитриле добавляли соответствующие производные бороновой кислоты/эфира (1,0 экв), а затем водный раствор карбоната калия (2,0 экв) при продувке аргоном. Полученную реакционную смесь дегазировали в течение 15 минут с последующим добавлением комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорид дихлорметан (0,1 экв.) и нагревом реакционной смеси при 80 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали на combiflash, элюировали 40-60% этилацетата в гексане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением требуемых продуктов.

Общая методика М₂:

[0200] К раствору (1,0 экв)галогенпроизводных и соответствующих бороновых кислот (1,1 экв) в толуоле:этаноле (1:1) или диметилформамиде или диметоксиэтаноле и воде (4:1) добавляли карбонат калия (2,0 экв) или бикарбонат натрия (2,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут с последующим добавлением комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) дихлорметан (0,05 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 5-16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на combiflash, элюировали 30-50% этилацетата в гексане, необходимые концентрации концентрировали при пониженном давлении с получением требуемых продуктов.

Общая методика М₃:

[0201] К раствору(1,0 экв.) галогенопроизводных и соответствующих производных бороновой кислоты/эфира (1,1 экв.) в смеси N,N-диметилформамид:вода (4:1) добавляли карбонат натрия или бикарбонат натрия (2,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 15 минут с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением требуемых продуктов.

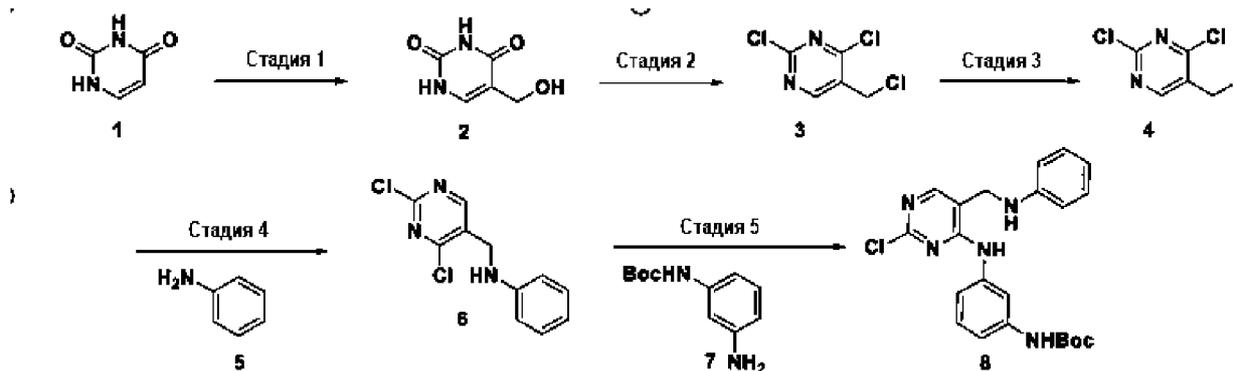
Общая методика N:

[0202] К охлажденному льдом раствору N-(3-(2-хлор-6-фторхиназолин-8-ил)фенил)акриламида (1,0 экв.) в диметилформамиде порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 10 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут с последующим добавлением соответствующих аминов (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали смесью 5% метанол/дихлорметан (3 раза). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью комбифлеш или препаративной ВЭЖХ с получением желаемых продуктов.

Общая методика O:

[0203] К раствору первичных или вторичных спиртов (1,0 экв.) в дихлорметане добавляли активированный диоксид марганца (10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном (3 раза). Объединенный фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемых продуктов.

Схема 1: Синтез трет-бутил (3-(7-хлор-2-оксо-3-фенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-

d) пириимидин-1(2H)-ил(фенил)карбамата (8):**Стадия 1: Синтез 5-(гидроксиметил)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона (2):**

[0204] Ледяной раствор пириимидин-2,4(1H,3H)-диона (1) (10 г, 89,21 ммоль) и параформальдегида (9,63 г, 107,05 ммоль) в водном растворе гидроксида калия (132 мл, 0,5 М, 66,74 ммоль) нагревали при 55 °С в течение 14 часов. После израсходования исходного материала (ТСХ) реакционную смесь охлаждали до 0 °С и доводили рН до 6 с помощью 12н соляной кислоты, полученный белый осадок фильтровали через пористую воронку и промывали диэтиловым эфиром с получением 2 в виде белого твердого вещества (6,3 г, выход: 50%), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,98 (уш.с, 1H), 10,64 (уш.с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,12 (д, J = 12,8 Гц, 2H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 143,04.

Стадия 2: Синтез 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пириимидина (3):

[0205] К охлажденному льдом раствору 5-(гидроксиметил)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона (2) (10 г, 70,36 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли фосфорилхлорид (14 мл, 140,72 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (37 мл, 211 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 часов. После полного исчезновения исходного материала по данным ТСХ реакционную смесь медленно гасили раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 3 в виде коричневого твердого вещества (12 г, выход: 86%), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,66 (с, 1H), 4,64 (с, 2H). МС: [M+H]⁺ 197,0.

Стадия 3: Синтез 2,4-дихлор-5-(йодометил)пириимидина (4):

[0206] К раствору 2,4-дихлор-5-(хлорметил)пириимидина (3) (8,0 г, 40,51 ммоль в ацетоне (40 мл) добавляли иодид натрия (9,71 г, 64,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и кипятили с обратным холодильником в

течение 2 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали через пористую воронку и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **4** в виде коричневого твердого вещества (10 г, выход: 85%), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (с, 1H), 4,39 (с, 2H).

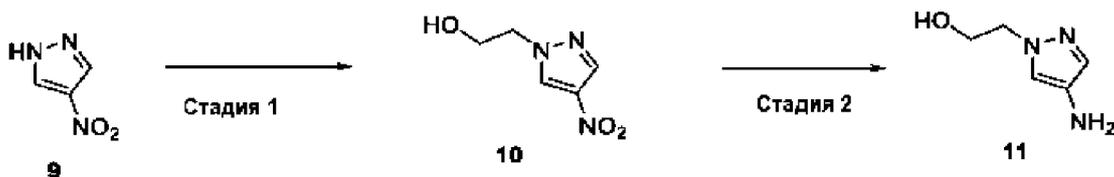
Стадия 4: Синтез N-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)анилина (6):

[0207] К охлажденному льдом раствору 2,4-дихлор-5-(йодметил)пиримидина (**4**) (5,0 г, 17,30 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли карбонат калия (5,26 г, 38,06 ммоль) и анилин (**5**) (1,93 г, 20,76 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ) образовавшийся белый осадок отфильтровывали через пористую воронку и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), используя в качестве элюента 15% этилацетат-гексан, с получением соединения **6** в виде коричневого твердого вещества (2,5 г, выход: 57%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,61 (с, 1H), 7,07 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,58 (м, 3H), 6,30 (уш.с, 1H), 4,33 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 254,03.

Стадия 5: Синтез трет-бутил (3-(7-хлор-2-оксо-3-фенил-3,4-дигидропиримидо[4,5-d]пиримидин-1(2H)-ил)фенил)карбамата (8):

[0208] К охлажденному льдом раствору N-((2,4-дихлорпиримидин-5-ил)метил)анилина (**6**) (500 мг, 1,96 ммоль) в изопропанол (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,47 мл, 8,2 ммоль) и трет-бутил (3-аминофенил)карбамат (**7**) (409 мг, 1,96 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов в герметичной пробирке. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), используя в качестве элюента 30% этилацетат в гексане с получением **8** в виде коричневого твердого вещества (500 мг, выход: 60%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,41 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,61 (м, 3H), 6,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,26 (м, 2H), 1,53 (с, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 426,14.

Схема 2: Синтез 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (11):



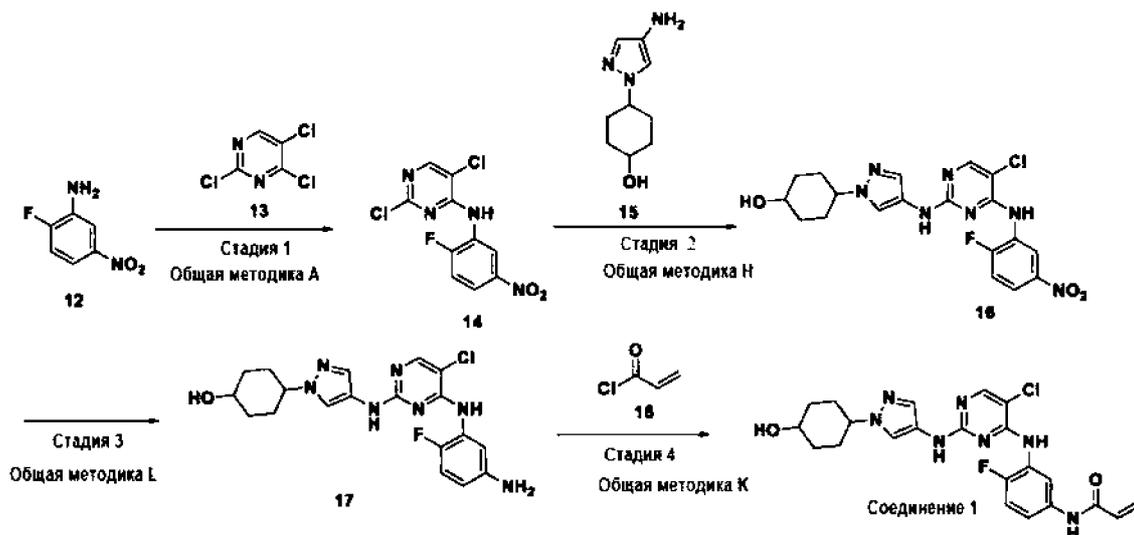
Стадия 1: Синтез 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (10)

[0209] К перемешиваемому раствору 4-нитро-1H-пиразола (9) (2,00 г, 17,7 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл) добавляли 2-бромэтан-1-ол (1,38 мл, 19,5 ммоль), карбонат калия (2,93 г, 21,2 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 4). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя комбифлеш и элюировали 45% этилацетатом в гексане с получением титульного соединения (10) в виде белого твердого вещества (2,5 г, 90%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 158,0.

Стадия 2: Синтез 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (11)

[0210] К перемешиваемому раствору 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (10) (2,50 г, 15,9 ммоль) в этаноле (20 мл) продували азот в течение 5 мин, добавляли палладий на угле (0,25 г, 10 % мас/мас), и реакционную смесь гидрировали в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали с получением титульного соединения (11) в виде коричневой жидкости (2,0 г, неочищенное). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,00 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,78 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,92 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,73 (уш.с., 2H), 3,63-3,59 (м, 2H).

Схема 3: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 1):



Стадия 1: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4-амина (14):

[0211] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике А**. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в вакууме с получением 2,5-дихлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4-амина (14) в виде бледно-желтого твердого вещества. (10,0 г, выход: 34%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,87 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40–8,43 (м, 1H), 8,22–8,26 (м, 1H), 7,65 (т, J = 9,2 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 4-(4-((5-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-ол (16):

[0212] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (16) в виде бледно-желтого твердого вещества (0,75 г, выход: 84,7%), МС: [M+H]⁺ 448,21.

Стадия 3: Синтез 4-(4-((4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-ол (17):

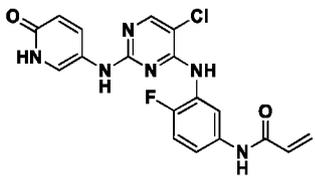
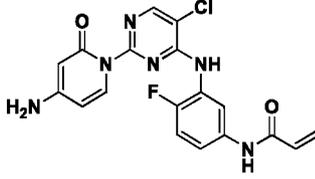
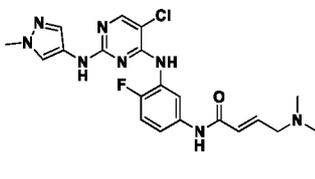
[0213] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого продукта (17) в виде коричневого твердого вещества. (0,55 г, выход: 78,57%). МС: [M+H]⁺ 418,18.

Стадия 4: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 1):

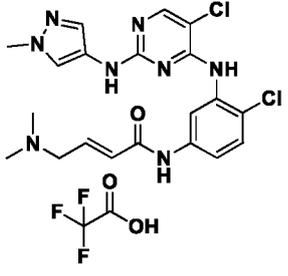
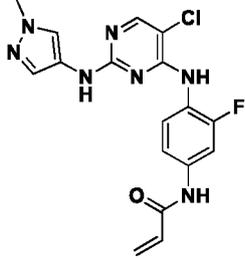
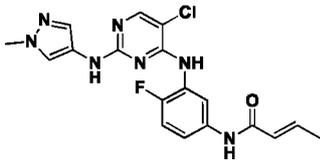
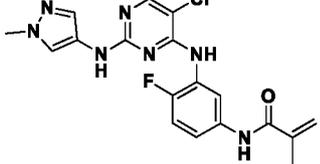
[0214] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ

с получением **соединения 1** (45 мг, выход: 13,27%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,32 (уш.с, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 8,86 (уш.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78-7,79 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 7,31–7,34 (м, 1H), 7,08–7,13 (м, 2H), 6,38–6,45 (м, 1H), 6,24 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,60-3,62 (м, 1H), 1,83 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,23- 1,63 (м, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,22.

[0215] **Таблица 1:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

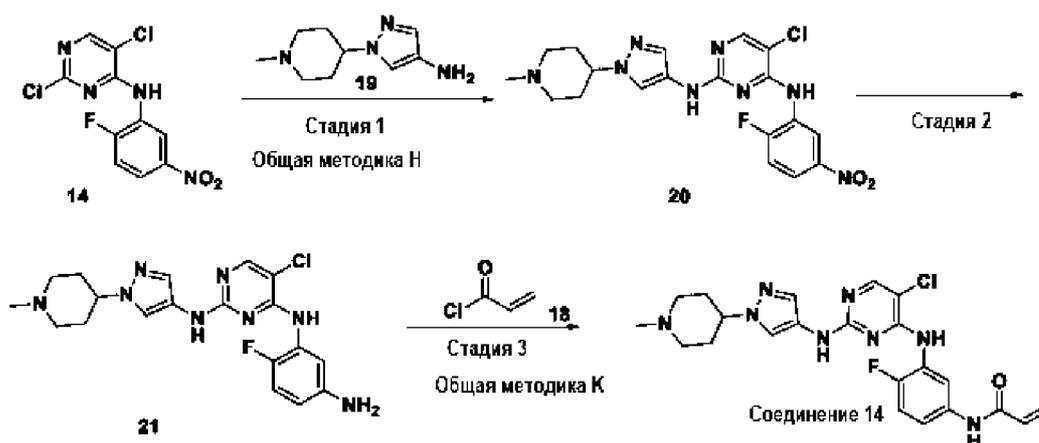
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$ | ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|---|----------------|-----------------------------|---|
| 2 |  | К | 401,12 | δ 11,20 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,88-8,80 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,76-7,75 (м, 1H), 7,52-7,36 (м, 3H), 7,28 (т, $J = 9,8$ Гц, 1H), 6,45–6,38 (м, 1H), 6,27–6,13 (м, 2H), 5,75 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H). |
| 3 |  | К | 401,28 | δ 10,24 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,64 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,23 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,46-6,39 (м, 1H), 6,32-6,24 (м, 2H), 6,17 (уш.с, 1H), 6,04 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H). |
| 4 |  | Ж | 445,19 | δ 10,50 (уш.с, 1H), 10,13 (уш.с, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68-8,80 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,72-7,11 (м, 2H), 6,40 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,64 (с, 6H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 5 | | J | 529,35 | δ 10,23 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 6,25 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,43-3,39 (м, 2H), 3,05 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,86-1,83 (м, 2H), 1,66 (с, 2H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,32-1,24 (м, 2H). |
| 6 | | J | 432,17 | δ 10,23 (уш.с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H), 8,91 (уш.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75-7,76 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,01-7,11 (м, 2H), 6,71-6,82 (м, 1H), 6,28 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,32 (с, 3H). |
| 7 | | J | 420,28 | δ 10,32 (уш.с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,92 (уш.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76-7,77 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,82-7,12 (м, 3H), 6,32 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,18 (д, J = 48,0 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H). |
| 8 | | K | 404,0 | δ 10,34 (с, 1H), 9,20 (уш.с, 1H), 8,9 (уш.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 1H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,20 (уш.с, 1H), 6,95 (уш.с, 1H), 6,41-6,37 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,77 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,5 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 9 |  | J | 461,0 | <p>δ 10,54 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,68 (уш.с, 1H), 7,60 (уш.с, 1H), 7,07 (уш.с, 1H), 6,90 (уш.с, 1H), 6,74-6,69 (м, 1H), 6,41 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,57 (3H слитый с пиком воды ДМСО), 2,77 (с, 6H).</p> |
| 10 |  | K | 387,9 | <p>δ 10,43 (уш.с, 1H), 9,19 (уш.с, 1H), 8,78 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,11-6,96 (м, 2H), 6,46-6,39 (м, 1H), 6,31-6,26 (м, 1H), 5,80 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H).</p> |
| 11 |  | J | 400 [M-H] | <p>δ 10,10 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,74 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,99-7,09 (м, 2H), 6,74-6,80 (м, 1H), 6,09 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 1,84 (д, J = 6,8 Гц, 3H).</p> |
| 12 |  | J | 402,0 | <p>δ 9,09 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,99 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).</p> |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 13 | | К | 399,9 | δ 10,04 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,27 (уш.с, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 7,78 (уш.с, 1H), 7,64 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,21 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,71 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,53 (уш.с., 3H). |

Схема 4: N-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (Соединение 14):



Стадия 1: 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин (20)

[0216] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (20) в виде бледно-желтого твердого вещества (0,2 г, выход: 23%), ЖХ-МС: [M+H]⁺ 447,2.

Стадия 2: N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин (21)

[0217] К перемешиваемому раствору 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-[1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2,4-диамина (20) (0,2 г, 0,44 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли никель Ренея (0,07 г, 1,34 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и перегоняли с получением титульного соединения (21) в

виде желтого твердого вещества (0,16 г, 85%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 417,1.

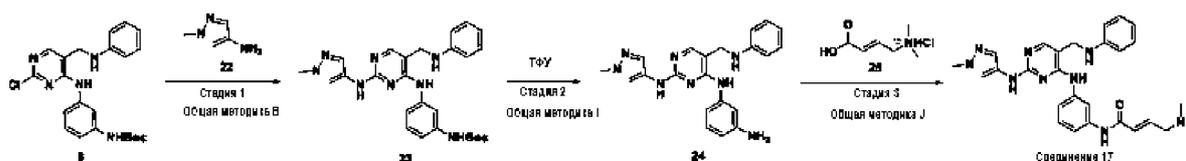
Стадия 3: N-(3-((5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (Соединение 14)

[0218] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 14** (17 мг, выход: 14%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,26 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,10 (т, $J = 15,2$ Гц, 2H), 6,35-6,42 (м, 1H), 6,23 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,74 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 2,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H). 1,93 (с, 2H), 1,63 (с, 4H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 471,0.

[0219] **Таблица 2:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[M+H]$ | 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|-----------|----------------|---------------|---|
| 15 | | К | 418,1 | δ 10,22 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,29 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,15 (уш.с, 2H), 6,37-6,47 (м, 1H), 6,24 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 4,70 (с, 1H). 3,82 (с, 2H), 3,55 (с, 2H). |
| 16 | | Ж | 475,1 | δ 10,23 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,72 (уш.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,11 (уш.с, 2H), 6,67-6,74 (м, 1H), 6,27 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 3,78 (с, 2H). 3,22 (уш.с., 4H), 2,27 (с, 6H). |

Схема 5: Синтез (E)-4-(диметиламино)-N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((фениламино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамид (Соединение 17):



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил (3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((фениламино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил) карбамат (23):

[0220] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике В**. Неочищенный продукт очищали combiflash хроматографией, используя в качестве элюента 5% метанол в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((фениламино)метил)пиримидин-4-

ил)амино)фенил)карбамата (23) в виде светло-коричневого твердого вещества (500 мг; выход: 87%). МС: $[M+H]^+$ 487,25.

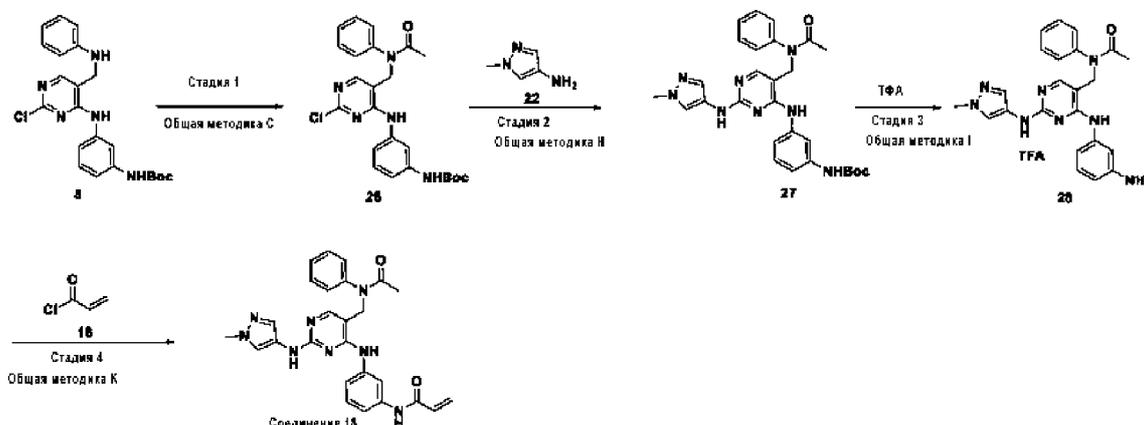
Стадия 2: Синтез N4-(3-аминофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-((фениламино)метил)пиримидин-2,4-диамина (24):

[0221] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением N4-(3-аминофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-((фениламино)метил)пиримидин-2,4-диамина (24) в виде коричневого твердого вещества. (0,50 г, выход: 84%) в виде соли ТФУ, МС: $[M+H]^+$ 387,25.

Стадия 3: Синтез (E)-4-(диметиламино)-N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((фениламино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамид (Соединение 17)

[0222] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**. Полученный неочищенный продукт очищали combiflash элюированием 8% метанолом в дихлорметане. Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением (E)-N-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (**соединение 17**) в виде белого твердого вещества (66 мг; выход: 20,52%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,06 (уш.с, 1H), 8,91 (уш.с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,58-7,30 (м, 4H), 7,11-7,07 (м, 2H), 6,75-6,66 (м, 4H), 6,57 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 5,99 -5,97 (м, 1H), 4,17 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,05 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,16 (с, 6H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 498,38 (96,05%).

Схема 6: Синтез (E)-4-(диметиламино)-N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-фенилацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бут-2-енамида (Соединение 18):



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(3-((2-хлор-5-((N-фенилацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (26):

[0223] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике С**. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюировали 3-5% метанола в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали досуха с получением *трет*-бутил (3-((2-хлор-5-((N-фенилацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (26) в виде светло-коричневого твердого вещества. (300 мг, выход: 54,84%). МС: $[M+H]^+$ 468,06.

Стадия 2: Синтез *трет*бутил (3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-фенилацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (27):

[0224] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюировали 6-8% метанолом в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-фенилацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (27) в виде светло-коричневого твердого вещества (290 мг, выход: 85,5%), МС: $[M+H]^+$ 529,14.

Стадия 3: Синтез N-((4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-N-фенилацетида (28):

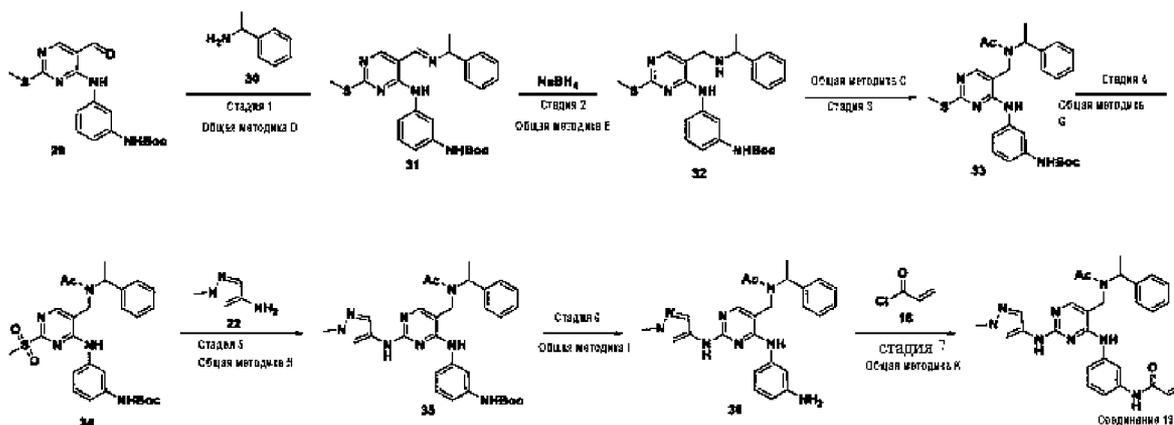
[0225] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике I**. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением **N-((4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-N-фенилацетамида (28)** в виде коричневого твердого вещества. (130 мг, выход: 55,3%) в виде соли ТФУ, МС: $[M+H]^+$ 429,25.

Стадия 4: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 18):

[0226] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **N-(3-((5-хлор-2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 18)** в виде белого твердого вещества (22 мг; выход: 15,0%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,27 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,00-7,60 (м, 3H), 7,54 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 6H), 7,20 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,51-6,44 (к, $J = 10,0$ Гц, 1H), 6,28-6,23 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,84 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 483,33

Схема 7: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 19):



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(E)-3-((2-(метилтио)-5-(((1-фенилэтил)имино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (31):

[0227] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике D** с получением *tert*-бутил-(E)-3-((2-(метилтио)-5-(((1-фенилэтил)имино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (31) в виде светло-коричневого твердого вещества. (1,20 г, выход: 93,70%). МС: $[M+H]^+$ 464,31.

Стадия 2: Синтез трет-бутил (3-((2-(метилтио)-5-(((1-фенилэтил)амино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (32):

[0228] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Е** с получением *трет*-бутил (3-((2-(метилтио)-5-(((1-фенилэтил)амино)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (32) в виде бледно-желтого твердого вещества (1,0 г, выход: 83%). МС: $[M+H]^+$ 466,25.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3-((2-(метилтио)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (33):

[0229] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике С**. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюировали 4-5% метанолом в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали досуха при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((2-хлор-5-((N-фенилацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (33) в виде светло-коричневого твердого вещества. (500 мг; Выход: 41,66%). МС: $[M+H]^+$ 508,25.

Стадия 4: Синтез трет-бутил (3-((2-(метилсульфонил)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (34):

[0230] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике G** с получением *трет*-бутил (3-((2-(метилсульфонил)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (34) в виде не совсем белого твердого вещества (400 мг; выход: 75%). МС: $[M+H]^+$ 540,15.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (35):

[0231] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H** с получением *трет*-бутил-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетамидо)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (35) в виде светло-коричневого твердого вещества (200 мг; выход: 48,54%), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 557,31.

Стадия 6: Синтез N-((4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-N-(1-фенилэтил)ацетамида (36):

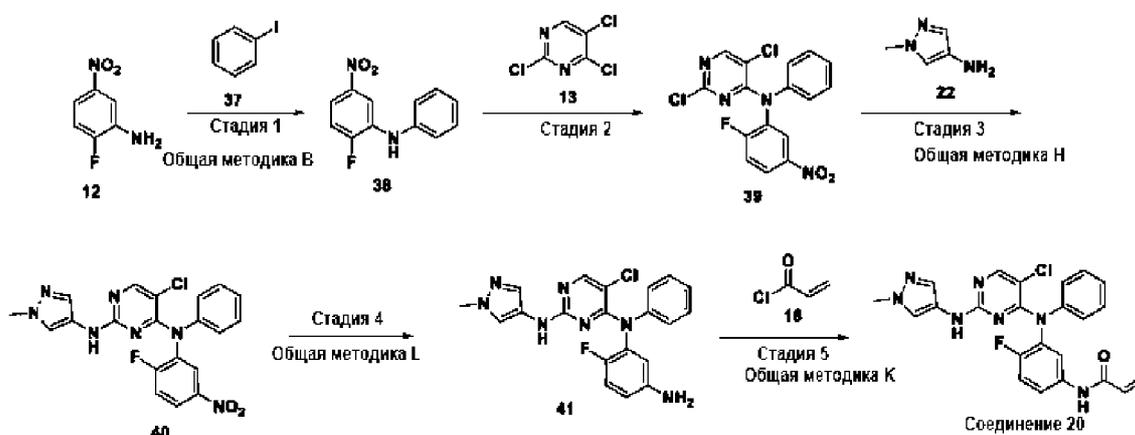
[0232] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I** с получением N-((4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-

1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-N-(1-фенилэтил)ацетамида (36) в виде коричневого твердого вещества. (150 мг; выход: 91,64%) в виде соли ТФУ, МС: [M+H]⁺ 457,25.

Стадия 7: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 19):

[0233] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-((N-(1-фенилэтил)ацетида)метил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (**соединение 19**) в виде белого твердого вещества (30 мг; выход: 15,0%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆): δ 10,20 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74-7,25 (м, 11H), 6,49-6,42 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,76-5,73 (м, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 4,53-4,41 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,64 (уш.с., 3H), 2,15 (с, 3H), 1,61 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 511,37.

Схема 8: Ситез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)(фенил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 20):



Стадия 1: Синтез 2-фтор-5-нитро-N-фениланилина (38):

[0234] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике В**. Неочищенный продукт очищали combiflash хроматографией, используя 10-20% этилацетата в гексане в качестве элюента, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении, с получением 2-фтор-5-нитро-N-фениланилина (38) в виде светло-коричневого твердого вещества (4,0 г; выход: 54,0%), МС: [M-H]⁻ 230,96.

Стадия 2: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-N-фенилпиримидин-4-амина (39):

[0235] К раствору 2,5-дихлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4-амина (38) (2,00 г, 8,61 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (2,40 г, 17,22 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (13) (1,60 г, 8,61 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали, разбавляли ледяной водой, экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием 5-10% этилацетата в гексане в качестве элюента, желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5-дихлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-N-фенилпиримидин-4-амина (39) в виде светло-коричневого твердого вещества (1,40 г; выход: 42,9%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,48 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 1H).

Стадия 3: Синтез 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-фенилпиримидин-2,4-диамина (40):

[0236] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-фенилпиримидин-2,4-диамина (40) в виде светло-коричневого твердого вещества (550 мг; выход: 94,8%), МС: [M+H]⁺ 440,17.

Стадия 4: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-фенилпиримидин-2,4-диамина (41):

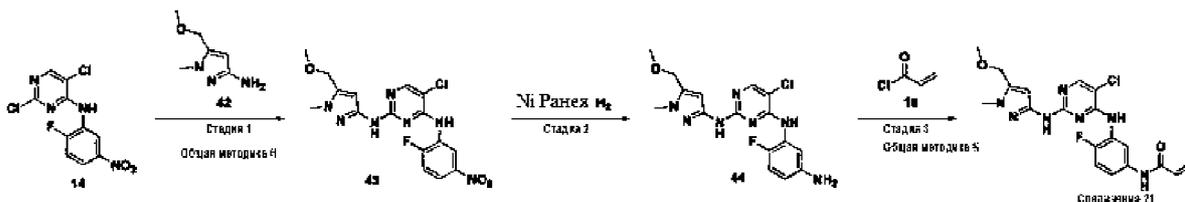
[0237] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-фенилпиримидин-2,4-диамина (41) в виде коричневого твердого вещества. (450 мг; выход: 88%). МС: [M+H]⁺ 410,01.

Стадия 5: Ситез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)(фенил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 20):

[0238] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ

с получением N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)(фенил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**соединение 20**) в виде белого твердого вещества (95 мг, выход: 33,56%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,25 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69-7,05 (м, 9H), 6,62 (уш.с, 1H), 6,36-6,18 (м, 2H), 5,74-5,71 (м, 1H), 3,47 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 464,18.

Схема 9: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 21):



Стадия 1: Синтез 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (43)

[0239] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н** с получением 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (**43**) в виде светло-коричневого твердого вещества (500 мг; выход: 62,11%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 407,97.

Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-фенилпиримидин-2,4-диамина (44):

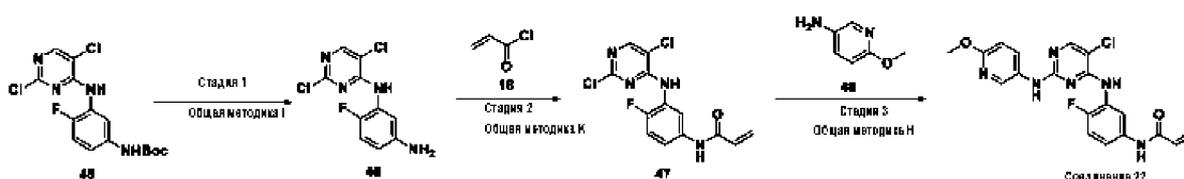
[0240] К раствору 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (**43**) (250 мг, 0,61 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли никель Ренея (100 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% метанолом в дихлорметане (3X5 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (**44**) в виде светло-коричневого твердого вещества. (200 мг, выход: 86,58%). МС: [M+H]⁺ 378,20.

Стадия 3: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 21):

[0241] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике К**, N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин (**44**) и акрилоилхлорид (**18**) дали N-(3-((5-хлор-2-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (**соединение 21**) в виде белого твердого вещества (45 мг, выход: 19,77%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,26 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,28 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 6,45-6,23 (м, 2H), 5,86-5,75 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,12 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 432,17.

Схема 10: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 22):



Стадия 1: Синтез N1-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фторбензол-1,3-диамина (46)

[0242] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике I**, с получением N1-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-6-фторбензол-1,3-диамина (**46**) в виде соли ТФУ, в виде белого твердого вещества (2,0 г; выход: 62,11%), ЖХ-МС: [M+H]⁺ 272,88.

Стадия 2: Синтез N-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (47):

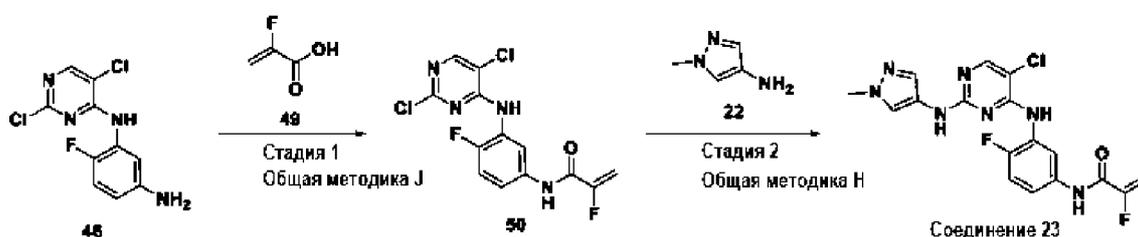
[0243] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике К**. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (100-200 меш), элюируя 3-5% метанола в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (**47**) в виде не совсем белого твердого вещества (800 мг, выход: 94,2%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,39 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,80-7,83 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,27-7,32 (м, 1H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,22-6,29 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 22):

[0244] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике Н**. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-

200 меш), элюируя 4-6% метанола в дихлорметане, желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество повторно очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-((5-хлор-2-((6-метоксипиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (**соединение 22**) в виде не совсем белого твердого вещества (30 мг, выход: 19,77%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,22 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,28 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,50-6,37 (м, 2H), 6,27-6,22 (м, 1H), 5,77-5,54 (м, 1H), 3,73 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 414,80.

Схема 11: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-2-фторацриламида (соединение 23):



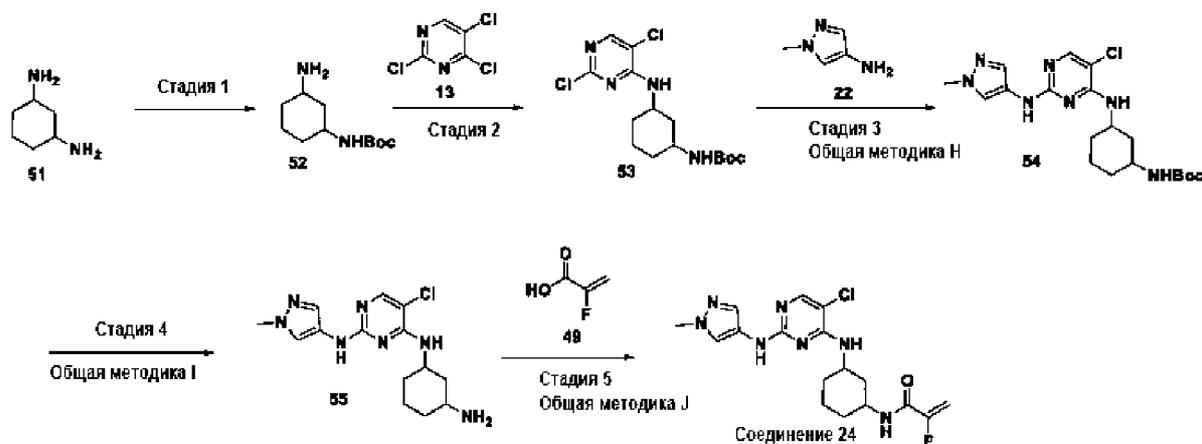
Стадия 1: Синтез N-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-2-фторацриламида (50):

[0245] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**. Полученный неочищенный продукт очищали на combiflash, элюировали 10% метанолом в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-2-фторацриламида (50) в виде не совсем белого твердого вещества (350 мг; выход: 34%). МС: [M+H]⁺ 345,18

Стадия 2: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-2-фторацриламида (Соединение 23):

[0246] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H**. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-2-фторацриламида (**соединение 23**) в виде не совсем белого твердого вещества (55 мг, выход: 31,42%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,46 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85-7,74 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 5,78-5,65 (м, 1H), 5,47-5,42 (м, 1H), 3,52 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 405,82.

Схема 12: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-фторакриламида (Соединение 24):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-аминоциклогексил)карбамата (52):

[0247] К охлажденному льдом раствору циклогексан-1,3-диамина (51) (15,0 г, 131,57 ммоль) в хлороформе (300 мл) по каплям добавляли ди-*tert*-бутил дикарбонат (14,93 мл, 65,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюируя 3-5% метанола в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил (3-аминоциклогексил)карбамата (52) в виде белого твердого вещества (21,0 г; Выход: 75%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,29 (с, 2H), 5,74 (с, 1H), 3,72-3,76 (м, 2H), 3,01-3,20 (м, 4H), 1,40-1,84 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил (3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата (53):

[0248] К охлажденному льдом раствору *tert*-бутил(3-аминоциклогексил)карбамата (52) (2,33 г, 10,9 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,5 мл, 54,51 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (13) (2,0 г, 10,9 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием 30-50% этилацетата в гексане

в качестве элюента, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата (53) в виде светло-коричневого твердого вещества (1,20 г; выход: 30,4%), МС: [M+H]⁺ 360,97.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил (3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата (54):

[0249] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюируя 2-4% метанола в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата (54) в виде светло-коричневого твердого вещества (600 мг, выход: 85,83%), МС: [M+H]⁺ 422,38.

Стадия 4: Синтез N4-(3-аминоциклогексил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (55):

[0250] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, с получением N4-(3-аминоциклогексил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (55) в виде соли ТФУ в виде светло-коричневого твердого вещества (400 мг; выход: 88%). МС: [M+H]⁺ 322,25.

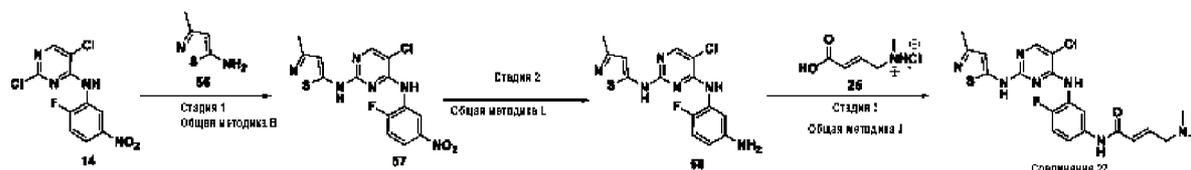
Стадия 5: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)(фенил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 24):

[0251] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)(фенил)амино)-4-Фторфенил)акриламида (соединение 24) в виде белого твердого вещества (35 мг; выход: 10%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,05 (с, 1H), 8,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90-7,75 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 6,78-6,76 (м, 1H), 5,57-5,73 (м, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,83-3,76 (м, 4H), 2,01-1,23 (м, 8H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 394,14.

[0252] **Таблица 3:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 25 | | Ж | 380,08 | δ 8,73 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,43-6,45 (м, 1H), 5,04-5,20 (м, 2H), 4,10-4,12 (м, 2H), 3,75-3,80 (м, 4H), 3,10-3,16 (м, 1H), 2,00-2,02 (м, 1H), 1,52-1,83 (м, 4H). |
| 26 | | К | 445,82 | δ 10,27 (уш.с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,89 (уш.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76-7,77 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,16-7,31 (м, 3H), 6,38-6,44 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,75 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,49 (уш.с, 1H), 3,66-3,83 (м, 2H), 0,93 (с, 6H) |

Схема 13: Синтез (Е)-N-(3-((5-хлор-2-((3-метилизотиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (Соединение 27):



Стадия 1: Синтез 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(3-метилизотиазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамина (57):

[0253] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике В. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюируя 3-5% метанола в дихлорметане, желаемые фракции концентрировали досуха с получением 5-хлор-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(3-метилизотиазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамина (57) в виде светло-коричневого твердого вещества (500 мг; выход: 79,74%), МС: [M+H]⁺ 381,13.

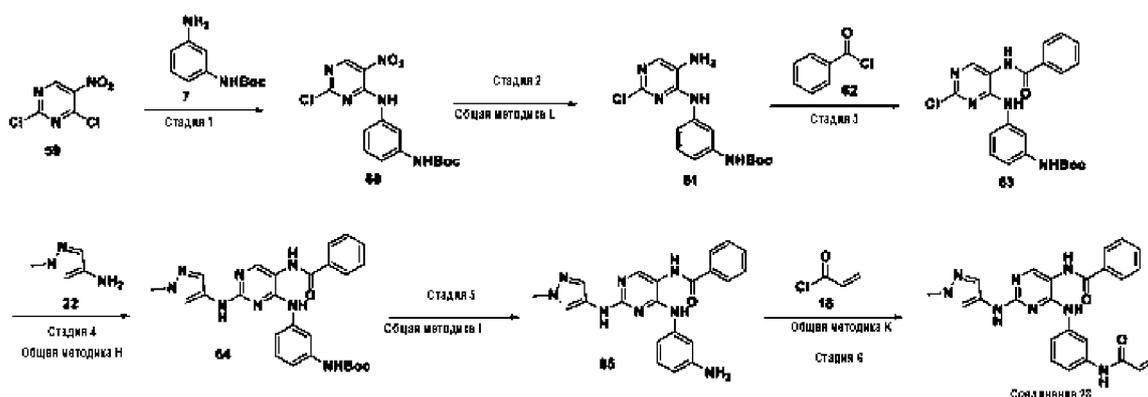
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (58):

[0254] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичному способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (**58**) в виде коричневого твердого вещества. (300 мг; Выход: 65%), МС: $[M+H]^+$ 350,94.

Стадия 3: Синтез (E)-N-(3-((5-хлор-2-((3-метилизотиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (Соединение 27):

[0255] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике J**. Неочищенный продукт очищали на комбифлеш, элюировали 8% метанолом в дихлорметане, желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении и снова очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (E)-N-(3-((5-хлор-2-((3-метилизотиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (**соединение 27**) в виде белого твердого вещества (20 мг, выход: 5,06%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,05 (уш.с, 1H), 10,19 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,27 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 6,69-6,76 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,25 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 3,04-3,05 (м, 2H), 2,17 (м, 9H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 462,13.

Схема 14: Синтез N-(4-((3-акриламидофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (соединение 28):



Стадия 1: Синтез трет-бутил (3-((2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (60):

[0256] К охлажденному льдом раствору *tert*-бутил (3-аминофенил)карбамата (**7**) (5,0 г, 26,04 ммоль) в тетрагидрофуране (45 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,3 мл, 52,082 ммоль) и 2,4-дихлор-5-нитропиримидин (**59**) (5,0 г, 26,04 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) добавляли ледяную воду, полученный

твердый осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением требуемого продукта (60) в виде бледно-желтого твердого вещества (8,1 г, выход: 85,23%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,25 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 15,2$ Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 1,47 (с, 9H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,09.

Стадия 2: Синтез трет-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (61):

[0257] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L с получением требуемого продукта (61) в виде коричневого твердого вещества (6,4 г, Выход: 85%). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,11.

Стадия 3: Синтез трет-бутил (3-((5-бензамидо-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (63):

[0258] К охлажденному льдом раствору трет-бутил-(3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (61) (1,0 г, 2,9 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли пиридин (0,9 мл, 11,9 ммоль) и бензоилхлорид (62) (417,12 мг, 2,9 ммоль) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на combiflash, элюировали 20% этилацетатом в гексане с получением требуемого продукта (63) в виде коричневого твердого вещества (1,1 г, выход: 84%). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,14.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(3-((5-бензамидо-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (64):

[0259] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике N. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash хроматографии, элюировали 4% метанолом в дихлорметане с получением требуемого продукта (64) в виде коричневого твердого вещества (720 мг; выход: 57%). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,23.

Стадия 5: Синтез N-(4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (65).

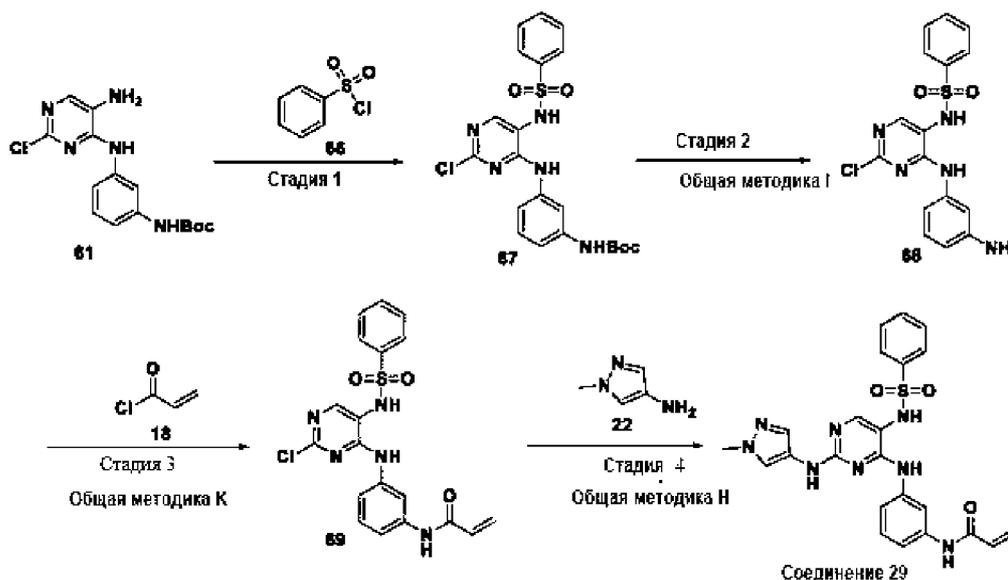
[0260] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике I** с получением требуемого продукта (**65**) в виде коричневого твердого вещества (510 мг, выход: 91,01%). МС: $[M+H]^+$ 401,21.

Стадия 6: Синтез N-(4-((3-акриламидофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (соединение 28).

[0261] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта, **соединения 28** в виде не совсем белого вещества (65 мг, выход: 19,12%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,15 (уш.с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 7,07 (уш.с, 1H), 8,72 (уш.с, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,51-7,59 (м, 4H), 7,31-7,43 (м, 4H), 6,40-6,47 (м, 1H), 6,21-6,26 (м, 1H), 5,73 (дд, $J = 2,0$ и $10,4$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 455,28.

Схема 15: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 29):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (67):

[0262] К охлажденному льдом раствору *tert*-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (**61**) (1,0 г, 2,98 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли пиридин (0,69 мл, 11,98 ммоль) и бензолсульфонилхлорид (**66**) (525 мг, 2,98 ммоль) при той же температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3 раза).

Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (67) в виде полутвердого вещества (700 мг, выход: 50%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 476,11.

Стадия 2: Синтез N-(4-((3-аминофенил)амино)-2-хлорпиримидин-5-ил)бензолсульфонамида (68):

[0263] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I** с получением требуемого продукта (68) в виде коричневого твердого вещества (480 мг, выход: 96%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 376,11.

Стадия 3: Синтез N-(3-((2-хлор-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (69).

[0264] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 4% метанолом в дихлорметане, с получением требуемого продукта (69) в виде коричневого твердого вещества (340 мг, выход: 67%). МС: $[M+H]^+$ 430,07

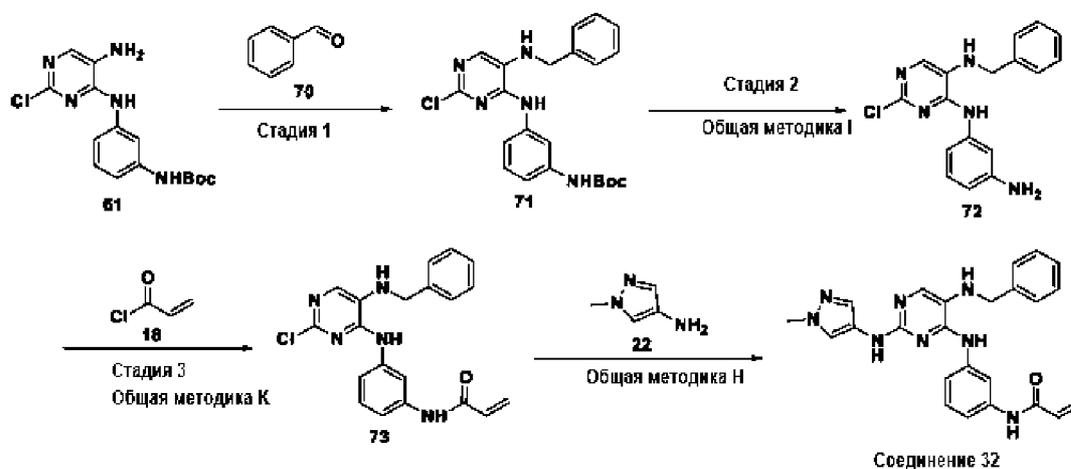
Стадия 4: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 29):

[0265] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике N**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта, **Соединения 29** в виде не совсем белого твердого вещества (10 мг, выход: 9%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,13 (уш.с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,23 (уш.с, 1H), 7,73-7,75 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,53-7,57 (м, 4H), 7,44-7,51 (м, 3H), 7,25 (с, 2H), 7,00-7,02 (м, 1H), 6,41-6,48 (м, 1H), 6,24 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 10,4$ и 2,0 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 491,26.

[0266] **Таблица 4:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 30 | | Н | 388,0 | δ 10,18 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76-7,75 (м, 1H), 7,57 (уш.с, 1H), 7,24-7,21 (м, 2H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,26-6,22 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,75 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H) |
| 31 | | Н | 388,0 | δ 10,13 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 78,86 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,26-6,22 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,53 (с, 3H). |

Схема 16: Синтез N-(3-((5-(бензиламино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 32):



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил (3-((5-(бензиламино)-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (71):

[0267] К охлажденному льдом раствору *трет*-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (61) (1,5 г, 4,477 ммоль) в дихлорэтано (15 мл) добавляли бензальдегид (70) (570 мг, 5,37 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,8 г, 13,431 ммоль) при той же температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на очистителе combiflash, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением требуемого продукта (71) в виде коричневого твердого вещества (1,1 г, выход: 57%). МС: $[M+H]^+$ 426,17.

Стадия 2: Синтез N-(3-аминофенил)-N5-бензил-2-хлорпиримидин-4,5-диамина (72):

[0268] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I** с получением требуемого продукта (72) в виде не совсем белого твердого вещества (820 мг, выход: 97%). МС: $[M+H]^+$ 326,17.

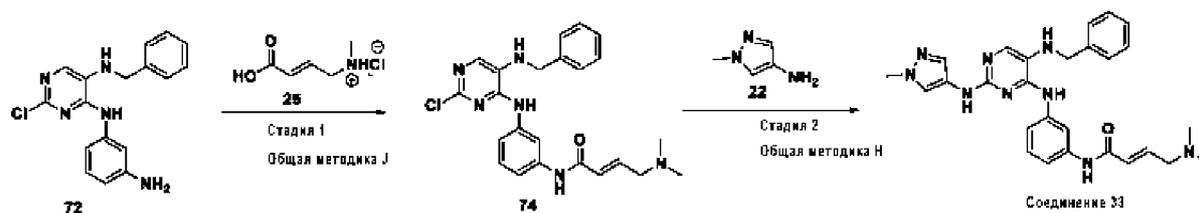
Стадия 3: Синтез N-(3-((5-(бензиламино)-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (73).

[0269] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**. Неочищенный продукт очищали методом combiflash, элюируя 2% метанолом в дихлорметане с получением требуемого продукта (73) в виде не совсем белого твердого вещества (260 мг; выход: 55,7%). МС: $[M+H]^+$ 380,13

Стадия 4: Синтез N-(3-((5-(бензиламино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 32)

[0270] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике N**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта **Соединения 32** в виде белого твердого вещества (40 мг; выход: 14%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,12 (уш.с, 1H), 8,39 (уш.с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,53-7,54 (м, 1H), 7,43-7,44 (м, 3H), 7,34-7,37 (м, 3H), 7,24-7,27 (м, 3H), 6,42-6,49 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,74 (дд, $J = 10,0$ Гц и 1,6 Гц, 1H), 5,05-5,07 (м, 1H), 4,25 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,65 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 441,28.

Схема 17: Синтез (E)-N-(3-((5-(бензиламино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (Соединение 33):



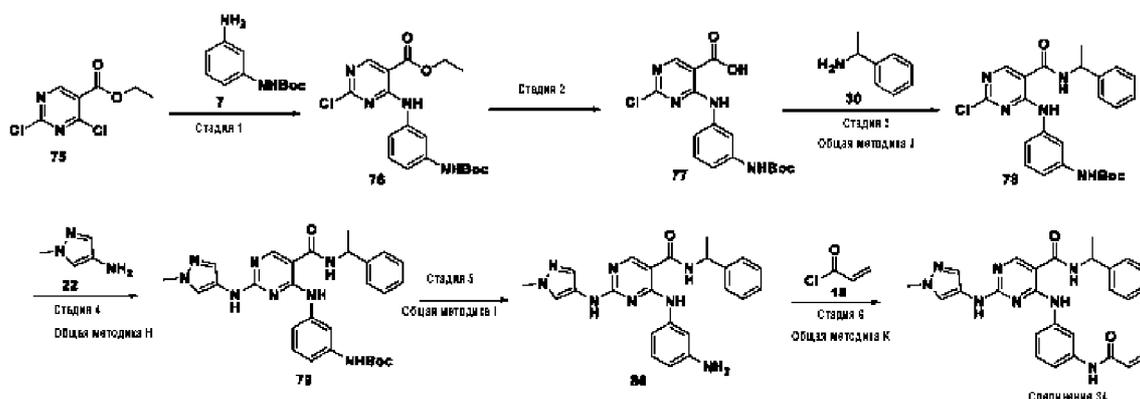
Стадия 1: Синтез (E)-N-(3-((5-(бензиламино)-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (74)

[0271] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**, с получением требуемого продукта (74) в виде не совсем белого твердого вещества (210 мг; выход: 40%). МС: $[M+H]^+$ 437,17.

Стадия 2: (E)-N-(3-((5-(бензиламино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (Соединение 33)

[0272] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта **Соединения 33** в виде не совсем белого твердого вещества (35 мг; выход: 16%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,02 (уш.с, 1H), 8,40 (уш.с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51-7,52 (м, 1H), 7,43-7,44 (м, 3H), 7,33-7,37 (м, 3H), 7,24-7,27 (м, 3H), 6,69-6,76 (м, 1H), 6,26 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,04- 5,06 (м, 1H), 4,25 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,04 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,17 (с, 6H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 498,30.

Схема 18: Синтез 4-((3-акриламидофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-(1-фенилэтил)пиримидин-5-карбоксамид (Соединение 34):



Стадия 1: Синтез этил 4-((3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)фенил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (76):

[0273] К раствору этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (75) (3,0 г, 13,56 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,82 мл, 27,02 ммоль) и *tert*-бутил (3-аминофенил)карбамат (7) (2,82 г, 13,56 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 4 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением требуемого продукта (76) (4,5 г, выход: 84,42%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 392,98.

Стадия 2: Синтез 4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (77):

[0274] К охлажденному льдом раствору этил 4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (76) (4,5 г, 4,82 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли гидроксид натрия (386 мг, 9,65 ммоль) в воде (10 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 8 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли ледяной водой (25 мл) и подкисляли 1н. соляной кислотой (доводя рН до ~5). Полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением требуемого продукта (77) в виде не совсем белого твердого вещества (2,6 г; выход: 63,14%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 364,94.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3-((2-хлор-5-((1-фенилэтил)карбамоил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (78):

[0275] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике J, с получением требуемого продукта (78) в виде не совсем белого твердого вещества (800 мг; выход: 66,62%). МС: $[M+H]^+$ 468,17.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-((1-фенилэтил)карбамоил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (79):

[0276] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике Н. Неочищенный продукт очищали методом combiflash, элюируя 2% метанолом в дихлорметане с получением требуемого продукта (79) в виде полутвердого вещества (600 мг; выход: 61,32%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 529,16.

Стадия 5: Синтез 4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-N-(1-фенилэтил)пиримидин-5-карбоксамид (80):

[0277] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике I, с получением требуемого продукта (80) в виде не совсем белого твердого вещества (430 мг, выход: 88,21%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 429,21.

Стадия 6: Синтез 4-((3-акриламидофенил)амино)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-N-(1-фенилэтил)пиримидин-5-карбоксамид (Соединение 34):

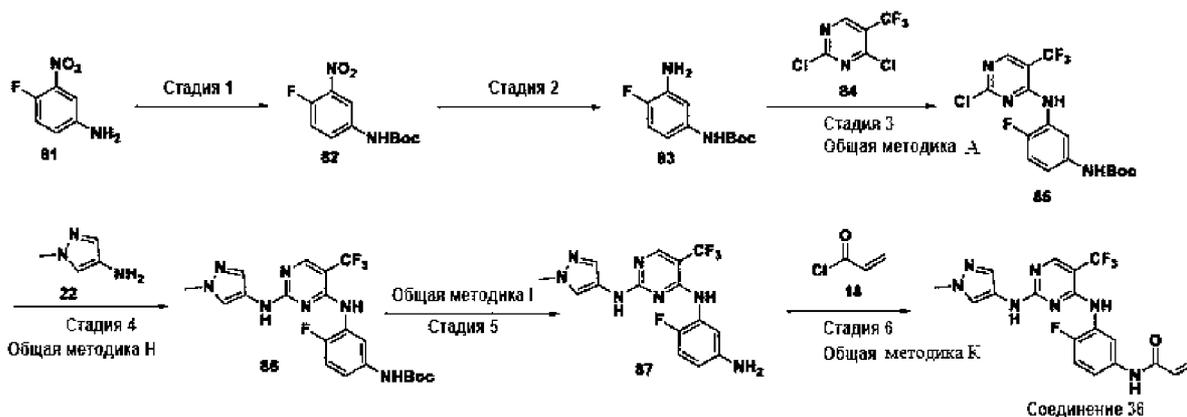
[0278] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта **Соединения 34** в виде не совсем белого твердого вещества (40 мг; выход: 14,21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,15 (уш.с., 1H), 10,19 (уш.с., 1H), 9,68 (уш.с., 1H), 8,73-8,84 (м, 2H), 7,47-7,93 (м, 4H), 7,39-7,41 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 3H), 7,21-7,24 (м, 2H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,22-6,26 (м, 1H), 5,74 (дд, J = 10,4 и 2,0 Гц, 1H), 5,12-5,19 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,47 (д, J = 2,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 483,28.

Схема 19: Синтез (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-(1-фенилэтил)пиримидин-5-карбоксамид (Соединение 35):



[0279] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике J**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта **Соединения 35** в виде не совсем белого твердого вещества (48 мг; выход: 15,23%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,14 (уш.с, 1H), 10,13 (уш.с, 1H), 9,67 (уш.с, 1H), 8,77-8,79 (м, 2H), 7,86-7,92 (м, 1H), 7,58-7,79 (м, 2H), 7,21-7,41 (м, 8H), 6,72 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,14-5,19 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,11 -3,13 (м, 2H), 2,02 (с, 6H), 1,47 (д, J = 2,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 540,40.

Схема 20: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 36):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (4-фтор-3-нитрофенил)карбамата (82):

[0280] К раствору 4-фтор-3-нитроанилина (81) (10 г, 64,102 ммоль) в *трет*-бутаноле (50 мл) добавляли *вос*-ангидрид (13,99 г, 64,102 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ) смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали гексаном и сушили в вакууме с получением требуемого продукта (82) в виде бледно-желтого твердого вещества (14 г; выход: 85,32%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,9 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,76 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил (3-амино-4-фторфенил)карбамата (83):

[0281] К раствору *трет*-бутил (4-фтор-3-нитрофенил)карбамата (82) (14 г, 54,68 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли палладий на угле 10%(1,4 г, 10% мас/мас). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом (200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (83) в виде не совсем белого твердого вещества (11 г; выход: 89,21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,01 (уш.с, 1H), 6,60-7,20 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 1,49 (с, 9H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 227,24.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил (3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (85):

[0282] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в *общей методике А*. Неочищенный продукт очищали на combiflash, элюируя 70% этилацетатом в гексане, с получением требуемого продукта (85) (600 мг; выход: 21,42%). МС: [M+H]⁺ 407,08.

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил (4-фтор-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамат (86):

[0283] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в *общей методике Н*. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 1% метанолом в дихлорметане, с получением (86) (300 мг; выход: 43,47%). МС: [M+H]⁺ 468,17

Стадия 5: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (87):

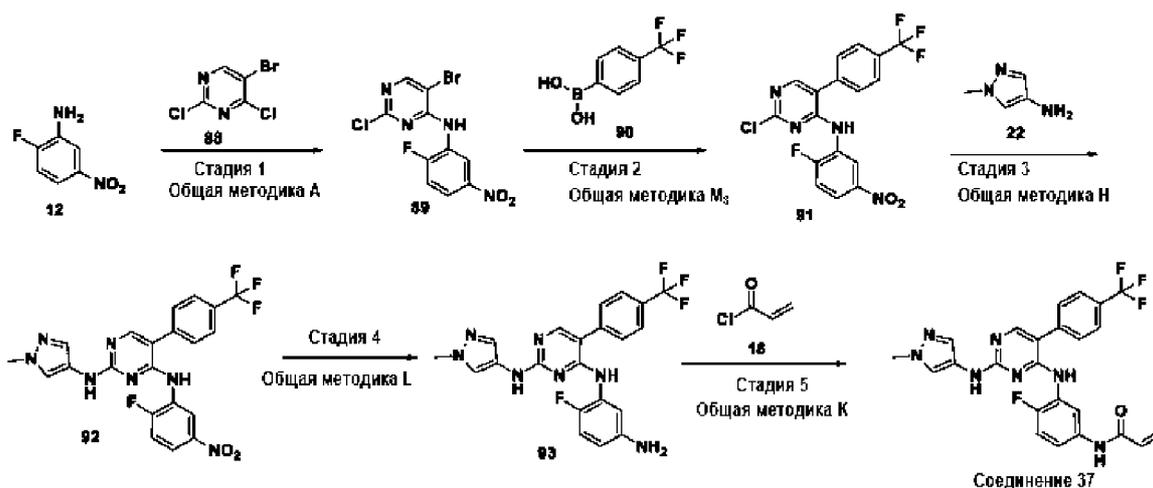
[0284] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике I**, с получением требуемого продукта (87) (150 мг; Выход: 63,24%). МС: $[M+H]^+$ 368,15

Стадия 6: N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (Соединение 36):

[0285] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **Соединения 36** в виде не совсем белого твердого вещества (20 мг; выход: 12,62%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,30 (уш.с, 1H), 9,71 (уш.с, 1H), 8,82 (уш.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,28-7,42 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,23-6,28 (м, 1H), 5,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 422,23.

Схема 21: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 37):



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4-амина (89):

[0286] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике A**. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением (89) в виде бледно-желтого твердого вещества (1,3 г, выход: 44,24%). МС: $[M+H]^+$ 346,97.

Стадия 2: Синтез 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-амина (91):

[0287] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике M₃**. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 35% этилацетатом в гексане, с получением требуемого продукта (91) в

виде светло-желтого твердого вещества (700 мг; выход: 50,12%). МС: $[M+H]^+$ 413,10

Стадия 3: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (92):

[0288] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 1% метанолом в дихлорметане, с получением требуемого продукта (92) в виде бледно-желтого твердого вещества (500 мг; выход: 70,24%). МС: $[M+H]^+$ 474,09

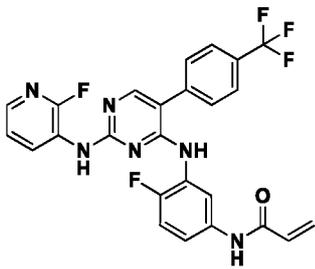
Стадия 4: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (93):

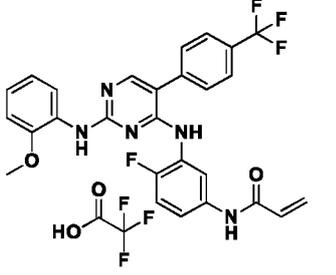
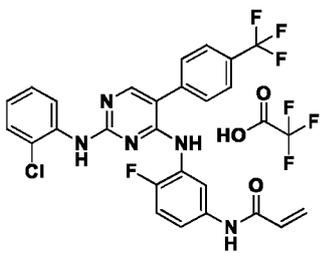
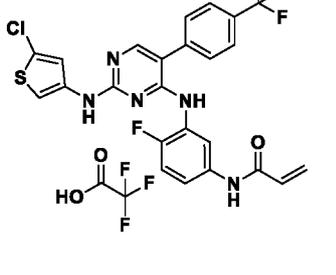
[0289] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением соединения (93) в виде полутвердого вещества (350 мг; выход: 74,78%). МС: $[M+H]^+$ 444,11

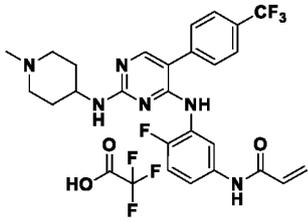
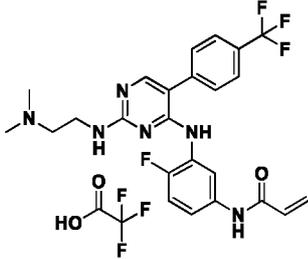
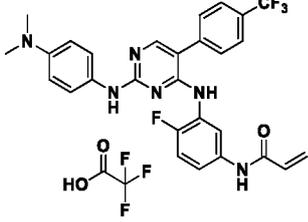
Стадия 5: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 37):

[0290] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 37** в виде не совсем белого твердого вещества (30 мг, выход: 13,33%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,21 (уш.с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H), 8,53 (уш.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,71-7,81 (м, 5H), 7,57 (с, 1H), 7,08-7,16 (м, 3H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,21-6,26 (м, 1H), 5,74 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 498,35.

[0291] **Таблица 5:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[M+H]$ | 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|---|----------------|---------------|--|
| 38 |  | К | 513,3 | δ 10,11 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (т, $J = 18,0$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82-7,72 (м, 6H), 7,44 (уш.с, 1H), 7,22 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 6,98 (уш.с, 1H), 6,41-6,35 (м, 1H), 6,22 (д, |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| | | | | <i>J</i> =16,8 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H). |
| 39 |  | К ₁ | 524,1 | δ 10,25 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 3H), 7,78-7,71 (м, 3H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 3H), 6,68-6,65 (м, 1H), 6,45-6,38 (м, 1H), 6,27-6,22 (м, 1H), 5,76 (дд, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H). |
| 40 |  | К ₁ | 528,1 | δ 10,15 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87-7,82 (м, 4H), 7,75 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,24 (т, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,40 (к, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 6,24 (дд, <i>J</i> = 16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,76 (дд, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H) |
| 41 |  | К ₁ | 534,1 | δ 10,18 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83-7,73 (м, 5H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,85 (уш.с, 2H), 6,38-6,45 (м, 1H), 6,24 (дд, <i>J</i> = 16,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,75 (дд, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H) |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|--|
| 42 |  | К | 515,2 | 10,2 (с, 1H), 9,2 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,69 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,95-7,37 (м, 4H), 6,38 (к, $J = 10,4$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,6 (с, 1H), 3,40 (уш.с, 1H), 3,20 (с, 2H), 2,90-2,65 (м, 4H), 2,03 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,89 (с, 1H), 1,62 (уш.с, 2H). |
| 43 |  | К | 488,97 | δ 10,10 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,14-7,97 (м, 1H), 7,88-7,97 (м, 2H), 7,77-7,79 (м, 2H), 7,66 - 7,68 (м, 2H), 7,37 (уш.с, 1H), 7,12 - 7,17 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,36 - 6,43 (м, 1H), 6,21 - 6,25 (м, 1H), 5,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,29 - 3,22 (м, 2H), 2,30 - 2,26 (м, 2H), 2,05 (уш.с, 6H). |
| 44 |  | К | 536,94 | δ 10,25 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 7,98 (уш.с, 1H), 7,86 - 7,88 (м, 2H), 7,74 - 7,80 (м, 3H), 7,53 - 7,55 (м, 1H), 7,29 - 7,33 (м, 3H), 7,00 - 7,20 (м, 1H), 6,77 (уш.с, 2H), 6,37 - 6,44 (м, 1H), 6,22 - 6,26 (м, 1H), 5,77 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,91 (с, 6H) |

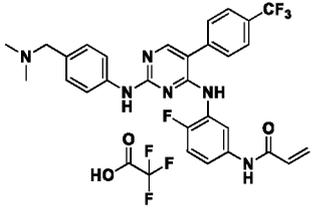
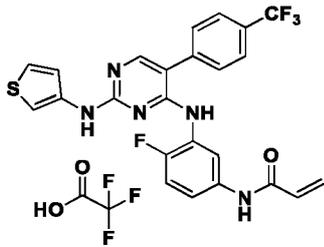
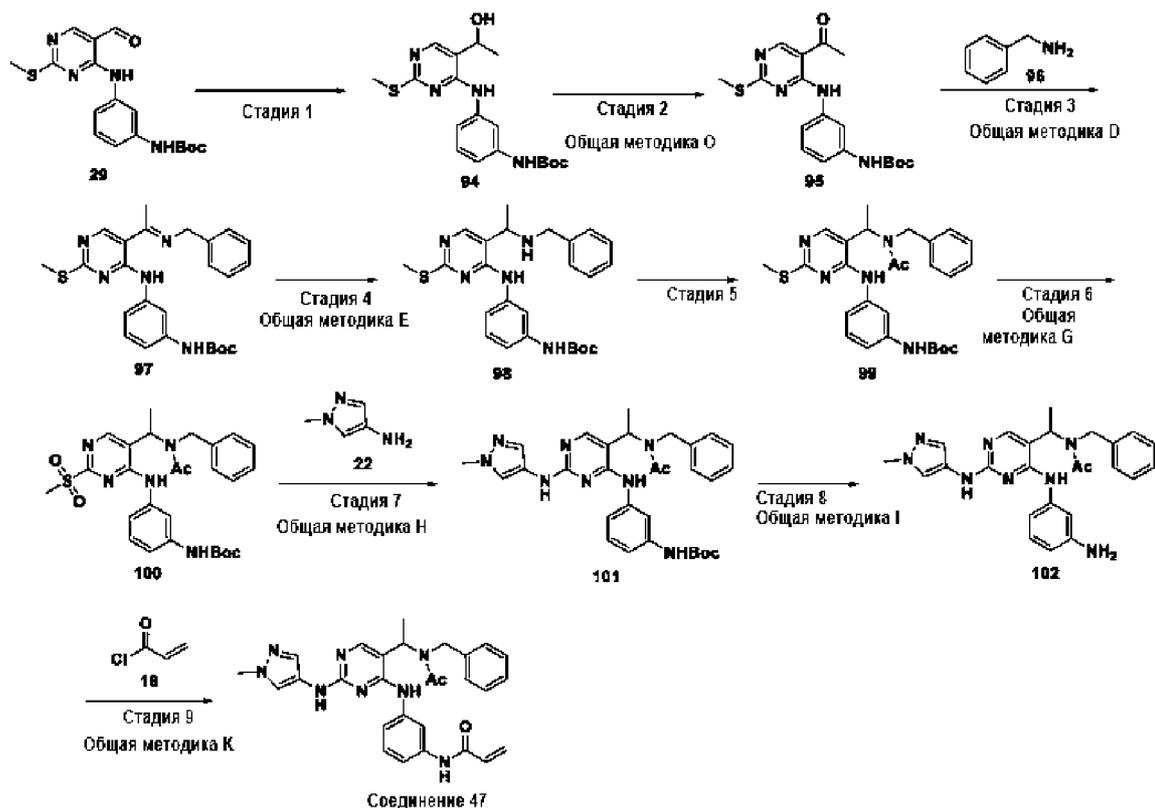
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|--|----------------|-------------|--|
| 45 |  | К | 551,3 | δ 10,21 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,09 (уш.с, 1H), 7,83 - 7,85 (м, 2H), 7,74 - 7,76 (м, 2H), 7,68 - 7,70 (м, 1H), 7,58 - 7,60 (м, 3H), 7,17 - 7,29 (м, 4H), 6,36 - 6,43 (м, 1H), 6,21 - 6,26 (м, 1H), 5,77 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 4,11 - 4,13 (м, 2H), 2,67 (м, 6H) |
| 46 |  | К | 499,91 | δ 10,23 (с, 1H), 10,04 (уш.с, 1H), 8,91 - 8,99 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 - 7,86 (м, 3H), 7,74 - 7,76 (м, 2H), 7,49 - 7,52 (м, 1H), 7,24 - 7,32 (м, 2H), 7,02 - 7,24 (м, 3H), 6,37-6,43 (м, 1H), 6,21 - 6,26 (м, 1H), 5,77 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H) |

Схема 22: Синтез N-(3-((5-(1-(N-бензилацетамидо)этил)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 47):



Стадия 1 Получение *tert*-бутил (3-((5-(1-гидроксиэтил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (94)

[0292] Раствор *tert*-бутил(3-((5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (29) (8,0 г, 22,22 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) охлаждали при -78 °С с последующим добавлением метилмагнийбромида (3,0 М в диэтиловом эфире, 22,22 мл, 66,66 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ), реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюируя 40-50% этилацетатом в гексане, желаемые фракции концентрировали досуха с получением *tert*-бутил (3-((5-(1-гидроксиэтил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (94) в виде не совсем белого твердого вещества (4,0 г; выход: 48%). МС: [M+H]⁺ 377,43.

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил (3-((5-ацетил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (95):

[0293] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике О**, с получением *трет*-бутил (3-((5-ацетил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (95) в виде светло-коричневого твердого вещества (1,5 г; выход: 60%). МС: $[M+H]^+$ 375,42.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил (E)-(3-((5-(1-(бензилимино)этил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (97):

[0294] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике D**, с получением требуемого продукта (97) в виде не совсем белого твердого вещества (1,0 г; выход: 58%). МС: $[M+H]^+$ 464,25.

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил (3-((5-(1-(бензиламино)этил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (98):

[0295] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике E**. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюировали 4-5% метанола в дихлорметане, целевые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((5-(1-(бензиламино)этил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (98) в виде бледно-желтого твердого вещества (400 мг; выход: 40%). МС: $[M+H]^+$ 466,30.

Стадия 5: Синтез *трет*-бутил (3-((5-(1-(N-бензилацетамидо)этил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (99):

[0296] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике C**. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш), элюируя 3% метанолом в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3-((5-(1-(N-бензилацетамидо)этил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (99) в виде светло-коричневого твердого вещества. (220 мг; выход: 50,45%). МС: $[M+H]^+$ 508,27.

Стадия 6: Синтез *трет*-бутил (3-((5-(1-(N-бензилацетамидо)этил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (100):

[0297] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике G**, с получением требуемого продукта (100) в виде не совсем белого твердого вещества (130 мг; выход: 61%). МС: $[M+H]^+$ 540,06.

Стадия 7: Синтез *трет*-бутил (3-((5-(1-(N-бензилацетамидо)этил)-2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (101):

[0298] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением *трет*-бутил (3-((5-(1-(*N*-бензилацетидамо)этил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (**101**) в виде светло-коричневого твердого вещества (100 мг; 74,6%). МС: $[M+H]^+$ 557,41.

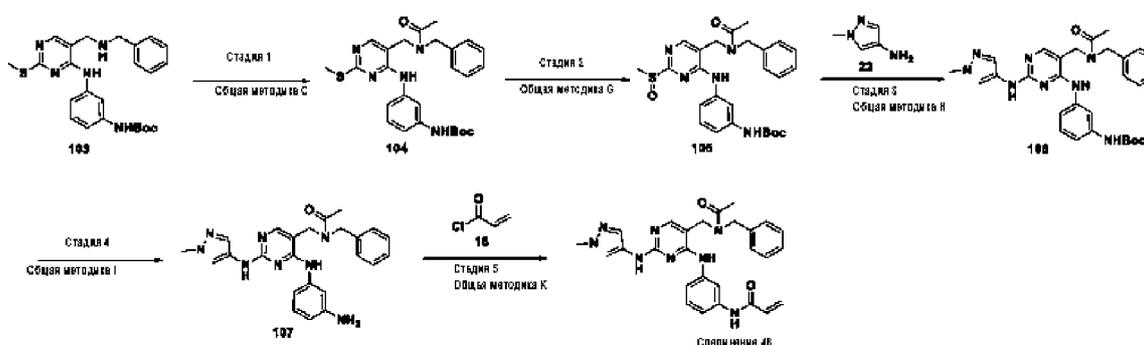
Стадия 8: Синтез *N*-(1-(4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-*N*-бензилацетида (102**):**

[0299] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, с получением *N*-(1-(4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)этил)-*N*-бензилацетида (**102**) в виде соли ТФУ в виде твердого светло-коричневого вещества. (100 мг; выход: 98%). МС: $[M-H]^-$ 455,33.

Стадия 9: Синтез *N*-(3-((5-(1-(*N*-бензилацетидамо)этил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил) акриламида (Соединение 47)

[0300] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 47** в виде не совсем белого твердого вещества (6,0 мг, 6,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,27 (с, 1H), 9,61 (уш.с, 1H), 7,87-7,94 (м, 2H), 7,55-7,57 (м, 2H), 7,10-7,37 (м, 8H), 6,45-6,51 (м, 1H), 6,24 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,96-6,01 (м, 1H), 5,76 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,50 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 511,37.

Схема 23: Синтез *N*-(3-((5-((*N*-бензилацетидамо)метил)-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 48):



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил (3-((5-((*N*-бензилацетидамо)метил)-2-((метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (104**):**

[0301] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике С**, с получением *трет*-бутил (3-((5-((N-бензилацетамидо)метил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (104) в виде коричневого твердого вещества (700 мг, количественный выход). МС: [M+H]⁺ 494,37.

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил (3-((5-((N-бензилацетамидо)метил)-2-(метилсульфинил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (105):

[0302] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике G**, с получением требуемого продукта (105) в виде не совсем белого твердого вещества (650 мг; выход: 90%). МС: [M+H]⁺ 510,34.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил (3-((5-((N-бензилацетамидо)метил)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (106)

[0303] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике H**, с получением требуемого продукта (106) в виде не совсем белого твердого вещества (650 мг, выход: 92%). МС: [M+H]⁺ 543,18.

Стадия 4: Синтез N-((4-((3-аминофенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)метил)-N-бензилацетамида (107):

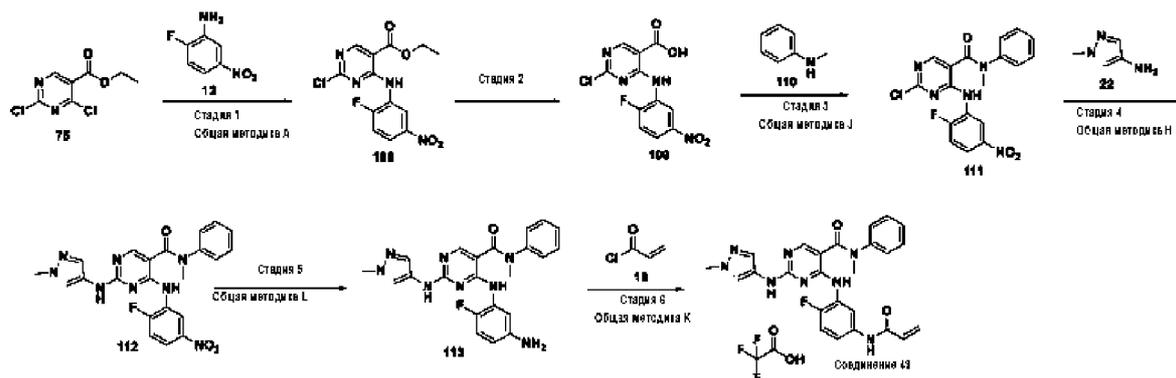
[0304] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике I**, с получением требуемого продукта (107) в виде не совсем белого твердого вещества (450 мг; выход: 94,9%). МС: [M+H]⁺ 443,19

Стадия 5: Получение N-(3-((5-((N-бензилацетамидо)метил)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (Соединение 48):

[0305] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике K**. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-((5-((N-бензилацетамидо)метил)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (**соединение 48**) в виде не совсем белого твердого вещества (30 мг; выход: 15%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО d₆): δ 10,15 (уш.с., 1H), 9,50 (уш.с, 1H), 9,01 (уш.с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 4H), 7,31-7,27 (м, 3H), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 6,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 497,31.

Схема 24: Синтез 4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-N-метил-2-((1-метил-1H-

пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамид (Соединение 49):



Стадия 1: Синтез этил 2-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (108):

[0306] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике А**. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), используя 20-25% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением этил 2-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (108) в виде коричневого твердого вещества (1,6 г, выход: 15,78%). МС: $[M+H]^+$ 341,04.

Стадия 2: Синтез 2-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (109):

[0307] К охлажденному льдом раствору этил 2-хлор-4-[(2-фтор-5-нитрофенил)амино]пиримидин-5-карбоксилата (108) (800 мг, 2,35 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (2,00 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (246 мг, 5,87 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную массу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли ледяной водой и доводили рН до ~4, используя 1 н. соляную кислоту. Полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 2-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (109) в виде не совсем белого твердого вещества (720 мг; выход: 98 %). ЖХ-МС: $[M- H]^-$ 311,26.

Стадия 3: Синтез 2-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)-N-метил-N-фенилпиримидин-5-карбоксамид (111):

[0308] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике J**, с получением 2-хлор-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)-

N-метил-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (111) в виде не совсем белого твердого вещества (150 мг; выход: 20%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 401,98.

Стадия 4: Синтез 4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)-N-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (112):

[0309] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**. Остаток очищали с помощью combiflash, элюируя 60% этилацетатом в гексане, с получением требуемого продукта (112) в виде не совсем белого твердого вещества. (300 мг, выход: 52,13%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 463,27.

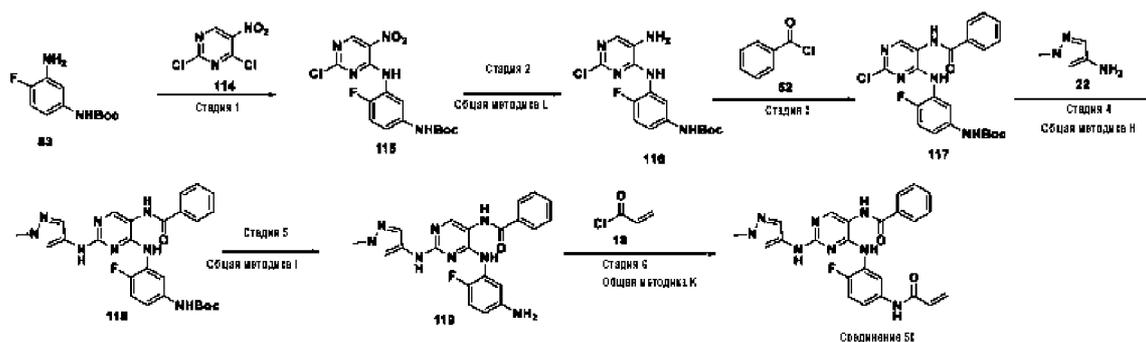
Стадия 5: Синтез 4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-N-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (113):

[0310] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением 4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-N-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (113) в виде светло-зеленого твердого вещества (220 мг; выход: 48,62%). МС: $[M+H]^+$ 433,20.

Стадия 6: Синтез 4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-N-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (Соединение 49):

[0311] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-N-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества (**соединение 49**) в виде не совсем белого твердого вещества (10 мг, выход: 8%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,25 (уш.с, 1H), 9,61 (уш.с, 1H), 9,48 (с, 1H), 7,94 (уш.с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 7,23 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,43 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 487,35.

Схема 25: Синтез N-(4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (Соединение 50):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-нитропимидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (115):

[0312] К охлажденному льдом раствору *tert*-бутил (3-амино-4-фторфенил)карбамата (83) (5,0 г, 22,12 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (7,82 мл, 44,24 ммоль), затем 2,4-дихлор-5-нитропиримидин (114) (4,24 г, 22,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ, после завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-нитропимидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (115) (6,1 г, выход: 60,24%), МС: $[M+H]^+$ 384,12.

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (116):

[0313] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением *tert*-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (116) (4,8 г, выход: 85,40%), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 353,81.

Стадия 3: Синтез *tert*-бутил (3-((5-бензамидо-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (117):

[0314] К охлажденному льдом раствору *tert*-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (116) (1,0 г, 2,831 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли пиридин (810 мг, 11,32 ммоль), затем бензоилхлорид (62) (400 мг, 2,831 ммоль) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100

мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали комбифлеш, элюируя 8% этилацетатом в гексане, с получением *трет*-бутил (3-((5-бензамидо-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (117) (800 мг, выход: 61,53%), МС: [M+H]⁺ 458,23.

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил (3-((5-бензамидо-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (118):

[0315] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**. Остаток очищали combiflash, элюируя 2% метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил (3-((5-бензамидо-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (118) (450 мг, выход: 49,61%), МС: [M+H]⁺ 519,13

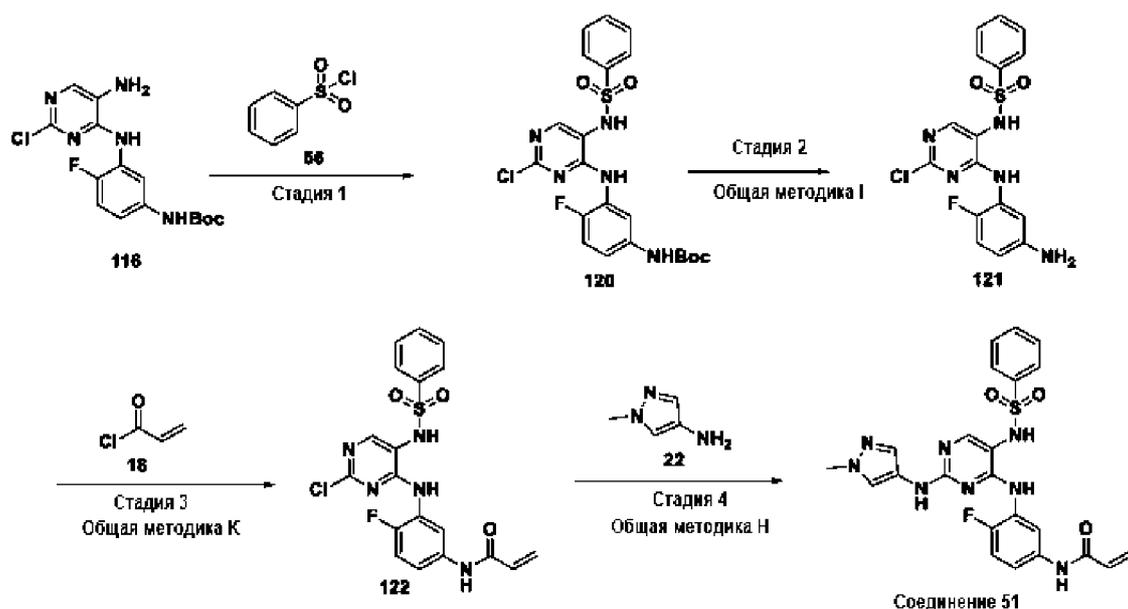
Стадия 5: Синтез N-(4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (119).

[0316] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, с получением N-(4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (119) (280 мг, выход: 77,10%), МС: [M+H]⁺ 419,24

Стадия 6: Синтез N-(4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида (соединение 50).

[0317] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-((5-акриламидо-2-фторфенил)амино)-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-5-ил)бензамида, **соединение 50** (17 мг, выход: 10,03%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,22 (уш.с, 1H), 9,68 (уш.с, 1H), 9,04 (уш.с, 1H), 8,63 (уш.с, 1H), 8,06-8,08 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,84-7,85 (м, 1H), 7,50-7,59 (м, 4H), 7,21-7,31 (м, 3H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,22 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), ЖХ-МС: [M+H]⁺ 473,35.

Схема 26: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 51):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (120):

[0318] К охлажденному льдом раствору *tert*-бутил (3-((5-амино-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (116) (1,0 г, 2,83 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли пиридин (0,95 мл, 11,32 ммоль), бензолсульфонилхлорид (66) (0,36 мл, 2,83 ммоль) и каталитическое количество *N,N*-диметиламинопиридина в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ, после завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (120) (600 мг, выход 42,85%). МС: $[M+H]^+$ 494,10.

Стадия 2: Синтез *N*-(4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-2-хлорпиримидин-5-ил)бензолсульфонамида (121):

[0319] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике I, с получением требуемого продукта (121) (410 мг; выход: 54,14%). МС: $[M+H]^+$ 394,21

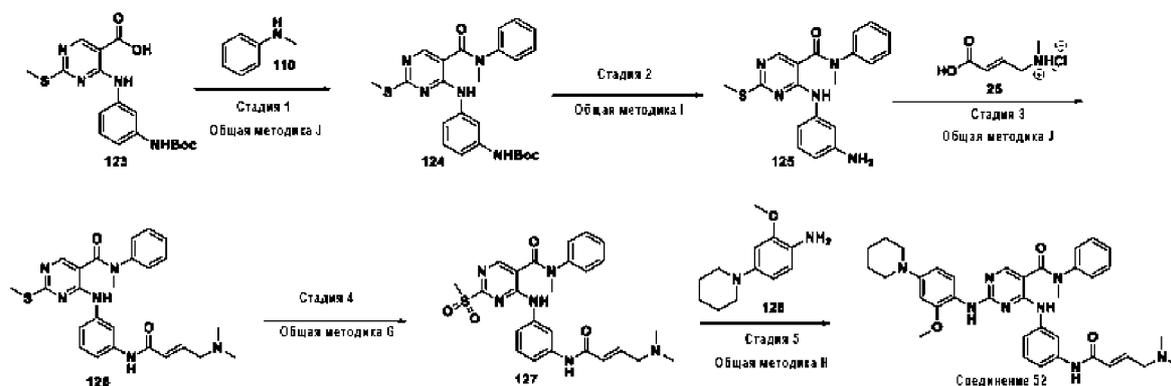
Стадия 3: Синтез *N*-(3-((2-хлор-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (122):

[0320] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого продукта (122) (330 мг; выход: 29,48%). МС: $[M+H]^+$ 448,11

Стадия 4: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 51):

[0321] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(фенилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида, **соединение 51** (43 мг; выход: 19,14%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,17 (уш.с, 1H), 9,02 (уш.с, 1H), 8,24 (уш.с, 1H), 7,74-7,79 (м, 3H), 7,53-7,60 (м, 5H), 7,38 (с, 1H), 7,19-7,24 (м, 3H), 6,38-6,45 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,77 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 509,35.

Схема 27: Синтез (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-2-((2-метокси-4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-N-метил-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (соединение 52):



Стадия 1: Синтез трет-бутил (3-((2-хлор-5-(метил(фенил)карбамоил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (124):

[0322] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**, с получением трет-бутил (3-((5-(метил(фенил)карбамоил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (124) (1,8 г, выход: 75,21%), МС: $[M+H]^+$ 466,21.

Стадия 2: Синтез 4-((3-аминофенил)амино)-N-метил-2-(метилтио)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (125).

[0323] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, с получением 4-((3-аминофенил)амино)-N-метил-2-

(метилтио)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (125) (1,1 г, выход: 78,15%), МС: [M+H]⁺ 366,18.

Стадия 3: Синтез (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-N-метил-2-(метилтио)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (126):

[0324] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**. Неочищенный продукт очищали с помощью combiflash, элюируя 2,5% метанолом в дихлорметане, с получением (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-N-метил-2-(метилтио)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (126) (600 мг; выход: 46,15%), МС: [M+H]⁺ 477,23.

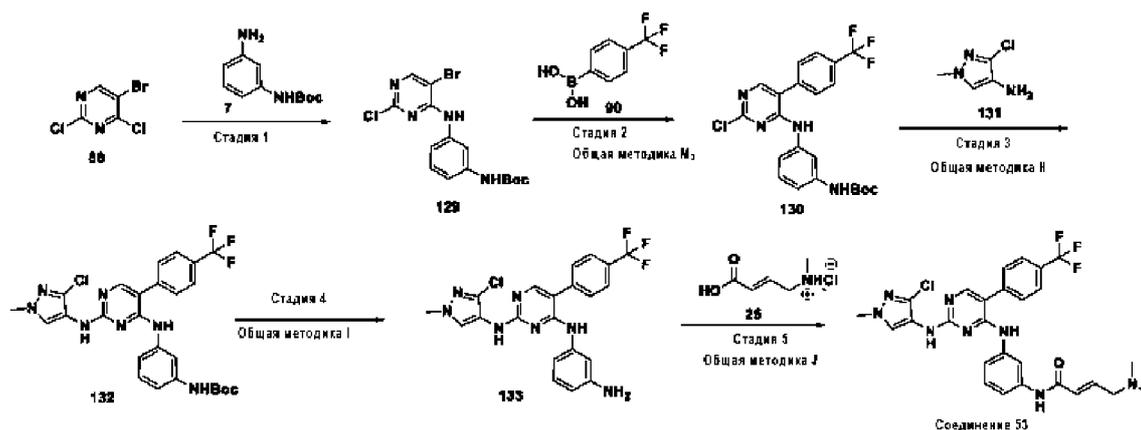
Стадия 4: Синтез (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-N-метил-2-(метилсульфонил)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (127):

[0325] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике G**, с получением (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-N-метил-2-(метилсульфонил)-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (127) (510 мг, выход: 79,68%), МС: [M+H]⁺ 509,19.

Стадия 5: Синтез (E)-4-((3-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)амино)-2-((2-метокси-4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-N-метил-N-фенилпиримидин-5-карбоксамида (соединение 52):

[0326] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H**. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 52** (44 мг, выход: 7,06%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,01 (уш.с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 7,84-7,86 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,28-7,37 (м, 6H), 7,14-7,23 (м, 2H), 6,70-6,77 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,25-6,32 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,03-3,06 (м, 6H), 2,17 (с, 6H), 1,61 (с, 4H), 1,51-1,52 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 635,18.

Схема 28: Синтез (E)-N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (соединение 53):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (129):

[0327] К раствору *tert*-бутил (3-аминофенил)карбамата (7) (5 г, 22,13 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли карбонат калия (6,10 г, 44,26 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (88) (4,97 г, 22,13 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли ледяную воду (100 мл). Образовавшийся твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением *tert*-бутил (3-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (129) (3,5 г; выход: 39,98%), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 399,48.

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (130):

[0328] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (130) (1,4 г; выход: 35,12%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 465,38.

Стадия 3: Синтез *tert*-бутил (3-((2-((3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (132):

[0329] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (132) (600 мг; выход: 37,54%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 559,17.

Стадия 4: Синтез N4-(3-аминофенил)-N2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (133):

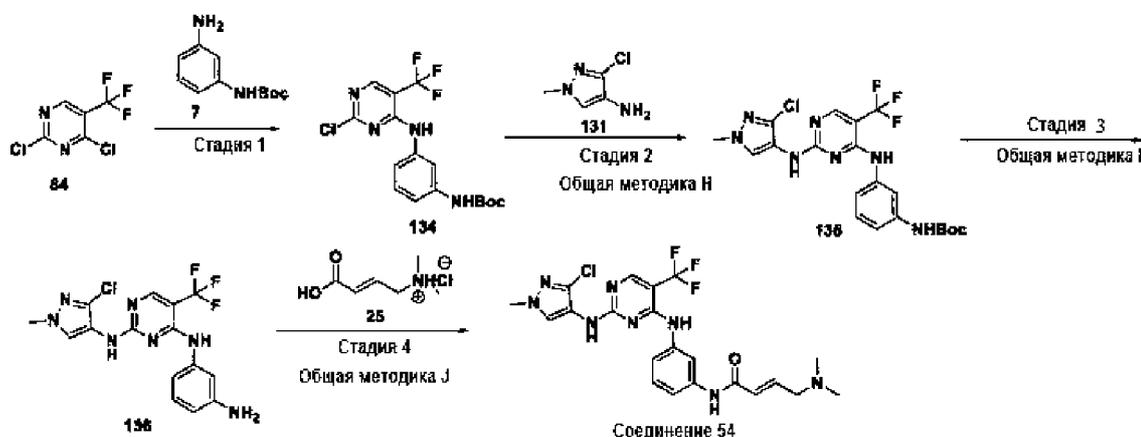
[0330] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике I**, с получением требуемого продукта (**133**) (320 мг, выход: 65,04%). МС: $[M+H]^+$ 460,48.

Стадия 5: Синтез (E)-N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (Соединение 53):

[0331] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике J**. Конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта, **соединения 53** (35 мг, выход: 18,86%) в виде белого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,25 (уш.с., 1H), 10,13 (уш.с., 1H), 8,46-8,50 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,78-7,80 (м, 3H), 7,68-7,70 (м, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,22-7,32 (м, 2H), 6,70-6,77 (м, 1H), 6,42 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,67 (с, 6H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 571,12.

Схема 29: Синтез (E)-N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (соединение 54):



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (134):

[0332] К раствору *tert*-бутил (3-аминофенил)карбамата (**84**) (5,0 г, 24,038 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли карбонат калия (6,63 г, 48,16 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидин (**7**) (5,16 г, 24,038 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли ледяной водой (200 мл). Образовавшийся твердый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением *tert*-бутил (3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-

ил)амино)фенил)карбамата (134) (4,4 г; выход: 48,88%), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 389,48.

Стадия 2: Синтез трет-бутил (3-((2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (135):

[0333] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (135) (400 мг; выход: 32,25%), МС: $[M+H]^+$ 484,24.

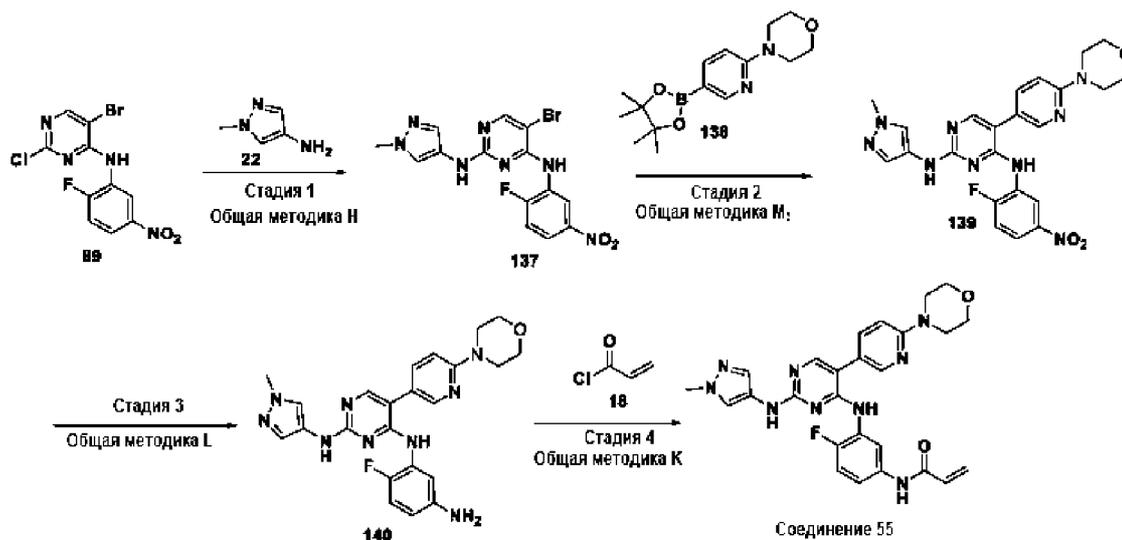
Стадия 3: Синтез N4-(3-аминофенил)-N2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (136):

[0334] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (136) (310 мг; выход: 97,12%), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 384,11.

Стадия 4: Синтез (E)-N-(3-((2-((3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (соединение 54):

[0335] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**, с получением требуемого продукта, **соединения 54** (40 мг, выход: 15,56%) в виде не совсем белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,22 (уш.с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 8,84 (уш.с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 7,32-7,34 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,70-6,77 (м, 1H), 6,32 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,86-3,65 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,32-3,39 (м, 2H), 2,40 (с, 6H), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 495,16.

Схема 30: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамид (соединение 55):



Стадия 1: Синтез 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (137):

[0336] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (137) в виде светло-желтого твердого вещества (выход: 70%), ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 407,90.

Стадия 2: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин (139)

[0337] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике М3**, с получением требуемого продукта (139) в виде красноватого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 492,50

Стадия 3: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамина (140)

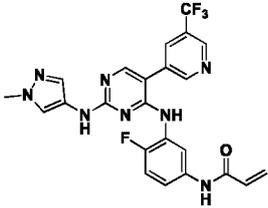
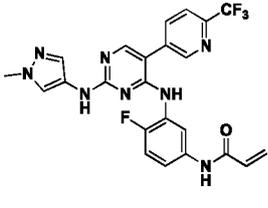
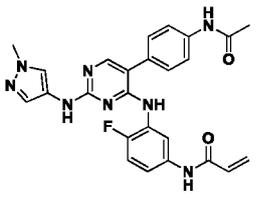
[0338] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого продукта (140) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 462,0

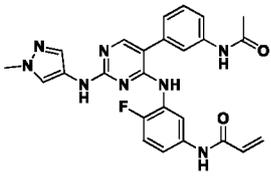
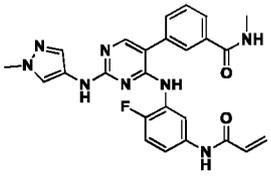
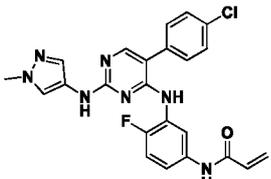
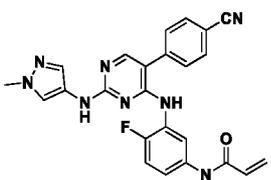
Стадия 4: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 55)

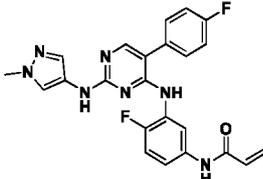
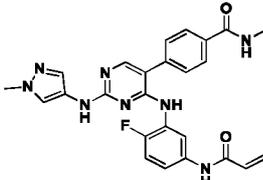
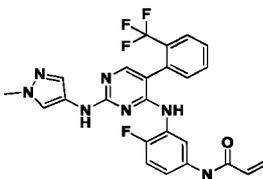
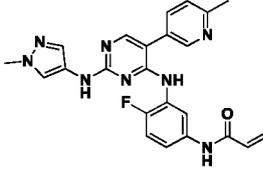
[0339] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,19 (с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H),

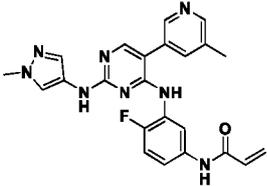
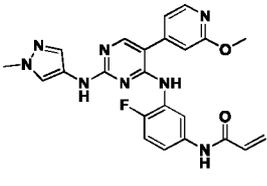
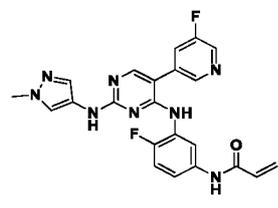
8,19 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,25 (уш.с, 2H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,92 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,42 -6,36 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,74 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,53-3,48 (м, 4H), 3,30 (4H, слитый с пиком воды ДМСО). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 516,0.

[0340] **Таблица 6:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[M+H]$ | 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|---|----------------|---------------|---|
| 56 |  | К | 499,13 | δ 10,25 (с, 1H), 9,50 (уш.с, 1H), 8,94-8,95 (м, 3H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,78-7,79 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,15-7,31 (м, 3H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,22 (дд, $J = 17,2$ Гц и 2,0 Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 10,0$ Гц и 2,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H). |
| 57 |  | К | 499,11 | δ 10,26 (с, 1H), 9,36 (уш.с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,76-7,77 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 6,38-6,44 (м, 1H), 6,22 (дд, $J = 17,2$ и 1,6 Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 11,6$ и 1,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 58 |  | К | 487,3 | δ 10,35 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,67-7,60 (м, 4H), 7,39 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,24-7,17 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 6,22 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,72 (д, $J = 10$ Гц, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,04 (с, 3H). |

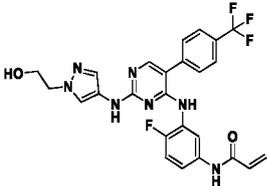
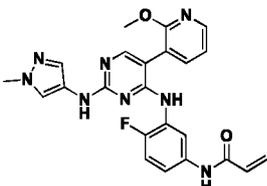
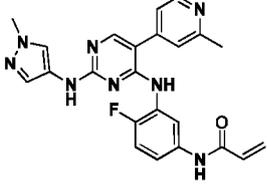
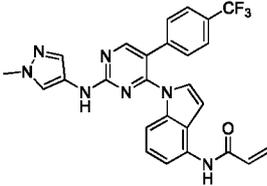
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| 59 |  | К ₁ | 487,3 | δ 10,20 (с, 1H), 10,0 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,65-7,56 (м, 3H), 7,36 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,22 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,03 (с, 3H). |
| 60 |  | К ₁ | 487,0 | δ 10,21 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,47 (уш.с, 1H), 8,45 (уш.с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,78-7,76 (м, 2H), 7,62-7,46 (м, 3H), 7,27-7,08 (м, 3H), 6,47-6,36 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,72 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,79 (с, 3H) |
| 61 |  | К | 464,2 | δ 10,2 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (дд, <i>J</i> = 6,8 Гц и 2,4 Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 4H), 7,07-7,27 (м, 4H), 6,39 (дд, <i>J</i> = 17,0 Гц и 10,4 Гц, 1H), 6,23 (дд, <i>J</i> = 17,0 Гц и 2,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, <i>J</i> = 10,0 Гц и 1,6 Гц 1H), 3,53 (с, 3H). |
| 62 |  | К | 455,3 | δ 10,21 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,69 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,08-7,21 (м, 3H), 6,32-6,43 (м, 1H), 6,20-6,24 (м, 1H), |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| | | | | 5,72 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,53 (с, 3H). |
| 63 |  | К | 448,1 | δ 10,17 (с, 1H), 9,06 (уш.с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,87 (с, 1H) 7,75-7,74 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H) 7,29-7,24 (м, 3H), 7,16 (уш.с, 2H), 6,42- 6,35 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,73 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 64 |  | К | 487,2 | δ 10,38 (с, 1H), 9,20 (с, 1H) ,8,47 (с, 2H), 7,94-7,90 (м, 3H) 7,72-7,76 (м, 2H), 7,72-7,70 (м, 3H) 7,24-7,14 (м, 3H), 6,4 (с, 1H), 6,23-6,19 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,72 (с, 3H). |
| 65 |  | К ₁ | 498,5 | δ 10,23 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,85(с, 1H), 7,88 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,78 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,68 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,30-7,12 (м, 3H), 6,41-6,34 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 5,75-5,72 (м, 1H), 3,55 (с, 3 H). |
| 66 |  | К ₁ | 445,0 | δ 10,27 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,35-7,11 (м, 4H), 6,47-6,22 (м, 2H), 5,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| | | | | 2,67 (с, 3H) |
| 67 |  | К | 445,13 | δ 10,22 (уш.с, 1H), 9,21 (уш.с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,11-7,29 (м, 3H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,22-6,26 (м, 1H), 5,74 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). |
| 68 |  | К | 461,18 | δ 10,23 (уш.с, 1H), 9,31 (уш.с, 1H), 8,58 (уш.с, 1H), 8,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,06-7,13 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,22-6,26 (м, 1H), 5,74 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,53 (с, 3H). |
| 69 |  | К | 449,3 | δ 10,23 (с, 1H), 9,29 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,53 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,75-7,83 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 3H), 6,36-6,43 (м, 1H), 6,23 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 70 | | К ₁ | 497,2 | δ 10,28 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,05-7,79 (м, 4H), 7,59 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 7,35-7,16 (м, 4H), 6,45-6,38 (м, 1H), 6,25 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H) |
| 71 | | К ₁ | 497,3 | δ 10,28 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,32-8,30 (д, J = 5,2 Гц 1H), 8,08 (с, 1H), 7,95 - 7,59 (м, 4H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,22-7,07 (м, 3H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,25-6,21 (м, 1H), 5,75 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H) |
| 72 | | К ₁ | 555,2 | δ 10,30 - 10,20 (м, 2H), 9,48 - 9,21 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,93 - 7,32 (м, 8H), 7,23 - 6,98 (м, 1H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,75 (дд, J = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,23 (уш.с, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,75 (с, 6H). |
| 73 | | К | 481,0 | δ 10,22 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,19 - 8,20 (м, 1H), 7,97 - 8,03 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 5H), 7,12 (с, 1H), 6,45 - 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 74 | | К | 431,0 | δ 10,13 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,42 - 7,11 (м, 6H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,21 (д, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 5,72 (д, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3 H). |
| 75 | | К ₁ | 508,1 | δ 10,28 (с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 9,21 (уш.с, 1H), 7,91 - 7,81 (м, 2H), 7,54 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 2H), 7,46 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц 2H), 7,33 (уш.с, 1H), 7,20 - 7,09 (м, 2H), 6,42 - 6,36 (м, 1H), 6,23 (дд, <i>J</i> = 16,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,75 (дд, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H) |
| 76 | | К ₁ | 464,2 | δ 10,29 (с, 1H), 9,99 (уш.с, 1H), 9,33 (уш.с, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 2H), 7,54 - 7,09 (м, 8H), 6,43 - 6,21 (м, 3H), 5,76 - 5,74 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 1,32 (с, 9 H) |
| 77 | | К ₂ | 483,2 | δ 10,28 (с, 1H), 10,0 (уш.с, 1H), 9,4 (уш.с, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,58 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,42-7,14 (м, 6H), 6,50 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,42-6,25 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 5,75 - 5,73 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,15 (с, 3H, слитый с пиком ДМСO). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| 78 |  | К ₁ | 528,5 | δ 10,19 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79-7,69 (м, 5H), 7,51 (с, 1H), 7,24-7,16 (м, 3H), 6,42 - 6,35 (м, 1H), 6,24 - 6,19 (м, 1H), 5,74 - 5,71 (м, 1H), 4,74 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,54 (с, 2H). |
| 79 |  | К ₁ | 461,3 | δ 10,17 (с, 1H), 9,05 (уш.с, 2H), 8,18-8,17 (м, 2H), 7,81-7,55 (м, 4H), 7,23-7,04 (м, 3H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,74-5,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,55 (уш.с, 3H). |
| 80 |  | К ₁ | 445,3 | δ 10,30 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,69 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,98-7,86 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,44-6,37 (м, 1H), 6,23 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,75 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H). 2,68 (с, 3H) |
| 81 |  | К ₁ | 504,0 | δ 9,98 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,81 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,67 - 7,53 (м, 2H), 7,35 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,15 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,71 - 6,64 (м, 1H), 6,29 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 82 | | К | 449,2 | δ 10,26 (уш.с, 1H), 9,91 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,32 (уш.с, 2H), 7,20-7,07 (м, 2H), 6,42-6,36 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 5,74 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 83 | | К | 499,1 | δ 10,26 (уш.с, 1H), 9,88 (уш.с, 1H), 9,27 (уш.с, 2H), 8,79 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (уш.с, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,32 (уш.с, 1H), 7,19-7,06 (м, 2H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,74 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H). |
| 84 | | К | 431,5 | δ 10,18 (уш.с, 1H), 9,16-8,99 (м, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,53-8,49 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 3H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10,80 Гц, 1H), 3,53(с, 3H). |
| 85 | | К | 581,2 | δ 10,20 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,22 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 2,75 (д, <i>J</i> |

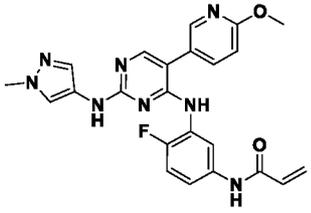
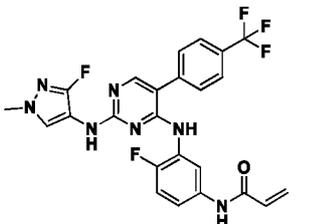
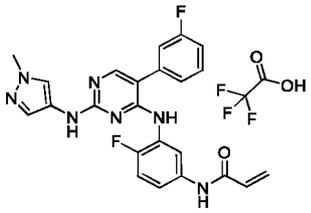
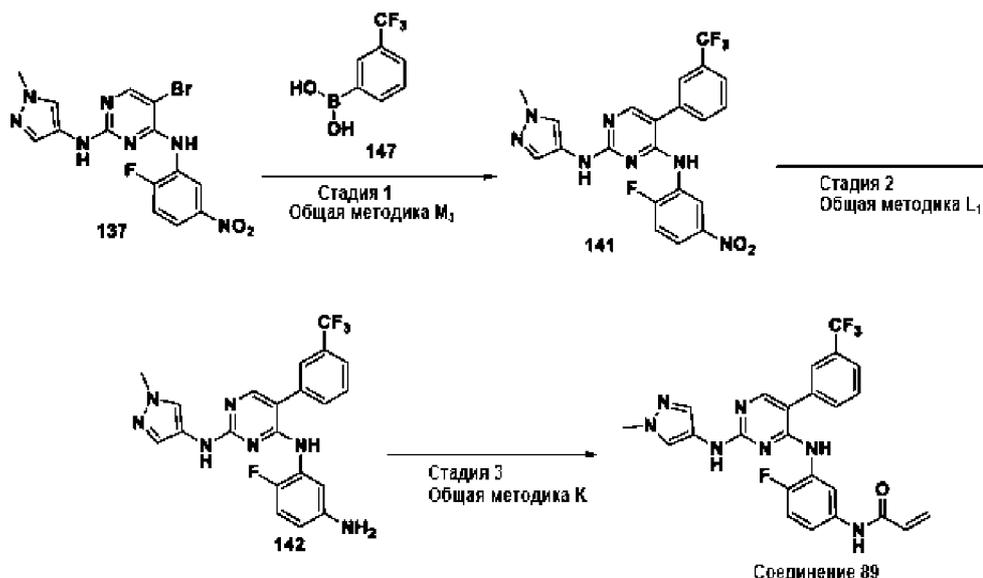
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| | | | | = 8,8 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,94 (с, 2H), 1,64 (с, 4H). |
| 86 |  | К | 461,2 | δ 10,17 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21(с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,76-7,26 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,22 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,72 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,54 (с, 3H). |
| 87 |  | К | 516,3 | δ 10,14 (с, 1H), 8,95 (уш.с, 1H), 8,49 (уш.с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,80-7,69 (м, 4H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,25-6,21 (м, 1H), 5,74 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H). |
| 88 |  | К | 448,3 | δ 10,28 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,57 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 7,37-7,25 (м, 7H), 6,39-6,23 (м, 2H), 5,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H) |

Схема 31: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 89):



Стадия 1: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (141)

[0341] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Мз**, с получением требуемого продукта (141) в виде не совсем белого твердого вещества (0,4 г, выход 97%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 474,1.

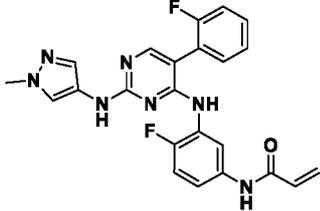
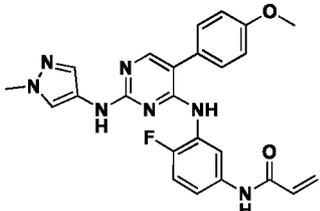
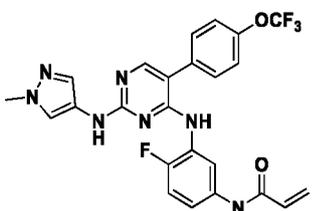
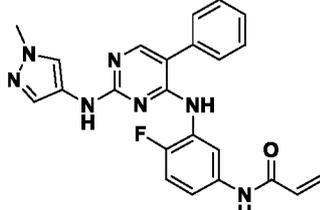
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (142)

[0342] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L1**, с получением требуемого продукта (142) в виде коричневой жидкости (0,2 г, неочищенный). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 444,2.

Стадия 3: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 89)

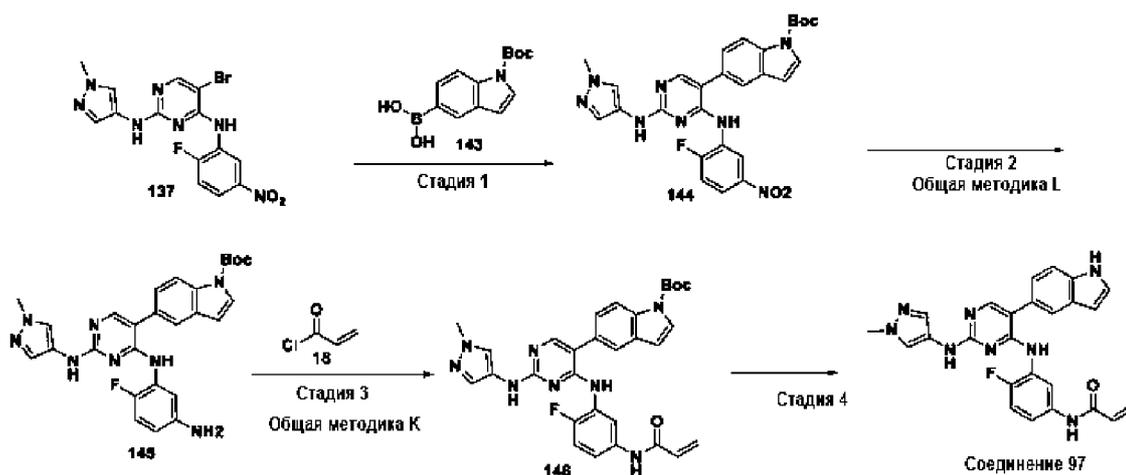
[0343] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением не совсем белого твердого вещества (0,13 г, неочищенное). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,22 (с, 1H), 9,40 (уш.с, 1H), 8,65 (уш.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,68 (с, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,28-7,10 (м, 3H), 6,40-6,35 (м, 1H), 6,24-6,20 (м, 1H), 5,74 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,53 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 498,3.

[0344] **Таблица 7:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| 90 |  | К | 448,0 | δ 10,16 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,71 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (уш.с, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 5H), 6,42-6,37 (м, 1H), 6,22 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,73 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 91 |  | К | 460,0 | δ 10,28 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,56 (уш.с, 2H), 7,41(д, J= 8,4 Гц, 2H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,06 (д, J= 8,4 Гц, 2H), 6,36-6,42 (м, 1H), 6,20-6,24 (м, 1H), 5,74 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,36 (с, 3H). |
| 92 |  | К | 514,3 | δ: 10,20 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,74 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15-7,26 (м, 3H), 6,39 (дд, J = 11,4 Гц, J=10,0 Гц, 1H), 6,21-6,25 (м, 1H), 5,72-5,75 (м, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 93 |  | К ₁ | 430,0 | δ 10,19 (с, 1H), 9,1 (уш.с, 1H), 8,24 (уш.с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,6-7,53 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 4H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,26 (уш.с, 1H), 7,26-7,15 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 2H), 5,72 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 94 | | К ₁ | 515,6 | δ 10,15 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, J = 18,0 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 5H), 7,03 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,22 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,73 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,74 (т, J = 3,6 Гц, 3H), 3,55 (с, 4H), 3,14 (д, J = 4,4 Гц, 4H). |
| 95 | | К ₁ | 497,3 | δ 10,20 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,60-8,56 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,36-7,17 (м, 4H), 6,43-6,37 (м, 1H), 6,23 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 96 | | К ₁ | 514,4 | δ 10,27 (с, 1H), 9,84 (уш.с, 1H), 9,23 (уш.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,58 (м, 4H), 7,42 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,35 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,25 (д, J = 20,0 Гц, 1H), 5,75 - 5,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 3,59 (уш.с, 3H). |

Схема 32: Синтез N-(4-фтор-3-{5-(1H-индол-5-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино}фенил)проп-2-енамида (соединение 97):



Стадия 1: Синтез трет-бутил 5-{4-[(2-фтор-5-нитрофенил)амино]-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1Н-индол-1-карбоксилата (144)

[0345] К перемешиваемому раствору 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (137) (0,35 г, 0,85 ммоль) в 1,4-диоксане (4,50 мл), воде (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,83 г, 2,57 ммоль) и {1-[(трет-бутокси)карбонил]-1Н-индол-5-ил}борную кислоту (143) (0,269 г, 1,2 экв., 1,03 ммоль). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,7 г, 0,085 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ/ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл × 2), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 40-60% этилацетатом в гексане с получением титульного соединения (144) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 545,2.

Стадия 2: Синтез трет-бутил 5-{4-[(5-амино-2-фторфенил)амино]-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1Н-индол-1-карбоксилат (145)

[0346] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого продукта (145) в виде коричневого твердого вещества (0,2 г, неочищенное). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 515,2.

Стадия 3: Синтез трет-бутил 5-(4-{2-фтор-5-(проп-2-енамидо)фенил}амино)-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (146)

[0347] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

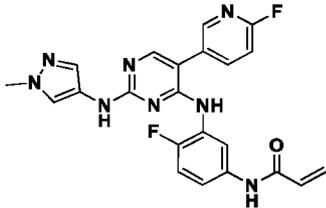
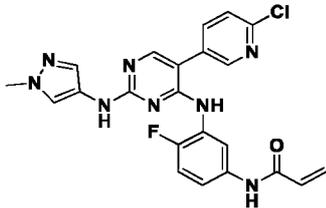
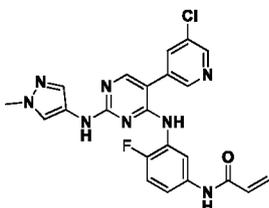
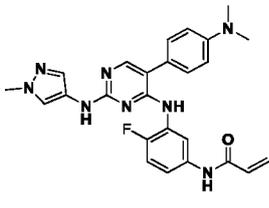
упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого продукта (146) в виде белого твердого вещества (0,19 г, неочищенный). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 569,3.

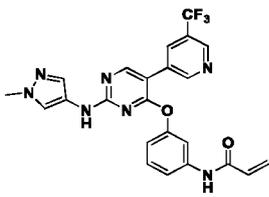
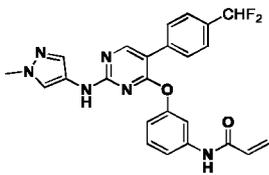
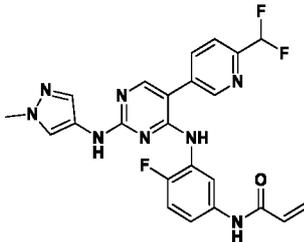
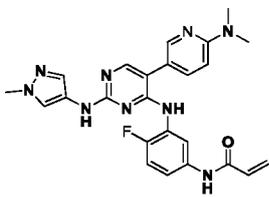
Стадия 4: Синтез N-(4-фтор-3-{[5-(1H-индол-5-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (соединение 97)

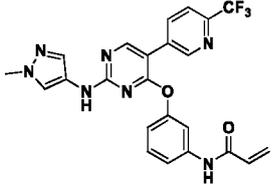
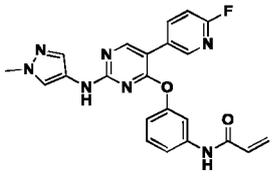
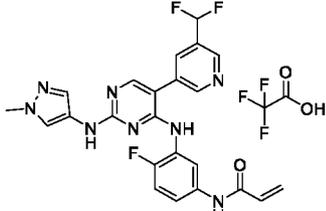
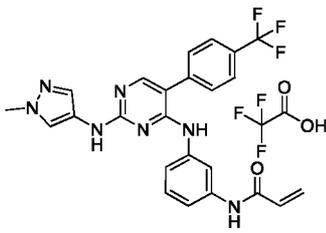
[0348] К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(4-{[2-фтор-5-(проп-2-енамидо)фенил]амино}-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,15 г, 0,264 ммоль) в , дихлорметане (10,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,00 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС/ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения (0,05 г, 0,107 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,24 (с, 1H), 10,6 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,67-7,43 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,18 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 6,42-6,24 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,76-5,73 (м, 1H), 3,53 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 469,3.

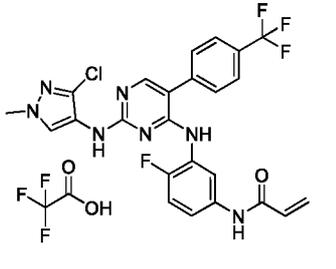
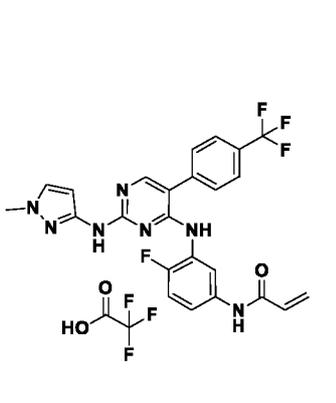
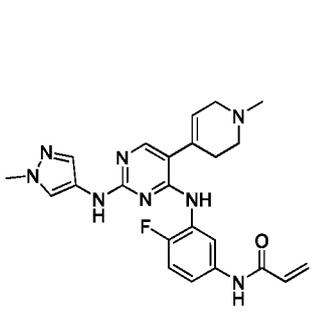
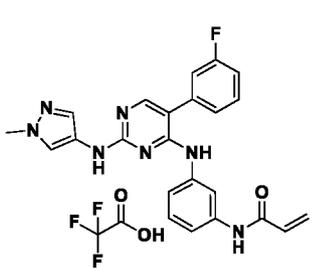
[0349] **Таблица 8:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

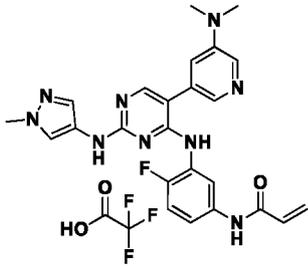
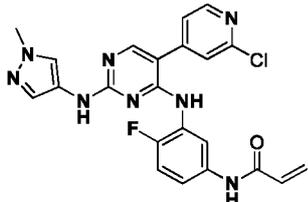
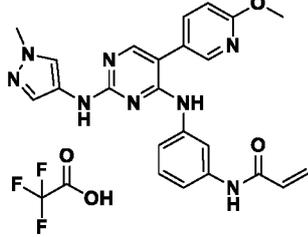
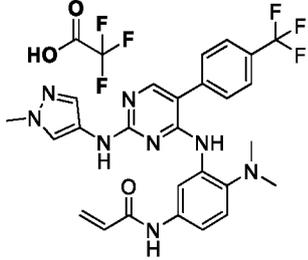
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[M+H]$ | 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|-----------|----------------|---------------|--|
| 98 | | К | 420,2 | δ 13,00 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H), 6,36-6,43 (м, 2H), 6,22 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,53 (с, 3H). |
| 99 | | К | 480,3 | δ 10,22 (с, 1H), 9,19 (уш.с, 1H), 8,43 (уш.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J = 8,8$ Гц, 4H), 7,57 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,21-6,93 (м, 3H), 6,24-6,43 (м, 1H), 6,20 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,72-5,74 (м, 1H), |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| | | | | 3,52 (с, 3H). |
| 100 |  | К ₁ | 449,2 | δ 10,23 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29-7,27 (м, 4H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 5,74 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H). 3,56 (с, 3H). |
| 101 |  | К ₁ | 465,3 | δ 10,19 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,27-7,15 (м, 4H), 6,41-6,36 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 102 |  | К | 465,09 | δ 10,25 (уш.с, 1H), 9,31 (уш.с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,58-8,61 (м, 2H), 7,99-8,00 (м, 2H), 7,75-7,76 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,01-7,16 (м, 2H), 6,37-6,44 (м, 1H), 6,21-6,26 (м, 1H), 5,74 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 103 |  | К | 473,00 | δ 10,19 (уш.с, 1H), 8,99 (уш.с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,09-7,31 (м, 5H), 6,83 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,38- |

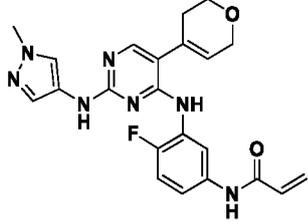
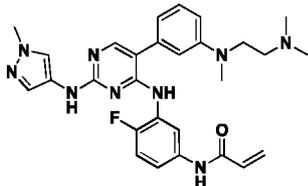
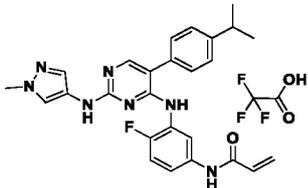
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| | | | | 6,45 (м, 1H), 6,22-6,26 (м, 1H), 5,74 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,94 (с, 6H). |
| 104 |  | К | 482,16 | δ 10,38 (уш.с, 1H), 9,92 (уш.с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,39-6,44 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,51 (с, 3H) |
| 105 |  | К | 463,02 | δ 10,37 (уш.с, 1H), 9,77 (уш.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,83-7,85 (м, 2H), 7,62-7,70 (м, 4H), 7,50 (с, 1H), 6,93-7,21 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 6,39-6,45 (м, 1H), 6,22-6,27 (м, 1H), 5,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H) |
| 106 |  | К | 481,3 | δ 10,20 (с, 1H), 9,26 (уш.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,64 (уш.с, 1H), 8,08 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,75 (д, $J = 16,8$ Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 1H), 6,85-7,28 (м, 4H), 6,36-6,43 (м, 1H), 6,23 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,54 (с, 3H) |
| 107 |  | К | 474,06 | δ 9,99 (уш.с, 1H), 9,17 (уш.с, 1H), 8,33 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,98 – 8,14 (м, 4H), 7,53 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J = 8,40$ Гц, 1H), |

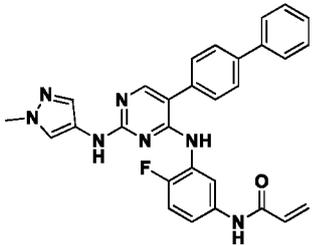
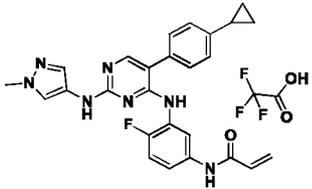
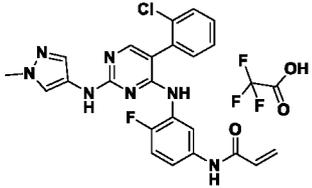
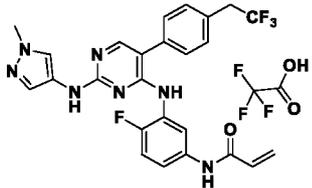
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| | | | | 6,42–6,48 (м, 1H), 6,20-6,25 (м, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,48 (с, 6H). |
| 108 |  | К | 481,99 | δ 10,39 (уш.с, 1H), 9,94 (уш.с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,43-8,01 (м, 4H), 7,06-7,12 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H) |
| 109 |  | К | 432,03 | δ 10,38 (уш.с, 1H), 9,81 (уш.с, 1H), 8,32-8,54 (м, 3H), 6,87-7,61 (м, 7H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H) |
| 110 |  | К ₁ | 481,3 | δ 10,29 (с, 1H), 9,91 (уш.с, 2H), 9,37 (уш.с, 1H), 8,83 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,34-6,94 (м, 4H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H) |
| 111 |  | К ₁ | 480,3 | δ 10,2 (с, 1H), 9,81 (уш.с, 1H), 9,32 (уш.с, 1H), 7,96-7,74 (м, 6H), 7,47-7,37 (м, 4H), 7,21-6,95 (м, 2H), 6,48-6,41 (м, 1H), 6,25 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 5,76 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H) |

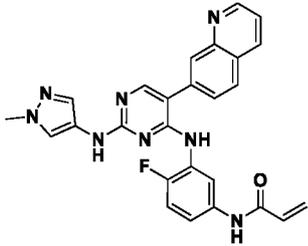
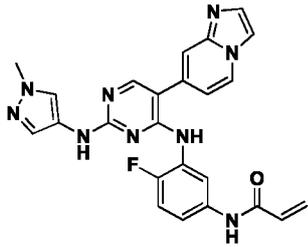
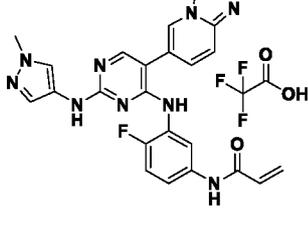
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| 112 |  | К | 532,2 | <p>δ 10,20 (с, 1H), 8,70 (уш.с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,84 - 7,72 (м, 6H), 7,55 - 7,53 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,60 (с, 3H)</p> |
| 113 |  | К | 498,2 | <p>δ 10,23 (с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 8,32 (уш.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,89 (м, 4H), 7,49 - 7,66 (м, 2H), 7,06 - 7,25 (м, 1H), 7,20 - 6,94 (м, 1H), 6,35 - 6,42 (м, 1H), 6,23 (дд, <i>J</i> = 17,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,75 (дд, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H).</p> |
| 114 |  | К | 449,2 | <p>δ 10,20 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 - 7,80 (м, 2H), 7,60 - 7,58 (м, 1H), 7,28 (т, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,18 (уш.с, 2H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,80 - 5,75 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,00 (с, 2H), 2,58 - 2,55 (м, 2H), 2,38 (с, 2H), 2,23 (с, 3H)</p> |
| 115 |  | К | 430,5 | <p>10,16 (уш.с, 1H), 9,17 (уш.с, 1H), 8,14 (уш.с, 1H) 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,48-7,74 (м, 3H), 7,29-7,18 (м, 7H), 6,39-6,45 (м, 1H), 6,22 (д, <i>J</i> = 16,6 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H).</p> |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|--|
| 116 |  | К ₁ | 474,3 | 10,30 (уш.с, 1H), 9,74 (уш.с, 1H), 9,04 (уш.с, 1H), 8,17 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H), 8,08 (уш.с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (уш.с, 1H), 7,53 (уш.с, 1H), 7,34 (уш.с, 1H), 7,18 - 7,14 (м, 2H), 7,08 - 6,95 (м, 1H), 6,43 - 6,37 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,09 (с, 6H). |
| 117 |  | К ₁ | 465,0 | δ 10,31 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,76 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,61 (д, <i>J</i> = 34,8 Гц, 3H), 7,27 - 7,15 (м, 4H), 6,41 - 6,36 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H) |
| 118 |  | К ₁ | 443,3 | δ 10,24 (с, 2H), 9,57 (уш.с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,90 - 7,81 (м, 3H), 7,51 - 6,95 (м, 7H), 6,48 - 6,41 (м, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 3,97 (с, 6H). |
| 119 |  | К ₁ | 523,2 | δ 10,14 (уш.с., 2H), 9,10 (уш.с., 1H), 7,99 - 7,26 (м, 11H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 5,74 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,48 (с, 6H, слитый с ДМСО). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 120 | | К ₁ | 394,2 | δ 10,23 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 4H), 6,43 - 6,37 (м, 1H), 6,26 - 6,21 (м, 1H), 5,76 - 5,73 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 1,69 - 1,62 (м, 1H), 0,88 - 0,84 (м, 2H), 0,56 - 0,52 (м, 2H). |
| 121 | | К | 493,93 | δ 10,22 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,02 (уш.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87 - 7,77 (м, 5H), 7,53 - 7,52 (м, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,90 - 6,87 (м, 1H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,73 (д, J = 10,0 Гц, 1H) |
| 122 | | К | 512,24 | δ 10,22 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,02 (уш.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 5H), 7,47 - 7,29 (м, 5H), 6,89 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,73 (д, J = 10,0 Гц, 1H) |
| 123 | | К | 500,23 | δ 10,29 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,17 - 9,23 (м, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,79 - 7,85 (м, 1H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,35 - 7,38 (м, 1H), 7,16 - 7,23 (м, 2H), 6,38 - 6,44 (м, 1H), 6,22 - 6,27 (м, 1H), 5,77 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H) |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 124 |  | К | 436,18 | δ 10,23 (уш.с, 1H), 9,01 (уш.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,82 - 7,79 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,32 - 7,04 (м, 3H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,74 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,84 - 3,81 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,34 (с, 2H) |
| 125 |  | К | 530,2 | δ 10,31 (уш.с, 1H), 10,10 (уш.с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,34 - 7,48 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,84 - 6,88 (м, 3H), 6,40 - 6,46 (м, 1H), 6,23 - 6,28 (дд, $J = 18,8$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,76 - 5,79 (дд, $J = 12,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,79 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,28 (уш.с, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,81 (с, 6H). |
| 126 |  | К ₂ | 472,2 | δ 10,29 (с, 1H), 10,00 (уш.с, 1H), 9,35 (уш.с, 1H), 7,89 (уш.с, 1H), 7,89 - 7,83 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 4H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (м, 2H), 6,36 - 6,26 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,15 - 2,90 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,23 (с, 3H) |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 127 |  | К ₂ | 506,2 | δ 10,19 (с, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 8,37 (уш.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 - 7,69 (м, 4H), 7,60 - 7,58 (м, 3H), 7,49 - 7,46 (м, 2H), 7,38 - 7,34 (м, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,15 (уш.с, 2H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,20 (м, 1H), 5,75 - 5,73 (м, 1H), 3,54 (с, 3H). |
| 128 |  | К ₂ | 470,2 | δ 10,20 (с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 9,16 (уш.с, 1H), 7,78 - 7,76 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 3H), 7,16 - 7,07 (м, 4H), 6,37 - 6,31 (м, 1H), 6,20 - 6,17 (м, 1H), 5,71 - 5,68 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 1,95 - 1,82 (м, 1H), 0,95 - 0,91 (м, 2H), 0,69 - 0,63 (м, 2H). |
| 129 |  | К ₂ | 464,1 | δ 10,26 (с, 1H), 9,81 (уш.с, 1H), 9,02 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 4,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,61 (м, 2H), 7,52 - 7,47 (м, 4H), 7,33 - 7,08 (м, 3H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,58 (с, 3H). |
| 130 |  | К ₂ | 512,2 | δ 10,26 (с, 1H), 9,8 - 6,69 (м, 1H), 9,29 - 9,06 (м, 1H), 7,9 - 7,8 (м, 2H), 7,58 - 7,49 (м, 5H), 7,34 - 7,12 (м, 4H), 6,45 - 6,23 (м, 2H), 5,77 (дд, J = 16,5 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,73 (к, J = 11,6 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|--|
| 131 |  | К ₂ | 481,2 | δ 10,20 (с, 1H), 9,20 (уш.с, 1H), 8,93 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,12- 8,06 (м, 3H), 7,79 - 7,73 (м, 2H), 7,59 - 7,53 (м, 2H), 7,30 (уш.с, 2H), 7,21 (уш.с, 1H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,27 - 6,22 (м, 1H), 5,76 - 5,73 (м, 1H), 3,58 (с, 3H). |
| 132 |  | К ₂ | 470,15 | δ 10,21 (уш.с, 1H), 9,21 (уш.с, 1H), 8,60 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,78 - 7,75 (м, 1H), 7,63 - 7,48 (м, 4H), 7,30 - 7,02 (м, 2H), 7,02 - 7,00 (м, 1H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,27 - 6,22 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,57 (с, 3H). |
| 133 |  | К ₂ | 470,2 | δ 10,23 (с, 1H), 9,21 (уш.с, 1H), 8,64 (уш.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,98 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,44 (т, J = 6,8 Гц 1H), 7,65 - 7,56 (м, 3H), 7,29 - 7,18 (м, 5H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,27 - 6,22 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,56 (уш.с, 3H). |
| 134 |  | К ₁ | 487,2 | δ 10,19 (с, 1H), 9,12 (уш.с, 1H), 8,21 (уш.с, 1H), 7,90 (уш.с, 1H), 7,79 (уш.с, 1H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,43 (уш.с, 1H), 7,41-7,16 (м, 6H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,39 (дд, J = 18,8 Гц, 1,6 |

Стадия 1: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (148)

[0350] К перемешиваемому раствору 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (137) (300 мг, 0,73 ммоль) в 1,4-диоксане (4,00 мл), воде (1,0 мл) добавляли карбонат цезия (599 мг, 1,84 ммоль) и (пиридин-4-ил)бороновую кислоту (147) (111 мг, 0,904 ммоль). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) хлорид (60,0 мг, 0,073 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии combiflash, используя в качестве элюента 20% этилацетат в гексане, с получением титульного соединения (155) (300 мг, 100%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 407,0

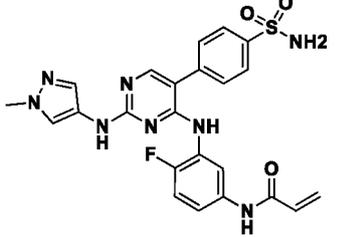
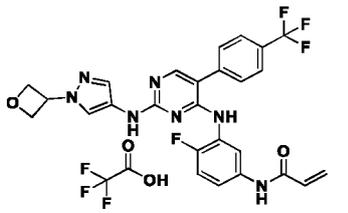
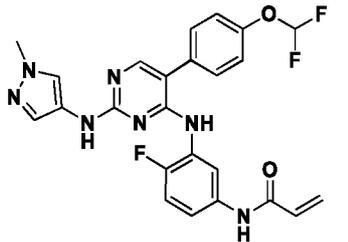
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (149)

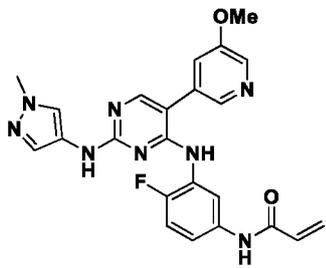
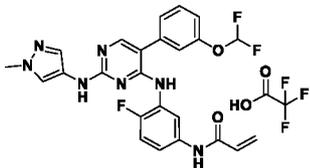
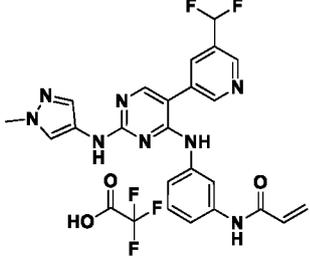
[0351] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L1**, с получением требуемого продукта (149) в виде коричневого твердого вещества (0,22 г, неочищенное). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 377.

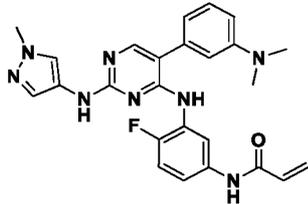
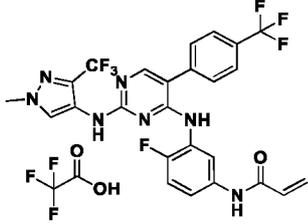
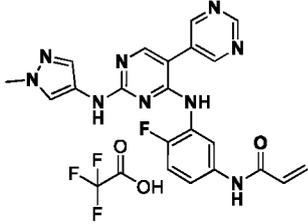
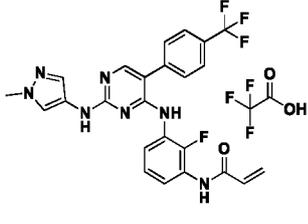
Стадия 3: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 137)

[0352] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, с получением не совсем белого твердого вещества (0,028 г, 12,24%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,21 (с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,58-8,577 (м, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,56-7,50 (м, 3H), 7,28 (уш.с, 2H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,23 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,73 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 431,2

[0353] **Таблица 9:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 138 |  | К | 509,0 | <p>δ 10,18 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,36 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,43 -6,36 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 5,74-5,72 (м, 1H), 3,53 (с, 3 H).</p> |
| 139 |  | К ₁ | 540,3 | <p>δ 10,28 (с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 9,17 (уш.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84-7,83 (м, 3H), 7,73-7,32 (м, 2H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,21 (уш.с, 1H), 7,06-6,93 (м, 1H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,25-6,21 (м, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 5,12 (уш.с, 1H), 4,80-4,69 (м, 4H).</p> |
| 140 |  | К ₁ | 496,3 | <p>δ 10,1 (с, 1H), 9,1 (уш.с, 1H), 8,3 (уш.с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 4H), 7,27-7,08 (м, 4H), 6,39-6,37 (м, 1H), 6,39-6,37 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 5,74 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 3,56 (уш.с, 3H).</p> |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| 141 |  | К ₁ | 461,1 | <p>δ 10,2 (с, 1Н), 9,20 (уш.с, 1Н), 8,5 (уш.с, 1Н), 8,25 (с, 2Н), 7,90 (с, 1Н), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,57 (уш.с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,43-6,36 (м, 1Н), 6,23 (д, J = 16,0 Гц, 2Н), 5,74 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 3,87 (уш.с, 3Н), 3,53 (уш.с, 3Н).</p> |
| 142 |  | К ₁ | 478,2 | <p>δ 7,95 (с, 1Н), 7,72 (уш.с, 1Н), 7,59 - 7,17 (м, 10Н), 7,10 (с, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 6,74 (с, 1Н), 6,46 - 6,33 (м, 3Н), 5,80 - 5,77 (м, 1Н), 3,66 (уш.с, 3Н)</p> |
| 143 |  | К ₁ | 496,3 | <p>δ 10,29 (с, 1Н), 9,88 (уш.с, 1Н), 9,21 (уш.с, 1Н), 7,96 (уш.с, 1Н), 7,86 - 7,85 (м, 2Н), 7,59 - 7,56 (м, 2Н), 7,49 - 7,12 (м, 7Н), 6,46 - 6,38 (м, 1Н), 6,26 (дд, J = 16,0 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 5,78 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 3,53 (уш.с, 3Н, слитый с пиком ДМСО-Н₂O).</p> |
| 144 |  | К ₁ | 463,2 | <p>δ 10,25 (с, 1Н), 10,07 (с, 1Н), 9,63 (уш.с, 1Н), 8,83 (с, 2Н), 8,12 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,47 - 7,34 (м, 4Н), 7,21 - 7,07 (м, 2Н), 7,06 - 6,94 (м, 1Н), 6,45 - 6,39 (м, 1Н), 6,24 - 6,08 (м, 1Н), 5,74 (д, J = 11,2 Гц, 1Н), 3,67 (уш.с, 3Н).</p> |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|--|
| 145 |  | К ₁ | 473,2 | δ 10,19 (уш.с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 8,10 (уш.с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 - 7,81 (м, 1H), 7,58 - 7,59 (м, 1H), 7,16 - 7,28 (м, 4H), 6,71 - 6,78 (м, 3H), 6,36 - 6,43 (м, 1H), 6,23 (дд, <i>J</i> = 17,6, 2,2 Гц, 1H), 5,76 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,2 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,93 (с, 6H). |
| 146 |  | К ₁ | 566,2 | δ 10,28 (с, 1H), 9,39 (уш.с, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,87 - 7,73 (м, 6H), 7,52 - 7,50 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 1H), 7,21 - 7,09 (уш.с, 1H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,26 - 6,22 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,74 (с, 3H). |
| 147 |  | К ₁ | 432,2 | δ 10,15 (уш.с, 1H), 9,23 (уш.с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,82 - 8,67 (м, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,69 - 7,11 (м, 6H), 6,37 - 6,30 (м, 1H), 6,20 - 6,15 (м, 1H), 5,70 - 5,67 (м, 1H), 3,59 (с, 3H). |
| 148 |  | К ₂ | 498,1 | δ 10,03 (с, 1H), 9,86 (уш.с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,08 - 8,02 (м, 2H), 7,88 - 7,86 (м, 2H), 7,78 - 7,74 (м, 2H), 7,27 - 7,21 (м, 3H), 7,08 - 6,96 (м, 2H), 6,68 - 6,61 (м, 1H), 6,31 - 6,27 (м, 1H), 5,80 - 5,77 (м, 1H), 3,57 (с, 3H). |

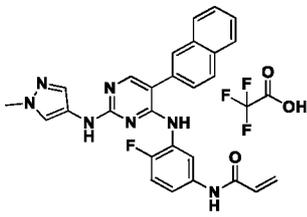
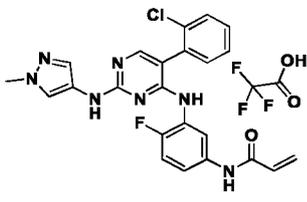
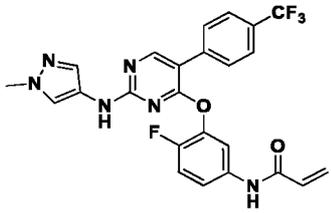
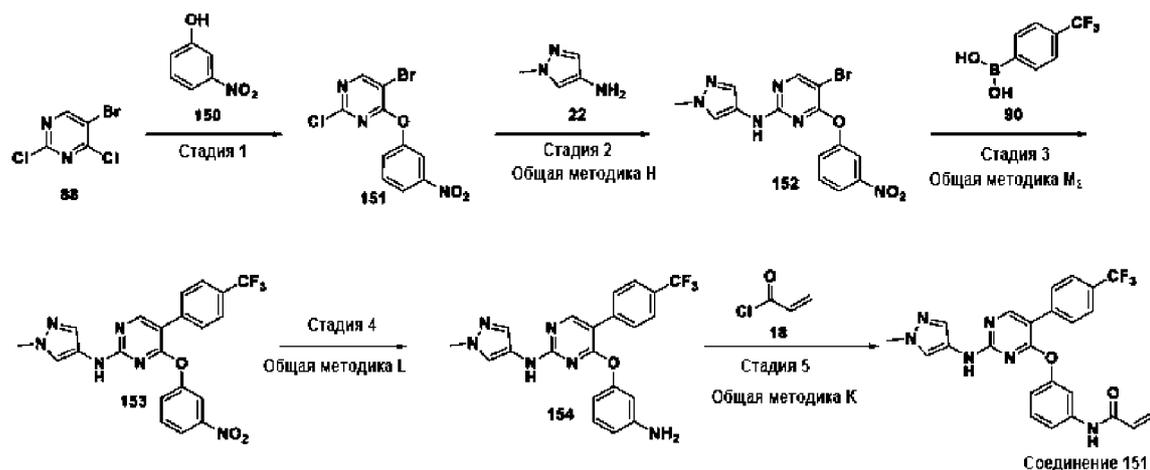
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| 149 |  | К ₂ | 480,2 | δ 10,34 (с, 1H), 10,07 (уш.с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 8,13 - 8,04 (м, 5H), 7,92 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,75 (м, 5H), 7,68 - 7,71 (м, 3H), 6,50 - 6,64 (м, 1H), 6,30 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H). |
| 150 |  | К ₂ | 442,2 | δ 10,27 (с, 1H), 9,88 (уш.с, 1H), 8,99 (уш.с, 1H), 7,81 - 7,80 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,42 - 7,21 (м, 8H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). |
| 152 |  | К | 499,14 | δ 10,41 (уш.с, 1H), 9,93 (уш.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,82-7,93 (м, 5H), 7,46-7,62 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,38-6,44 (м, 1H), 6,24-6,29 (м, 1H), 5,77 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H) |

Схема 34: 4 Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 151):



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-хлор-4-(3-нитрофенокси)пиримидина (151)

[0354] К перемешиваемому раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (88) (20,0 г, 87,76 ммоль) и 3-нитрофенола (150) (12,20 г, 87,76 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100,0 мл) добавляли карбонат калия (14,53 г, 105,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (250 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали ледяной водой (2×100 мл). Твердое вещество сушили в вакууме с получением требуемого продукта (151) в виде не совсем белого твердого вещества (25 г, выход: 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21-8,23 (м, 1H), 7,78-7,830 (м, 2H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 330,22.

Стадия 2: Синтез 5-бром-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(3-нитрофенокси)пиримидин-2-амин (152)

[0355] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике Н с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (5,0 г, выход: 30%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 391,27.

Стадия 3: Синтез N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(3-нитрофенокси)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (153):

[0356] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике М3, с получением требуемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0,2 г, выход: 38%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 457,13

Стадия 4: Синтез 4-(3-аминофенокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-

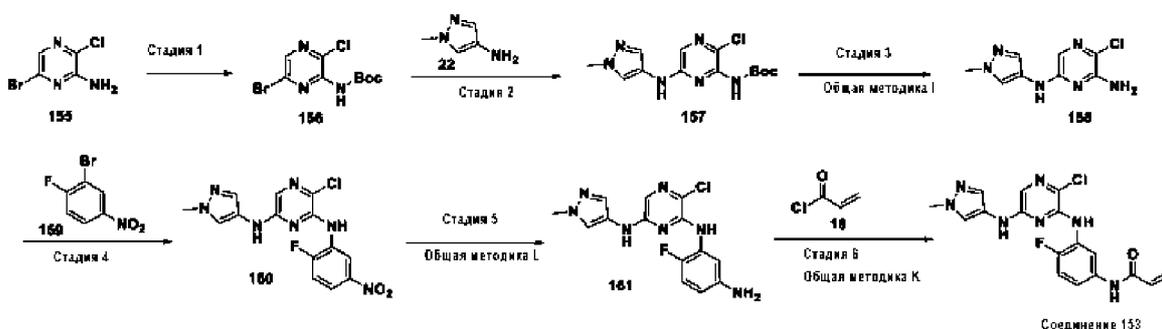
(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (154):

[0357] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0,12 г, выход: 65%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 427,07

Стадия 5: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 151):

[0358] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, с получением требуемого соединения после очистки препаративной ВЭЖХ в виде не совсем белого твердого вещества (0,010 г, выход: 15%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,37 (уш.с, 1H), 9,78 (уш.с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,93-7,95 (м, 2H), 7,80-7,82 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,03 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,23-6,27 (м, 1H), 5,75 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,51 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 481,17

Схема 35: Синтез N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 153):



Стадия 1: Синтез трет-бутил(6-бром-3-хлорпиразин-2-ил)карбамата (156):

[0359] К раствору 6-бром-3-хлорпиразин-2-амин (155) (500 мг, 2,40 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли триэтиламин (170 мг, 1,68 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (29,3 мг, 0,240 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,05 г, 4,80 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток помещали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией combiflash, элюируя 10-40% этилацетатом в гептане, с получением *трет*-бутил-(6-бром-3-

хлорпиразин-2-ил)карбамата (156) (600 мг, выход: 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M-tBu+H]⁺ 251,97.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(3-хлор-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)карбамата (157):

[0360] К раствору трет-бутил (6-бром-3-хлорпиразин-2-ил)карбамата (156) (400 мг, 1,30 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли карбонат цезия (845 мг, 2,59 ммоль), затем реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут, 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (22) (126 мг, 1,30 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (119 мг, 0,130 ммоль) и ксантфос (150 мг, 0,26 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(3-хлор-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)карбамата (157) (800 мг, выход: 68,41%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: [M+H]⁺ 325,16.

Стадия 3: Синтез 5-хлор-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамина (158):

[0361] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением 5-хлор-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамина (158) (150 мг, выход: 27,1%) в виде зеленого твердого вещества. LC-МС: [M+H]⁺ 225,12.

Стадия 4: Синтез 3-хлор-N2-(2-фтор-5-нитрофенил)-N6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамина (160)

[0362] К перемешиваемому раствору 5-хлор-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамина (158) (50,0 мг, 0,223 ммоль) и 2-бром-1-фтор-4-нитробензола (159) (49,0 мг, 0,223 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляли карбонат цезия (145 мг, 0,45 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу продували азотом в течение 15 минут, затем к реакционной смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (20,4 мг, 0,022 ммоль) и [5-(дифенилфосфанил)-9,9-диметил-9Н-ксантен-4-ил]дифенилфосфан (25,8 мг, 0,044 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом

(2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-N2-(2-фтор-5-нитрофенил)-N6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиразин-2,6-диамин (160) (30,0 мг, выход: 13%) в виде полутвердого вещества. МС: $[M+H]^+$ 364,23.

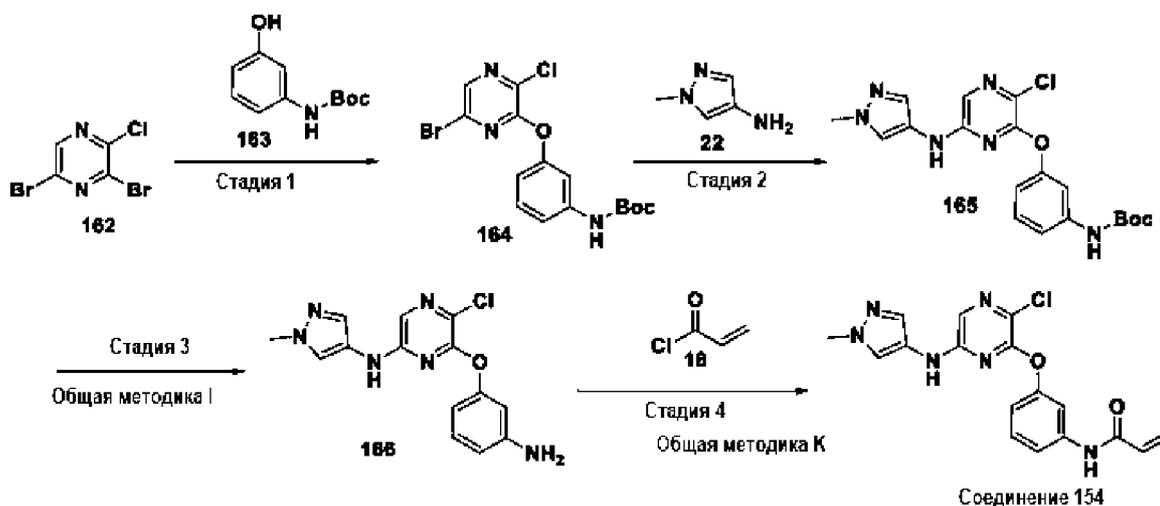
Стадия 5: Синтез N2-(5-амино-2-фторфенил)-3-хлор-N6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамина (161):

[0363] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением N2-(5-амино-2-фторфенил)-3-хлор-N6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамина (161) (60,0 мг, выход: 63%). МС: $[M+H]^+$ 334,09.

Стадия 6: Синтез N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 153):

[0364] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**, N2-(5-амино-2-фторфенил)-3-хлор-N6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2,6-диамин (161) и акрилоилхлорид (18) дали N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид **соединение 153** в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (8,0 мг, выход: 4,92%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,27 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,33 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,15-7,14 (м, 2H), 6,38-6,45 (м, 1H), 6,23 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 388,21.

Схема 36: Синтез N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 218):



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил (3-((6-бром-3-хлорпипразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (164):

[0365] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3-гидроксифенил)карбамата (163) (1,84 г, 8,81 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли триэтиламин (3,01 мл, 22,0 ммоль) и 3,5-дибром-2-хлорпипразин (162) (2,0 г, 7,34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов. После потребления исходного материала (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (5-25% этилацетата в гептане) с получением *трет*-бутил-(3-((6-бром-3-хлорпипразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (164) (1,90 г, выход: 64,57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [М- Н]⁻ 397,97.

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пипразол-4-ил)амино)пипразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (165):

[0366] К перемешиваемому раствору 1-метил-1Н-пипразол-4-амина (22) (654 мг, 6,74 ммоль) в толуоле (10,0 мл) добавляли карбонат цезия (2,20 г, 6,74 ммоль) и *трет*-бутил (3-((6-бром-3-хлорпипразин-2-ил)окси)фенил)карбамат (164) (900 мг, 2,25 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 20 минут, затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид дихлорметановый комплекс (367 мг, 0,449 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 20 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток помещали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пипразол-4-ил)амино)пипразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (165) (1,30 г, выход: 28,75%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии. МС: [М+Н]⁺ 417,28.

Стадия 3: Получение 6-(3-аминофенокси)-5-хлор-N-(1-метил-1Н-пипразол-4-ил)пипразин-2-амина (166):

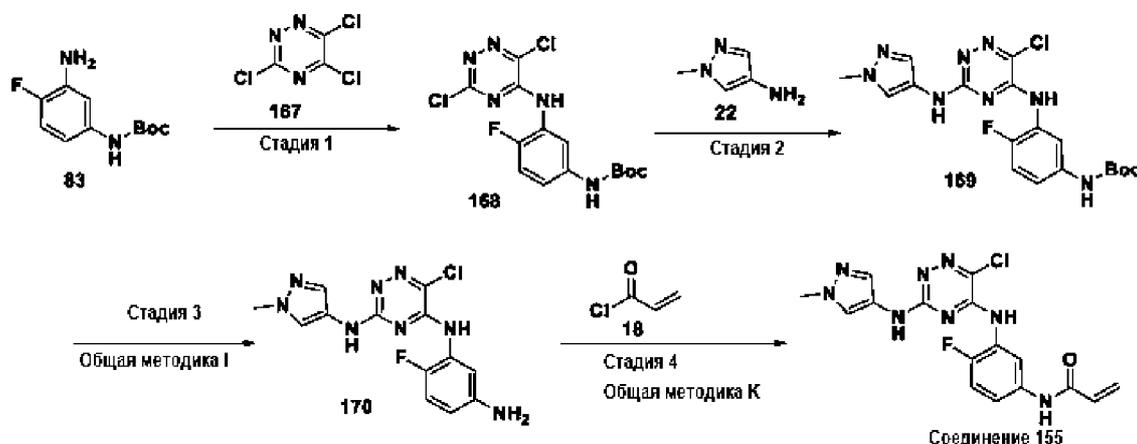
[0367] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, *трет*-бутил (3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пипразол-4-

ил)амино)пирозин-2-ил)окси)фенил)карбамат (165) дал 6-(3-аминофенокси)-5-хлор-N-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)пирозин-2-амин (166) в виде зеленого твердого вещества (720 мг; выход: 72,89%). МС: $[M+H]^+$ 317,15.

Стадия 4: Синтез N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пирозол-4-ил)амино)пирозин-2-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 154):

[0368] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**, 6-(3-аминофенокси)-5-хлор-N-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)пирозин-2-амин (166) и акрилоилхлорид (18) дали N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пирозол-4-ил)амино)пирозин-2-ил)окси)фенил)акриламид **соединение 154** в виде коричневого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (64,0 мг, выход: 7,81%). $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,38 (с, 1Н), 9,71 (с, 1Н), 7,67-7,61 (м, 3Н), 7,50 (т, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 7,09-6,98 (м, 2Н), 6,39-6,45 (м, 1Н), 6,23 (д, $J = 16,0$ Гц, 1Н), 5,76 (д, $J = 10,0$ Гц, 1Н), 3,53 (с, 3Н). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 371,18.

Схема 37: Синтез N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пирозол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 155):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (168):

[0369] К перемешиваемому раствору 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина (167) (1,40 г, 7,59 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (1,54 г, 15,2 ммоль) и *tert*-бутил (3-амино-4-фторфенил)карбамат (83) (2,06 г, 9,11 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (168) (1,70 г, выход: 13,2%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии. МС: $[M+H]^+$ 374,04.

Стадия 2: Синтез трет-бутил(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (169):

[0370] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (168) (1,10 г, 2,94 ммоль) в изопропанол (3,0 мл) добавляли 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (22) (714 мг, 7,35 ммоль) и камфорсульфоновую кислоту (478 мг, 2,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (169) (2,20 г, выход: 44,13%) в виде вязкой жидкости. МС: $[M+H]^+$ 435,53.

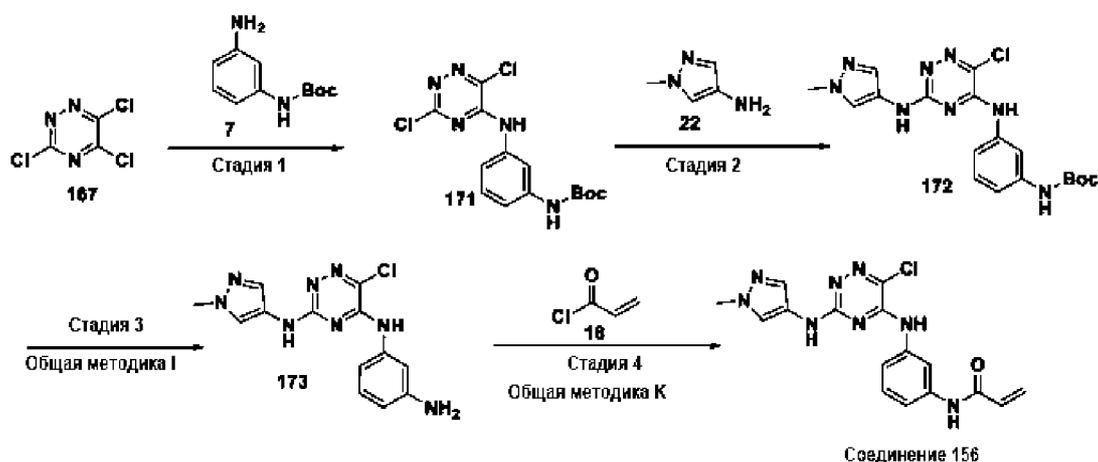
Стадия 3: Получение N5-(5-амино-2-фторфенил)-6-хлор-N3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3,5-диамина (170):

[0371] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, *трет*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)карбамат (169) дал N5-(5-амино-2-фторфенил)-6-хлор-N3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (170) в виде вязкой жидкости (700 мг; выход: 20,58%). МС: $[M+H]^+$ 335,12.

Стадия 4: Синтез N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 155)

[0372] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, N5-(5-амино-2-фторфенил)-6-хлор-N3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (170) и акрилоил хлорид (18) давал N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид **соединение 155** в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (3,5 мг, выход: 5,29%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,34 (с, 1H), 9,81-9,58 (уш.с, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,20 (уш.с, 2H), 6,38-6,45 (м, 1H), 6,25 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 389,21.

Схема 38: Синтез N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 156):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамата (171):

[0373] К перемешиваемому раствору 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина (167) (3,0 г, 16,3 ммоль) в дихлорметане (30,0 мл) добавляли триэтиламин (3,29 г, 32,5 ммоль) и *tert*-бутил (3-аминофенил)карбамат (7) (2,37 г, 11,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией combiflash (10-20% этилацетата в гептане) с получением *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамата (171) в виде желтого твердого вещества (2,0 г, выход: 34,51%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 356,09.

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамата (172):

[0374] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамата (171) (1,50 г, 4,21 ммоль) в пропан-2-оле (5,0 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (22) (1,02 г, 10,5 ммоль) и камфорсульфовую кислоту (685 мг, 2,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои

промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией combiflash, элюируя 10-20% этилацетата в гептане, с получением *трет*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамата (172) (700 мг, 1,68 ммоль) в виде желтого твердого вещества. $[M+H]^+$ 417,49.

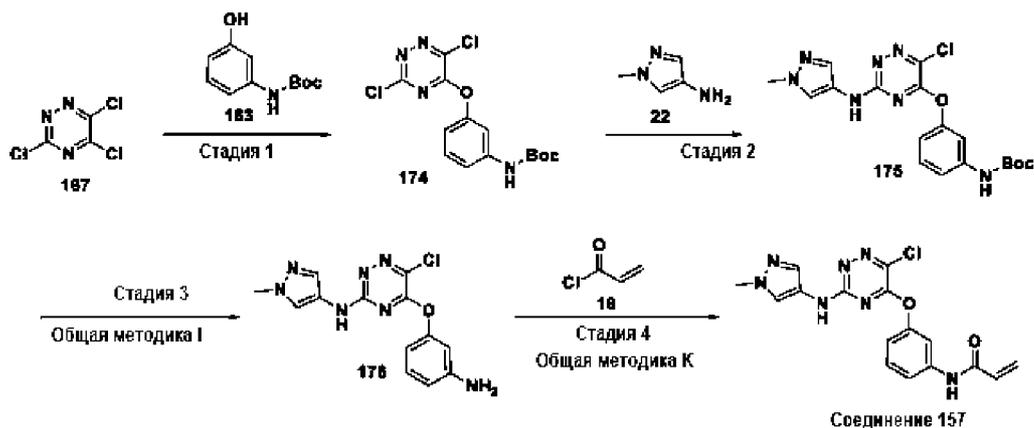
Стадия 3: Синтез N5-(3-аминофенил)-6-хлор-N3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3,5-диамина (173):

[0375] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, *трет*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамат (172) дал N5-(3-аминофенил)-6-хлор-N3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (173) в виде красноватого твердого вещества (350 мг; выход: 76%). МС: $[M+H]^+$ 317,17.

Стадия 4: Синтез N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 156):

[0376] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, N5-(3-аминофенил)-6-хлор-N3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3,5-диамин (173) и акрилоилхлорид (18) дали N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)акриламид, **соединение 156** в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (15,0 мг, выход: 4,21%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,26 (с, 1H), 9,52 (уш.с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,59-7,57 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 4H), 6,42-6,48 (м, 1H), 6,23 (дд, $J = 16,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,75 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,63 (уш.с., 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 371,15

Схема 39: Синтез N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 157):



Стадия 1: Синтез *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)карбамата (174):

[0377] К перемешиваемому раствору 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина (177) (2,0 г, 10,8 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (1,44 г, 14,2 ммоль) и *tert*-бутил (3-гидроксифенил)карбамат (163) (1,75 г, 8,34 ммоль) при 0 °С, затем доводили до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) добавляли воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией combiflash, элюируя 5-10% этилацетата в гептане) с получением *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамата (174) в виде желтого твердого вещества (1,90 г; выход: 63,76%). ЖХ-МС: [M- H]⁻ 355,11.

Стадия 2: Синтез *tert*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)карбамата (175):

[0378] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (3-((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)карбамата (174) (500 мг, 1,40 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-амина (22) (136 мг, 1,40 ммоль) в толуоле (3,0 мл) добавляли карбонат цезия (1,37 г, 4,20 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (229 мг, 0,28 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ), смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт помещали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные

органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)карбамата (175) в виде желтого геля (200 мг; выход: 34,19%). МС: $[M+H]^+$ 418,32.

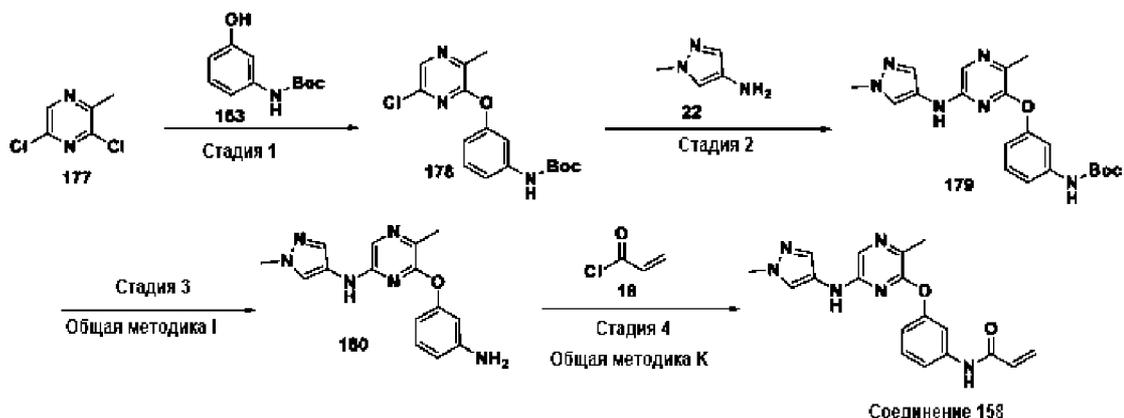
Стадия 3: Синтез 5-(3-аминофенокси)-6-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3-амин (176):

[0379] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, *трет*-бутил (3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)карбамат (175) дал 5-(3-аминофенил)-6-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3-диамин (176) в виде коричневого твердого вещества (280 мг; выход: 28%). МС: $[M+H]^+$ 318,08.

Стадия 4: Синтез N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 157):

[0380] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, 5-(3-аминофенокси)-6-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-3-амин (176) и акрилоилхлорид (18) дали N-(3-((6-хлор-3-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)окси)фенил)акриламид, **соединение 157** в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (20 мг, выход: 6,1%). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,37-10,35 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,24 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 372,15

Схема 40: Синтез N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 158):



Стадия 1: Синтез трет-бутил (3-((6-хлор-3-метилпиразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (178)

[0381] К раствору 3,5-дихлор-2-метилпиразина (177) (1,00 г, 6,13 ммоль) в диметилсульфоксиде (10,0 мл) добавляли фторид цезия (2,80 г, 18,4 ммоль) и трет-бутил (3-гидроксифенил)карбамат (163) (1,28 г, 6,13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 15-25% этилацетата в гептане, с получением трет-бутил (3-((6-хлор-3-метилпиразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (178) в виде белого твердого вещества (1,90 г; выход: 82,08%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 336,25

Стадия 2: Синтез трет-бутил (3-((3-метил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (179)

[0382] К перемешиваемому раствору 1-метил-1Н-пиразол-4-амина (22) (1,30 г, 3 экв., 13,4 ммоль) в толуоле (15,0 мл) добавляли карбонат цезия (4,37 г, 13,4 ммоль) и трет-бутил (3-((6-хлор-3-метилпиразин-2-ил)окси)фенил)карбамат (178) (1,50 г, 4,47 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут, затем при комнатной температуре добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1,09 г, 1,34 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным контроля ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3-((3-метил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)карбамата (179) в виде вязкой жидкости (1,00 г). МС: [M+H]⁺ 397,32.

Стадия 3: Синтез 6-(3-аминофенокси)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-амина (180)

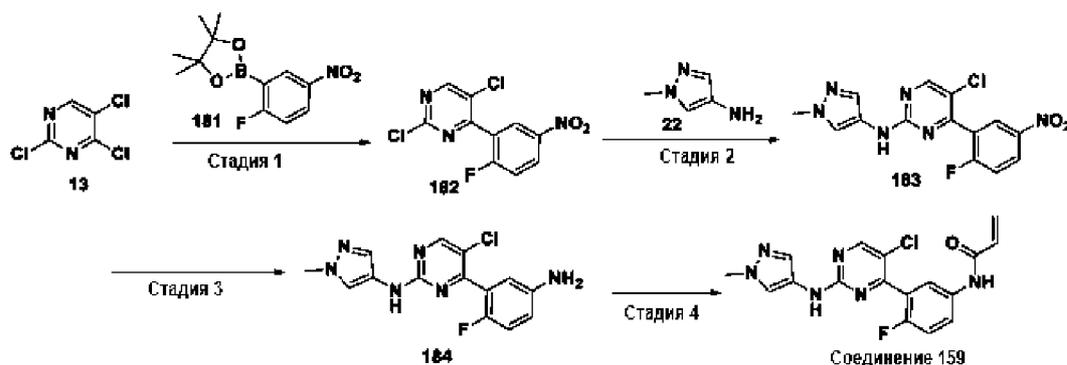
[0383] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике I, трет-бутил (3-((3-метил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)карбамат (179) дал 6-(3-аминофенокси)-5-метил-N-(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин (180) в виде коричневой жидкости (1,40 г; выход: 28,95%). МС: $[M+H]^+$ 297,36.

Стадия 4: Синтез N-(3-((3-хлор-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 158)

[0384] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике**, 6-(3-аминофенокси)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин (180) и акрилоилхлорид (18) дали N-(3-((3-метил-6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиразин-2-ил)окси)фенил)акриламид **соединение 158** в виде коричневого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (76,0 мг, выход: 5,09%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,33 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,38-6,45 (м, 1H), 6,23 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J = 11,6$, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,40 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 351,18.

Схема 41: Синтез N-(3-{5-хлор-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-4-фторфенил)проп-2-енамида (соединение 159):



Стадия 1: Синтез 2,5-дихлор-4-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидина (182)

[0385] К перемешиваемому раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (0,3 г, 1,64 ммоль) в 1,4-диоксане (5,00 мл), воде (0,5 мл) добавляли 2-(2-фтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (181) (0,52 г, 1,96 ммоль), карбонат натрия (0,34 г, 3,27 ммоль) и продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,067 г, 0,081 ммоль) и перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью

очистителя комбифлеш и элюировали 1-5% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (182) в виде не совсем белого твердого вещества (0,5 г, 90%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 288,0

Стадия 2: Синтез 5-хлор-4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (183)

[0386] К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-4-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидина (182) (0,35 г, 1,22 ммоль) в пропан-2-оле (10,0 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (22) (0,118 г, 1,22 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,43 мл, 2,43 ммоль) и перемешивали при 100 °С в герметичной пробирке в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии combiflash, элюируя 5-7% метанола в дихлорметане, с получением титульного соединения (183) (0,36 г, 84%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 349,1

Стадия 3: Синтез 4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин (184):

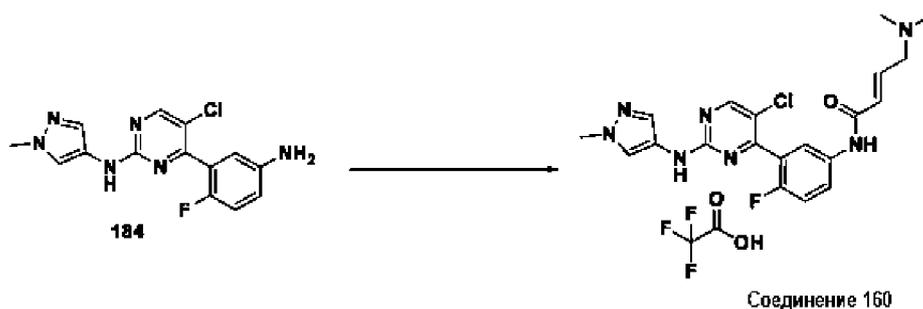
[0387] К перемешиваемому раствору 5-хлор-4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (183) (0,36 г, 1,03 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл), метаноле (10,0 мл), воде (10,0 мл) добавляли цинк (0,34 г, 5,16 ммоль) и хлорид аммония (0,27 г, 5,16 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и продукт элюировали 4-6% метанола в дихлорметане с получением титульного соединения в виде красновато-коричневого липкого твердого вещества (184) (0,2 г, 60,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,66 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,67- 6,62 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,75 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 319,0.

Стадия 4: Синтез N-(3-{5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-4-фторфенил)проп-2-енамида (соединение 159)

[0388] К перемешиваемому раствору 4-(5-амино-2-фторфенил)-5-хлор-N-(1-метил-1H-

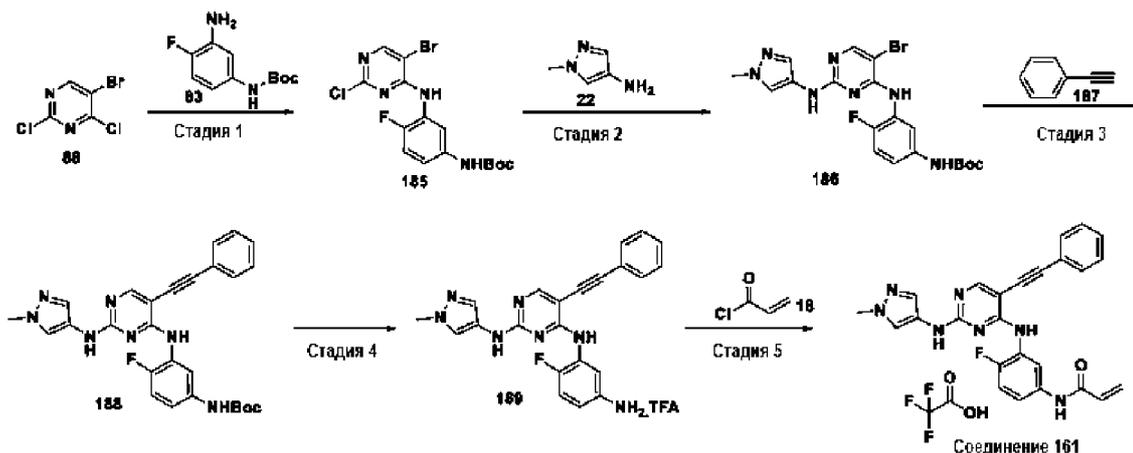
пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (184) (0,1 г, 0,314 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли триэтиламин (0,088 мл, 0,63 ммоль) и проп-2-еноилхлорид (0,031 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при -30 °С. Ход реакции сразу же контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) при -30 °С и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали combiflash хроматографией, элюируя 2-4% метанола в дихлорметане, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (0,038 г, 33,1%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,35 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,94 (с, 2Н), 7,82 (с, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,35-7,31 (м, 1Н), 6,43-6,36 (м, 1Н), 6,27-6,23 (д, *J* = 16,0 Гц, 1Н), 5,77-5,75 (д, *J* = 11,6 Гц, 1Н), 3,76 (с, 3Н). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 372,9.

Схема 42: Синтез (E)-N-(3-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фторфенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (соединение 160):



[0389] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике J**, в виде желтого твердого вещества (0,016 г; выход: 12%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,57 (с, 1Н), 9,85 (с, 1Н), 9,65 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,94-7,75 (м, 3Н), 7,46 (с, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 6,43-6,39 (д, *J* = 15,2 Гц, 1Н), 3,93 (с, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 2,78 (с, 6Н). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 430,2.

Схема 46: N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамид. Соль ТФУ (соединение 161):



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (185)

[0390] В сосуд для микроволновой печи добавляли 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (88) (1,00 г, 4,39 ммоль), трет-бутил-N-(3-амино-4-фторфенил)карбамат (83) (0,993 г, 4,39 ммоль), N,N-диметилформаид (10,0 мл) и дикалийкарбонат (1,21 г, 8,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа в микроволновой печи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли холодной водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали с помощью очистителя combiflash с использованием 50% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (185) в виде светло-желтого твердого вещества (1,1 г, неочищенное). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 417,0

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[3-((5-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил]карбамата (186)

[0391] К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[3-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил]карбамата (185) (1,00 г, 2,39 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амина (22) (0,233 г, 2,39 ммоль) в пропан-2-оле (10,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 30 минут в микроволновой печи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash с использованием 50% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением титульного соединения (186) в виде коричневого твердого вещества (0,75 г, 65%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 478,1.

Стадия 3: Синтез трет-бутил N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]карбамата (188)

[0392] В герметичную пробирку добавляли трет-бутил N-[3-({5-бром-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-4-фторфенил]карбамат (186) (0,6 г, 1,25 ммоль), N,N-диметилформаид (10,0 мл) и триэтиламин (0,35 мл, 2,51 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут и добавляли иодид меди (0,048 г, 0,25 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,088 г, 0,125 ммоль) и этинилбензол (197) (0,19 г, 1,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 9 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя колонку с силикагелем и 60% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением титульного соединения (188) в виде желтого твердого вещества (0,4 г, неочищенное). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 500,3.

Стадия 4: Синтез 2,2,2-трифтор- N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]ацетамида (189)

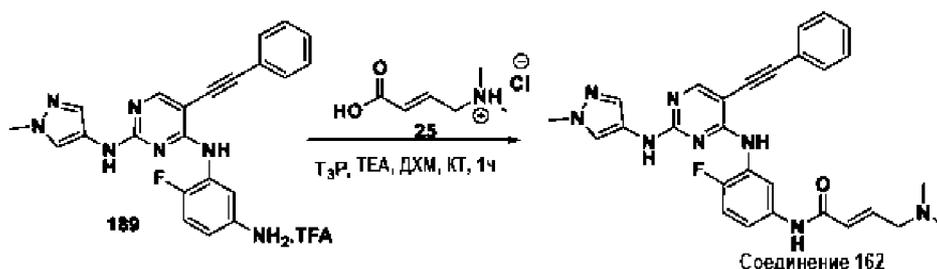
[0393] К перемешиваемому раствору трет-бутила N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]карбамата (188) (0,375 г, 0,75 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °С по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили с получением 2,2,2-трифтор-N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]ацетамида (189) в виде коричневого твердого вещества (0,1 г, неочищенный). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 400,2

Стадия 5: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]про-2-енамида. Соль ТФУ (соединение 161)

[0394] К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]ацетамида (189) (0,1 г, 0,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,60 ммоль) и охлаждали

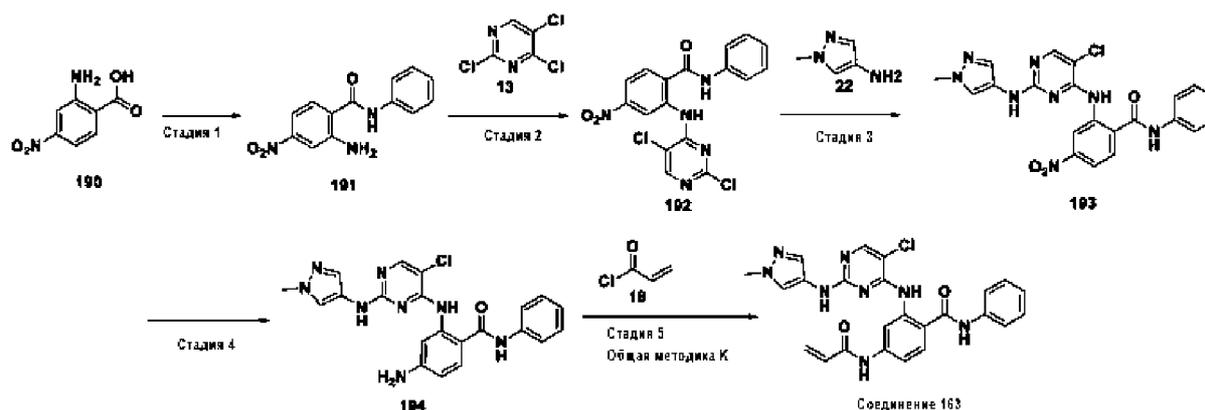
до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, перемешивали в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли проп-2-еноилхлорид (18) (0,02 г, 0,2 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Далее его очищали препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения (**соединение 161**) в виде белого твердого вещества (0,02 г, 22%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО d_6) δ 10,3 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,63-7,62 (м, 3H), 7,41-7,39 (м, 4H), 7,17-7,11 (м, 2H), 6,44-6,38 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,76 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,5

Схема 43: Синтез (2E)-4-(диметиламино)-N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(2-фенилэтинил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]бут-2-енамида (соединение 162):



[0395] Титульное соединение (**соединение 162**) получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике **Ж**, в виде белого твердого вещества (0,035 г, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО d_6) δ 10,20 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 3H), 7,40-7,35 (м, 4H), 7,14-7,10 (м, 2H), 6,76-6,69 (м, 1H), 6,26-6,22 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,04 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,15 (с, 6H). ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511,5.

Схема 48: Синтез 2-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-N-фенил-4-(проп-2-енамидо)бензамида (соединение 163):



Стадия 1: Синтез 2-амино-4-нитро-N-фенилбензамида (191)

[0396] К перемешиваемому раствору 2-амино-4-нитробензойной кислоты (190) (2,00 г, 11,0 ммоль) в дихлорметане (30,0 мл) добавляли 1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ол гидрат (1,68 г, 11,0 ммоль), (3-[[[(этилимино)метилен]амино]пропил]диметиламин (1,70 г, 11,0 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (2,13 г, 16,5 ммоль) и анилин (1,12 г, 12,1 ммоль) при 25 °С и перемешивали при 25 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией и элюировали 12-20% этилацетата в гексане с получением (191) (1,70 г, 60%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 258,1.

Стадия 2: Синтез 2-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-4-нитро-N-фенилбензамида (192)

[0397] К перемешиваемому раствору 2-амино-4-нитро-N-фенилбензамида (191) (1,00 г, 3,89 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли гидрид натрия (0,187 г, 7,77 ммоль), а затем 2,4,5-трихлорпиримидин (1,07 г, 5,83 ммоль) при 25 °С и перемешивание при 25 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом и упаривали при пониженном давлении с получением (192) (0,55 г, 35%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 404,0.

Стадия 3: Синтез 2-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-4-нитро-N-фенилбензамида (193)

[0398] К перемешиваемому раствору 2-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-4-нитро-N-фенилбензамида (194) (0,5 г, 1,24 ммоль) в пропан-2-оле (7,00 мл) добавляли 1-метил-1Н-

пиразол-4-амин (22) (0,12 г, 1,24 ммоль), трифторуксусную кислоту (0,141 г, 1,24 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли изопропанолом (4 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили с получением (193) (0,550 г, 95%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 464,1

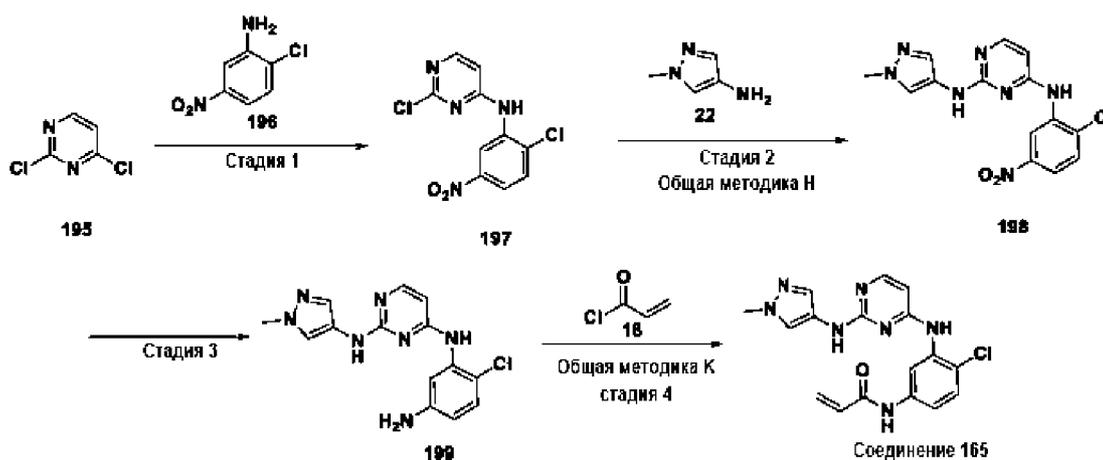
Стадия 4: Синтез 4-амино-2-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-N-фенилбензамида (194)

[0399] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого соединения 194 в виде коричневого твердого вещества (0,15 г, выход: 53%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 435,1.

Стадия 5: Синтез 2-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-N-фенил-4-(проп-2-енамидо)бензамида (соединение 163)

[0400] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K, с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,95 (уш.с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 3H), 7,11-6,96 (м, 3H), 6,42 (м, 2H), 6,31-6,26 (м, 1H), 5,81-5,78 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 3,49 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 489,1.

Схема 44: Синтез N4-(5-амино-2-хлорфенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диаминпроп-2-еноилхлорида (соединение 165):



Стадия 1: Синтез 2-хлор-N-(2-хлор-5-нитрофенил)пиримидин-4-амина (197):

[0401] К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-нитроанилина (196) (1,16 г, 1 экв., 6,71 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли гидрид натрия (805 мг, 3 экв., 20,1 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 2,4-дихлорпиримидин (195) (1,00 г, 6,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения

реакции (контроль с помощью ТСХ) неочищенный продукт разбавляли ледяной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии combiflash и соединение элюировали 20% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (197) (0,50 г, 26%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 285,0.

Стадия 2: Синтез N4-(2-хлор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (198)

[0402] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (198) (300 мг, 49%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 346,0.

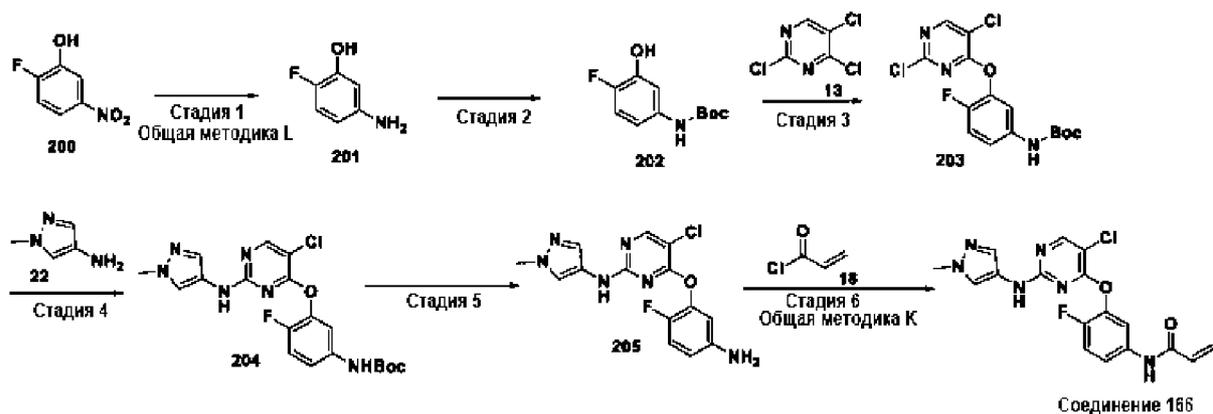
Стадия 3: Синтез N4-(5-амино-2-хлорфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (199)

[0403] К перемешиваемой суспензии N4-(2-хлор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (198) (0,50 г, 1,45 ммоль) в безводном метаноле (20,0 мл) при комнатной температуре добавляли никель Ренея® (0,255 г, 4,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. После завершения (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит, промывали метанолом, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения в виде бесцветного липкого твердого вещества (199). ЖХ-МС [M+H]⁺ 316,1.

Стадия 4: Синтез N4-(5-амино-2-хлорфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диаминпроп-2-еноилхлорида (соединение 165)

[0404] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (25 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,35 (с, 1H), 9,18 (уш.с, 2H), 7,95 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,63 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (уш.с, 1H), 6,44-6,37 (м, 1H), 6,24 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 6,15 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,76 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 370,0.

Схема 45: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламида (соединение 166):



Стадия 1: Синтез 5-амино-2-фторфенола (201)

[0405] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L₁**, с получением требуемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (201) (0,4 г, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,20 (с, 1H), 6,72-6,67 (м, 1H), 6,14 (дд, J = 8,0 Гц и 2,0 Гц, 1H), 5,91-5,89 (м, 1H), 4,72 (с, 2H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил (4-фтор-3-гидроксифенил)карбамата (202)

[0406] К перемешиваемому раствору 5-амино-2-фторфенола (201) (0,2 г, 1,57 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл) при 0 °С добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,542 мл, 2,36 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 25% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (202) в виде коричневой жидкости (0,28 г, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,67 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 7,19 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,77-6,75 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (203)

[0407] К перемешиваемому раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (0,10 г, 0,545 ммоль) и трет-бутил-N-(4-фтор-3-гидроксифенил)карбамата (202) (0,124 г, 0,545 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,00 мл) добавляли карбонат калия (0,124 г, 0,54 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл x 2),

рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 25% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (203) в виде белого твердого вещества (0,15 г, 73%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 374,0

Стадия 4: Синтез трет-бутил (3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)карбамата (204)

[0408] К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-{3-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси]-4-фторфенил}карбамата (203) (0,140 г, 0,374 ммоль) в пропан-2-оле (3,00 мл) добавляли 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (22) (0,043 г, 0,449 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,748 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 40% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (204) в виде не совсем белого твердого вещества (0,15 г, 92%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 435,2.

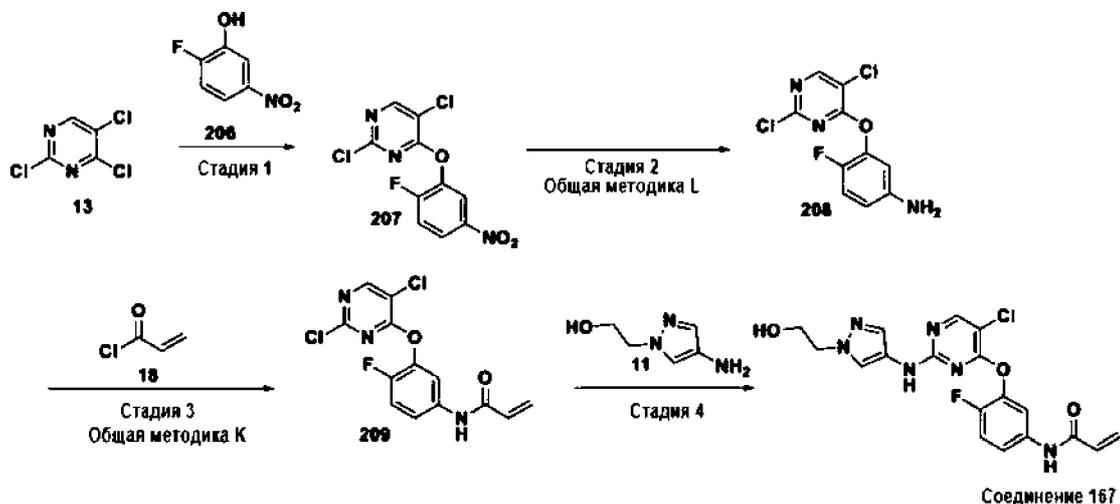
Стадия 5: Синтез 4-(5-амино-2-фторфенокси)-5-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (205)

[0409] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}окси)-4-фторфенил]карбамата (204) (0,1 г, 0,230 ммоль) в дихлорметане (3,00 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали досуха. Остаток промывали эфиром (20 мл), пентаном (20 мл) и сушили с получением титульного соединения (205) в виде не совсем белого твердого вещества (0,1 г, неочищенное). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 335,1.

Стадия 6: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламида (соединение 166)

[0410] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К, с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (0,045 г, 51%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,28 (с, 1H), 7,47-7,65 (м, 2H), 7,33-7,20 (м, 2H), 6,93 (уш.с, 1H), 6,45-6,34 (м, 2H), 5,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H).

Схема 46: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламида (соединение 167):



Стадия 1: Синтез 2,5-дихлор-4-(2-фтор-5-нитрофенокси)пиримидина (207)

[0411] К перемешиваемому раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (1,10 г, 6,00 ммоль) и 2-фтор-5-нитрофенола (206) (0,942 г, 6,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли карбонат калия (1,24 г, 9,0 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл x 2), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 6% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (207) в виде белого твердого вещества (1,4 г, 76,78%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,55-8,53 (м, 1H), 8,34-8,31 (м, 1H), 7,80 (т, J = 9,2 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)-4-фторанилин (208)

[0412] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (208) (0,64 г, 78%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 274.

Стадия 3: Синтез N-(3-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламида (209)

[0413] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (**209**) (0,6 г, 77%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 328,0

Стадия 4: Синтез N-(3-((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-4-фторфенил)акриламида (Соединение 167)

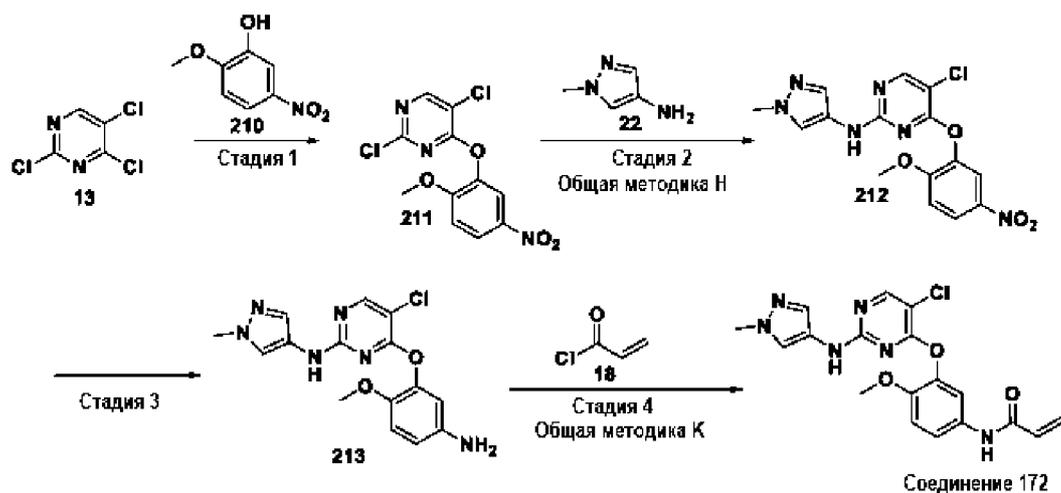
[0414] К перемешиваемому раствору N-{3-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси]-4-фторфенил}проп-2-енамида (**209**) (0,15 г, 0,457 ммоль) и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола (**11**) (0,087 г, 0,686 ммоль) в пропан-2-оле (3,00 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,169 мл, 0,914 ммоль), и реакцию смесь нагревали в герметичной пробирке при 100 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали и упаривали. Остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 4,5% метанола в дихлорметане с получением титального соединения (**соединение 167**) в виде не совсем белого твердого вещества (0,1 г, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,36 (уш.с, 1H), 9,84 (уш.с, 1H), 8,42 (с., 1H), 7,85 (уш.с, 1H), 7,57 (уш.с, 1H), 7,44 (уш.с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,90 (уш.с, 1H), 6,42-6,36 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,77 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,70 (уш.с, 1H), 3,80 (уш.с, 2H), 3,53 (уш.с, 2H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 419,0

[0415] **Таблица 10:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[M+H]$ | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|---------------|---|
| 164 | | К | 455,0 | δ 10,54-10,49 (м, 2H), 10,24 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79-7,63 (м, 6H), 7,36-7,28 (м, 4H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,51-6,44 (м, 1H), 6,37-6,26 (м, 2H), 5,81 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H). |
| 168 | | К | 472,0 | δ 10,41 (уш.с, 1H), 9,90 (уш.с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,81 (уш.с, 1H), 7,66 (уш.с, 1H), 7,50 |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| | | | | (уш.с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,89 (уш.с, 1H), 6,43-6,36 (м, 1H), 6,28-6,24 (м, 1H), 5,78 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,59 (уш.с, 1H), 2,78-2,75 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,95 (уш.с, 2H), 1,63 (уш.с, 4H) |
| 169 | | H | 439,1 | δ 10,73 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,40-6,46 (м, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 5,82 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H). |
| 170 | | H | 484,0 | δ 10,19 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,22-7,12 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 6,23 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 3,66-3,58 (м, 4H), 2,77 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,96-1,94 (м, 2H), 1,63 (уш.с, 4H). |
| 171 | | H | 431,0 | δ 10,18 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,33-6,40 (м, 1H), 6,20 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 5,71 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,51 (с, 2H). |

Схема 47: Синтез N-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}окси)-4-метоксифенил]проп-2-енамида (соединение 172):



Стадия 1: Синтез 2,5-дихлор-4-(2-фтор-5-нитрофенокси)пиримидина (211)

[0416] К перемешиваемому раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (3,0 г 16,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (6,78 г, 49,1 ммоль), 2-метокси-5-нитрофенол (210) (2,77 г, 16,4 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (100 мл) и экстрагировали 5% метанола в дихлорметане (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 25% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением титульного соединения (211) в виде не совсем белого твердого вещества. (4,8 г, выход: 92,84%); ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 316,0

Стадия 2: Синтез 5-хлор-4-(2-метокси-5-нитрофенокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (212)

[0417] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (212) (0,15 г, неочищенное). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 377,1

Стадия 3: Синтез 4-(5-амино-2-метоксифенокси)-5-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (213)

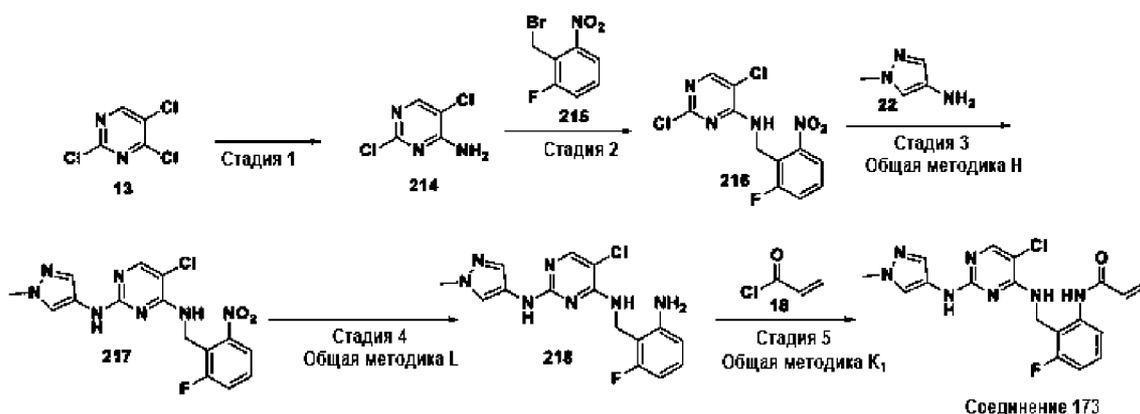
[0418] К перемешиваемому раствору 5-хлор-4-(2-метокси-5-нитрофенокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (212) (0,30 г, 0,796 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли никель Ренея (0,140 г) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и

упаривали с получением титульного соединения (213) в виде коричневого твердого вещества (0,167 г, выход: 60%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 347,0

Стадия 4: Синтез N-[3-((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил}окси)-4-метоксифенил]проп-2-енамида (соединение 172)

[0419] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К, с получением требуемого соединения (соединение 172) в виде белого твердого вещества (0,03 г, 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,21 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,33-6,40 (м, 1H), 6,19-6,23 (м, 1H), 5,72 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,49 (с, 3H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 401,1.

Схема 48: Синтез N-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторфенил)акриламида (соединение 173):



Стадия 1: Синтез 2,5-дихлорпиримидин-4-амина (214)

[0420] К перемешиваемому раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (2,00 г, 10,9 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли аммиак в метаноле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь упаривали досуха. Остаток растворяли в воде, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением титульного соединения (214) в виде белого твердого вещества (1,6 г, 89%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,16 (с, 2H), 7,52 (уш.с, 1H).

Стадия 2: Синтез 2,5-дихлор-N-(2-фтор-6-нитробензил)пиримидин-4-амина (216)

[0421] К перемешиваемому раствору 2,5-дихлорпиримидин-4-амина (214) (0,50 г, 3,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (0,18 г, 4,57 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли раствор 2-(бромметил)-1-

фтор-3-нитробензола (215) (0,71 г, 3,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (2 × 50 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 25% этилацетатом в гексане с получением титульного соединения (216) в виде не совсем белого твердого вещества (0,8 г, 82%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 317,0

Стадия 3: Синтез 5-хлор-N4-(2-фтор-6-нитробензил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (217)

[0422] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике Н** с получением титульного соединения в виде красновато-коричневого твердого вещества (217) (0,85 г; выход: 89%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 378,1

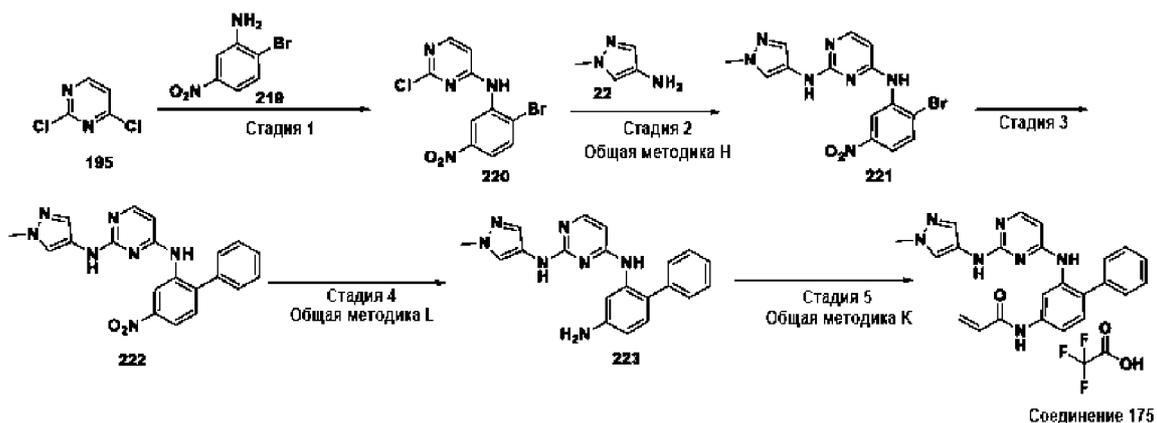
Стадия 4: Синтез N4-(2-амино-6-фторбензил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (218)

[0423] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике L** с получением титульного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (218) (0,55 г; выход: 80%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 348,1.

Стадия 5: Синтез N-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-3-фторфенил)акриламида (соединение 173)

[0424] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике K1** с получением титульного соединения (**соединение 173**) в виде белого твердого вещества (80 мг; выход: 46%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,84 (уш.с, 1H), 8,94 (уш.с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (уш.с, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,47-6,41 (м, 1H), 6,25-6,21 (м, 1H), 5,74 (уш.с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,75 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 402,0

Схема 49: Синтез N-[2-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-енамида (соединение 175):



Стадия 1: Синтез N-(2-бром-5-нитрофенил)-2-хлорпиримидин-4-амина (220)

[0425] К перемешиваемому раствору 2-бром-5-нитроанилина (219) (1,00 г, 4,61 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (0,83 г, 20,7 ммоль, 60 %) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли 2,4-дихлорпиримидин (195) (0,82 г, 5,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (250 мл x 2), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 60% этилацетата в гексане с получением титульного соединения (220) в виде коричневого твердого вещества (450 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,09 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02-7,91 (м, 2H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез N4-(2-бром-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (221)

[0426] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике Н** с получением титульного соединения (221) в виде желтого твердого вещества (0,25 г; выход: 70%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 390,1

Стадия 3: Синтез N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-{4-нитро-[1,1'-бифенил]-2-ил}пиримидин-2,4-диамина (222)

[0427] К перемешиваемому раствору N4-(2-бром-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (221) (400 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (4,00 мл), воде (1,00 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (137 мг, 1,13 ммоль), карбонат калия (283 мг, 2,05 ммоль). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут, добавляли

бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (72,0 мг, 0,103 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл x 2), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 70% этилацетата в гексане с получением белого твердого вещества (222) (350 мг, 88%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 388,0

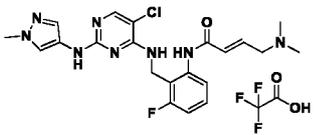
Стадия 4: Синтез N4-{4-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил}-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (223)

[0428] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике L** с получением титульного соединения (223) в виде белого твердого вещества (0,32 г; выход: 99 %). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 358,38

Стадия 5: Синтез N-[2-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-енамида (соединение 175)

[0429] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике K** с получением титульного соединения (**соединение 175**) в виде желтого твердого вещества (0,07 г; выход: 40%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,51 (уш.с, 1H), 10,45 (с, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,81 (уш.с, 1H), 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 6H), 7,18-6,96 (м, 1H), 6,48-6,41 (м, 1H), 6,29-6,19 (м, 2H), 5,79 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H, слитый с пиком воды ДМСО). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 412,5

[0430] **Таблица 11:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| 174 |  | J | 459,1 | δ 10,05 (с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 9,47 (уш.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (уш.с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,74-6,66 (м, 1H), 6,48-6,44 (м, 1H), 4,67 (уш.с, 2H), 3,87 (д, J = 6,4 Гц, |

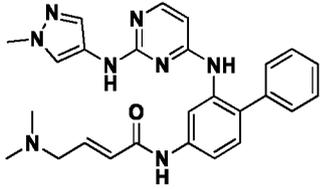
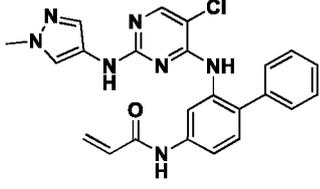
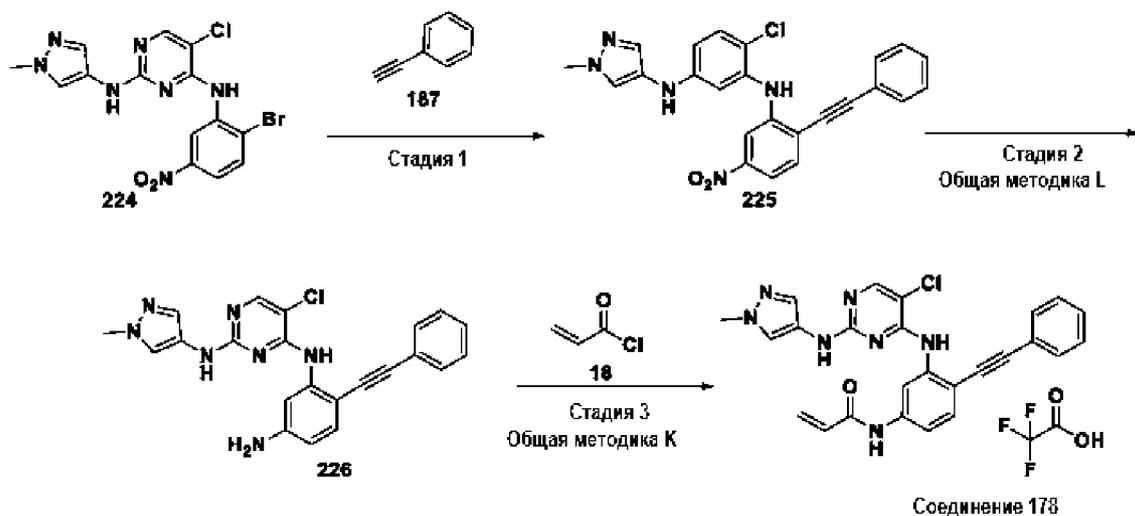
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|--|----------------|-------------|---|
| | | | | 2H), 3,77 (с, 3H), 2,74 (с, 6H). |
| 176 |  | J | 469,1 | δ 10,2 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,51 (уш.с, 2H), 7,36-7,32 (м, 4H), 7,25-7,24 (м, 2H), 6,74-6,68 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,85 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,04 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,15 (с, 6H). |
| 177 |  | K | 446,0 | δ 10,43 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,78 (уш.с, 1H), 7,86-7,69 (м, 3H), 7,44-7,21 (м, 6H), 7,07-6,95 (м, 1H), 6,50-6,43 (м, 1H), 6,4 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,76 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,52 (с, 3H). |

Схема 55: Синтез N-[3-((5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-4-(2-фенилэтинил)фенил]проп-2-енамида (соединение 178):



Стадия 1: Синтез 5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-[5-нитро-2-(2-

фенилэтинил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (225)

[0431] К перемешиваемому раствору N4-(2-бром-5-нитрофенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (224) (600 мг, 1,41 ммоль), триэтиламина (394 мкл, 2 экв., 2,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) добавляли йодид меди (53,8 мг, 0,283 ммоль), и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (99,2 мг, 0,141 ммоль), этинилбензол (187) (0,233 мл, 2,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичной пробирке при 85°C в течение 9 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 10% метанола в дихлорметане с получением титульного соединения (225) в виде белого твердого вещества (0,330 г, 53%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 444,1

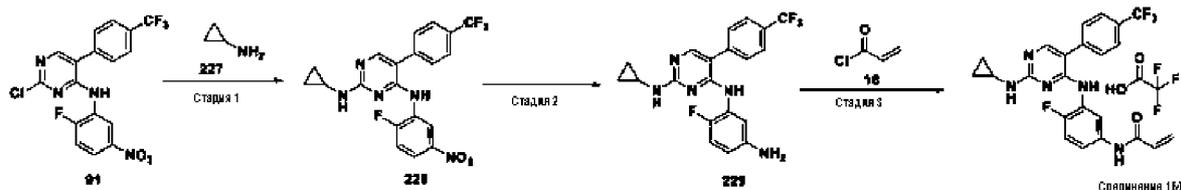
Стадия 2: N4-[5-амино-2-(2-фенилэтинил)фенил]-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин (226)

[0432] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике L** с получением титульного соединения (226) в виде белого твердого вещества (0,25 г; выход: 68%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 416,9

Стадия 3: Синтез N-[3-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)-4-(2-фенилэтинил)фенил]проп-2-енамида (соединение 178):

[0433] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным **общей методике K** с получением титульного соединения, (**соединение 178**) в виде белого твердого вещества (0,045 г; выход: 33%). δ 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H) 9,01 (шир.с, 2H), 8,12 (с, 1H) 7,97 (с, 1H), 7,76-7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,36-7,18 (м, 7H), 6,50-6,44 (м, 1H), 6,29-6,25 (м, 1H), 5,79 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H слитый с пиком воды ДМСО). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 470,0.

Схема 50: Синтез N-(3-((2-(циклопропиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 249)



Стадия 1: Синтез N2-циклопропил-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (228)

[0434] К раствору 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амина (91) (0,6 г, 1,45 ммоль) и циклопропанамина (227) (0,125 г, 2,18 ммоль) в пропан-2-оле (7,00 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,76 мл, 4,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 36 часов. Ход реакции в реакционной смеси контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 40% этилацетата в гексане с получением N2-циклопропил-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (228) (0,5 г). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 434,03

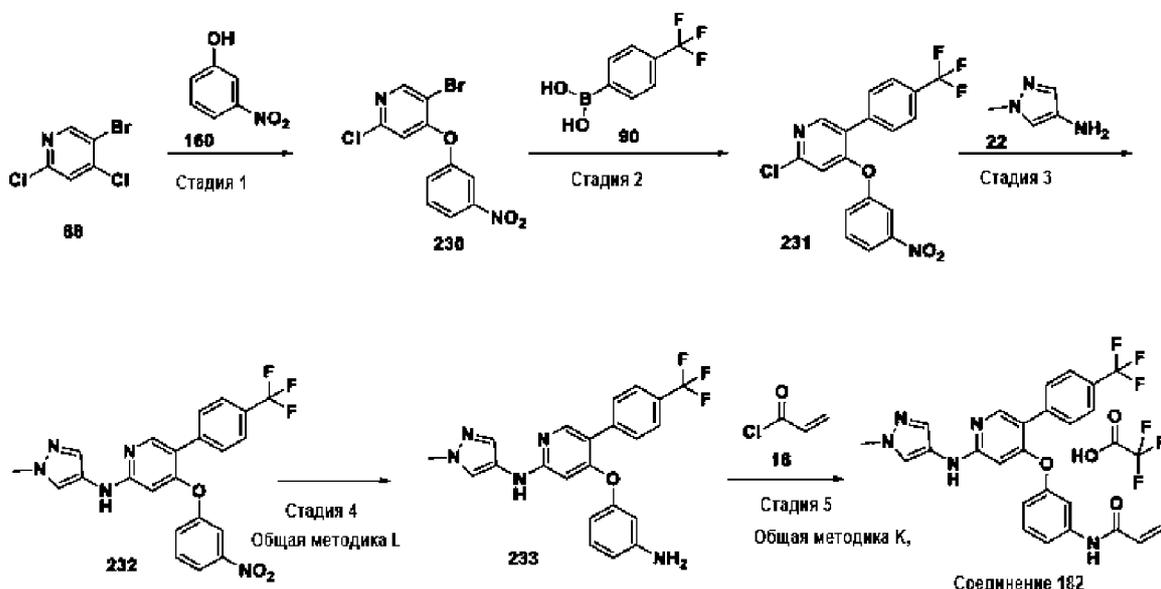
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-циклопропил-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (229)

[0435] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого продукта (229) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 404,04

Стадия 3: Синтез N-(3-{[2-(циклопропиламино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]амино}-4-фторфенил)проп-2-енамида (соединение 180)

[0436] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K, с получением требуемого продукта (соединение 180) в виде не совсем белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 10,23 (с, 1H), 9,37 (уш.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 - 7,93 (м, 2H), 7,69 - 7,80 (м, 3H), 7,43 - 7,28 (м, 3H), 6,36 - 6,43 (м, 1H), 6,21-6,26 (м, 1H), 5,78 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 0,58-0,85 (м, 4H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 458,15

Схема 51: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 182)



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-хлор-4-(3-нитрофенокси)пиридин (230)

[0437] К перемешиваемому раствору 3-нитрофенола (160) (1,53 г, 11 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли трет-бутоксид калия (16,5 мл, 16,5 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 5-бром-2,4-дихлорпиридин (88) (2,5 г, 11 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После исчерпания исходных материалов реакционную смесь разбавляли холодной водой (25 мл), выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали холодной водой (150 мл) и сушили с получением требуемого продукта (230) в виде желтого твердого вещества. (2,5 г, 68,85%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 328,0.

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-хлор-4-(3-нитрофенокси)пиридина (231)

[0438] К перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлор-4-(3-нитрофенокси)пиридина (230) (2,00 г, 6,07 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (90) (1,38 г, 7,28 ммоль), гидрокарбонат натрия (1,02 г, 12,1 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (496 мг, 0,607 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичной пробирке при 90°C в течение 1,5 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ & ЖХ-МС. Реакционную

смесь охлаждали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали, используя очиститель combiflash, с получением требуемого продукта (231) в виде белого твердого вещества (1,3 г, 58,4%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 395,1

Стадия 3: N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(3-нитрофенокси)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин (232)

[0439] К перемешиваемому раствору 2-хлор-4-(3-нитрофенокси)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридина (251) (1,3 г, 3,29 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (22) (0,48 г, 4,94 ммоль), карбонат цезия (2,15 г, 6,59 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут. Затем добавляли ксантафос (0,19 г, 0,032 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,30 г, 0,032 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов в герметичной пробирке. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием очистителя combiflash с использованием от 0 до 60% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением требуемого продукта (232) в виде желтого твердого вещества (0,7 г, 41,54%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 456,1

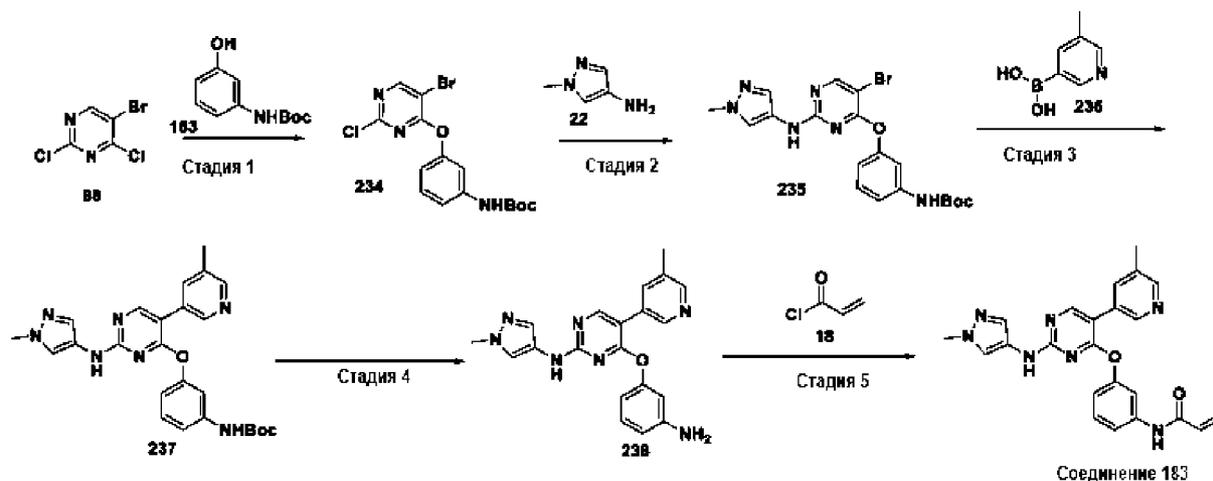
Стадия 4: 4-(3-аминофенокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин (233)

[0440] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого продукта (233) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 426,4

Стадия 5: N-[3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}окси)фенил]проп-2-енамид; трифторуксусная кислота (соединение 182)

[0441] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K1, с получением требуемого продукта (соединение 182) в виде белого твердого вещества (0,07 г, 13,56%). ¹H ЯМР @ 90 °С (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,35 (с, 1H), 9,15 (уш.с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88-7,60 (м, 7H), 7,48-7,38 (м, 3H), 6,97-6,95 (м, 1H), 6,44-6,37 (м, 1H), 6,27-6,22 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,77 (дд, *J* = 8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 480,3

Схема 52: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 183)



Стадия 1: Синтез трет-бутил N-{3-[(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)окси]фенил}карбамата (234)

[0442] К перемешиваемому раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (88) (10,0 г, 43,9 ммоль) и трет-бутил-N-(3-гидроксифенил)карбамата (163) (9,18 г, 43,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100,0 мл) добавляли карбонат калия (12,1 г, 87,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (250 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали ледяной водой (2×100 мл). Твердое вещество сушили в вакууме с получением требуемого продукта (234) в виде не совсем белого твердого вещества (55 г, выход: 80%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 399,9

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-[3-({5-бром-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}окси)фенил]карбамата (235)

[0443] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в , **общей методике Н**, с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (3,5 г, выход: 57%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 461,07.

Стадия 3: Синтез трет-бутил (3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)карбамата (237):

[0444] К раствору трет-бутил(3-((5-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)карбамата (235) (1,00 г, 2,17 ммоль) в N,N-

диметилформамиде (10,0 мл) добавляли (5-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (236) (0,356 г, 2,60 ммоль) и карбонат цезия (2,12 г, 6,50 ммоль) в воде (2,00 мл). Реакционную массу дегазировали в атмосфере азота в течение 10 минут, затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) комплекс с дихлорметаном (0,177 г, 0,217 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли холодной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и элюировали 65% этилацета в гексане с получением *трет*-бутил (3-((5-бром-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)карбамата (237) (0,480 г, выход: 48%), ЖХ-МС [M+H]⁺ 474,44.

Стадия 4: 4-(3-аминофенокси)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (238):

[0445] К охлажденному льдом раствору *трет*-бутил N-[3-({2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил}окси)фенил]карбамата (237) (0,480 г, 1,01 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После исчерпания исходного материала реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-аминофенокси)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (238) (0,350 г, выход: 92,51%), ЖХ-МС [M+H]⁺ 374,08

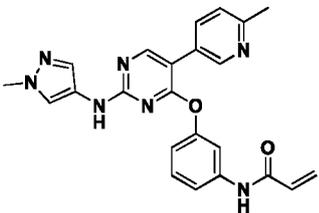
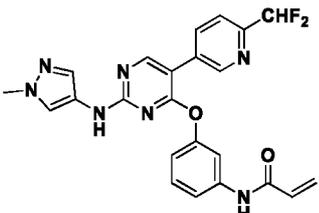
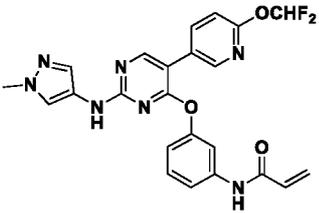
Стадия 5: Синтез N-[3-({2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-5-(5-метилпиридин-3-ил)пиримидин-4-ил}окси)фенил]проп-2-енамида (соединение 183):

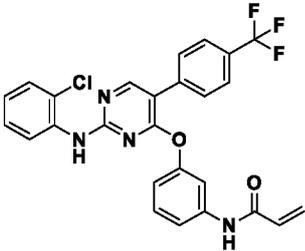
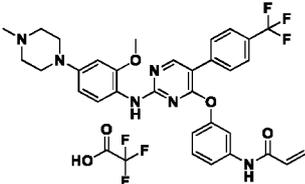
[0446] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого соединения (**соединение 183**) после очистки препаративной ВЭЖХ в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,37 (уш.с, 1H), 9,78 (уш.с, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (уш.с, 1H), 7,62 (уш.с, 1H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,11 (уш.с, 1H), 7,05 - 7,03 (м, 1H), 6,86 (уш.с, 1H), 6,46-6,39 (м, 1H), 6,27-6,23 (м, 1H), 5,75 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 428,02

[0447] **Таблица 12:** Следующие соединения были получены с использованием методик,

описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 179 | | Ж | 525,0 | δ 8,36 (с, 2H), 8,09 (уш.с, 1H) 7,61 (уш.с, 3H), 7,44-7,36 (м, 5H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,95-6,55 (м, 1H), 4,01 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,93 (с, 6H). |
| 181 | | К | 472,18 | δ 10,24 (с, 1H), 9,12 - 9,45 (м, 1H), 8,33 - 8,37 (м, 1H), 8,05 (уш.с, 1H), 7,86 - 7,92 (м, 3H), 7,71 - 7,73 (м, 2H), 7,38 - 7,24 (м, 3H), 6,37 - 6,44 (м, 1H), 6,22-6,27 (м, 1H), 5,78 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 4,06 (уш.с, 1H), 1,96 - 2,24 (м, 4H), 1,51 - 1,59 (м, 2H). |
| 184 | | К | 431,98 | δ 10,37 (уш.с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,54 - 8,57 (м, 2H), 8,09 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,88 (м, 5H), 7,87 (с, 1H), 6,39 - 6,46 (м, 1H), 6,23 - 6,27 (м, 1H), 5,78 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,51 (уш.с, 3H). |
| 185 | | К | 447,9 | δ 10,37 (с, 1H), 9,85 (уш.с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,39 - 6,46 (м, 1H), 6,22 - 6,27 (м, 1H), |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| | | | | 5,78 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H) |
| 186 |  | К | 427,98 | δ 10,37 (с, 1H), 9,75 (уш.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,93 - 7,99 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,02 - 7,04 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,39 - 6,46 (м, 1H), 6,22 - 6,27 (м, 1H), 5,78 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,50 (с, 3H) |
| 187 |  | К | 463,94 | δ 10,37 (уш.с, 1H), 9,87 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,33 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (уш.с, 2H), 6,80 - 7,07 (м, 2H), 6,39 - 6,46 (м, 1H), 6,23 - 6,28 (м, 1H), 5,76 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H) |
| 188 |  | К | 479,97 | δ 10,37 (уш.с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,61 - 7,95 (м, 3H), 7,51 - 7,56 (м, 1H), 7,11 - 7,21 (м, 2H), 7,05 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,87 (уш.с, |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| | | | | 1H), 6,39 - 6,46 (м, 1H), 6,23 - 6,27 (м, 1H), 5,78 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H). |
| 189 |  | К ₁ | 511,1 | δ 10,27 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,90 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,81 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,55 - 7,58 (м, 1H), 7,46 - 7,54 (м, 1H), 7,34 - 7,44 (м, 2H), 6,97 - 7,05 (м, 3H), 6,37 - 6,44 (м, 1H), 6,24 (дд, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H). |
| 190 |  | К | 432,3 | При 90 °С, δ 10,39 (с, 1H), 9,76 - 9,70 - 9,76 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,73 (уш.с, 1H), 7,51 - 7,48 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,96 - 6,94 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 6,25 - 6,14 (м, 2H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 4,00 - 3,83 (м, 2H), 3,60 - 3,57 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,27 - 3,14 (м, 1H), 2,88 - 2,86 (м, 3H), 2,86 - 2,76 (с, 1H) |
| 191 |  | К ₁ | 605,0 | δ 10,29 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,79 - 7,90 (м, 3H), 7,56 (с, 2H) 7,31 - 7,41 (м, 3H), 6,97 - 6,99 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,38 - 6,44 (м, 1H), 6,24 (д, <i>J</i> = 16,0 |

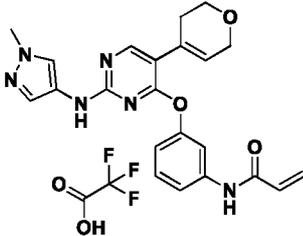
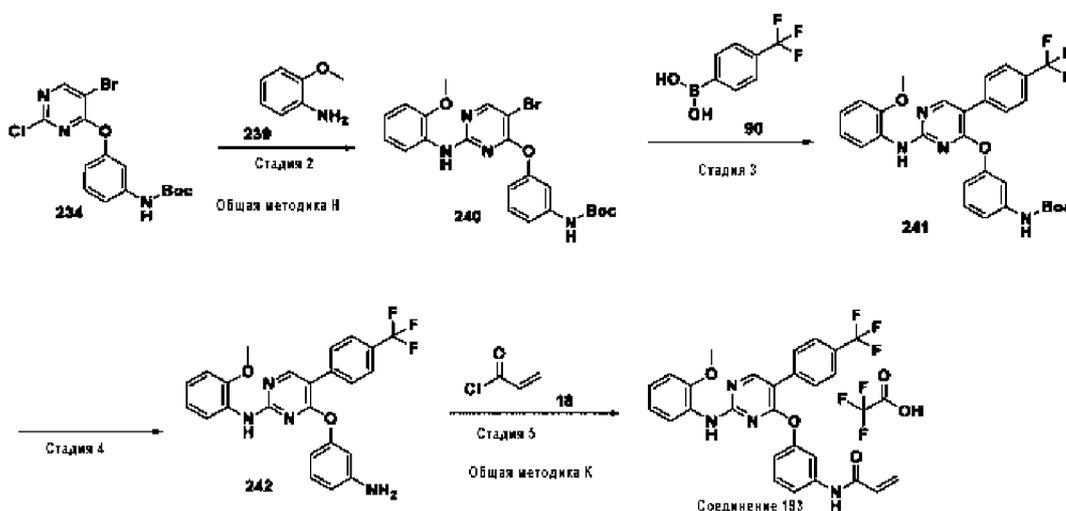
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| | | | | Гц, 2H), 5,74 - 5,77 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,71 (с, 4H), 3,48 (с, 4H), 3,09 - 3,14 (м, 2H), 2,84 - 2,88 (м, 4H). |
| 192 |  | К ₁ | 419,0 | δ 10,35 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,05 - 7,63 (м, 4H), 6,79 - 7,05 (м, 3H), 6,37 - 6,44 (м, 1H), 6,17 - 6,25 (м, 2H), 5,74 - 5,75 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,79 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,31 (2H слитый с пиком ДМСО-H ₂ O). |

Схема 53: Синтез N-(3-((2-метоксифенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 193)



Стадия 1: Синтез трет-бутил N-[3-((5-бром-2-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил]карбамата (240):

[0448] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике Н, с получением требуемого соединения (260) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 487,1

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-[3-({2-[(2-метоксифенил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}окси)фенил]карбамата (241):

[0449] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике M₂, получением требуемого соединения (241) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 553,2

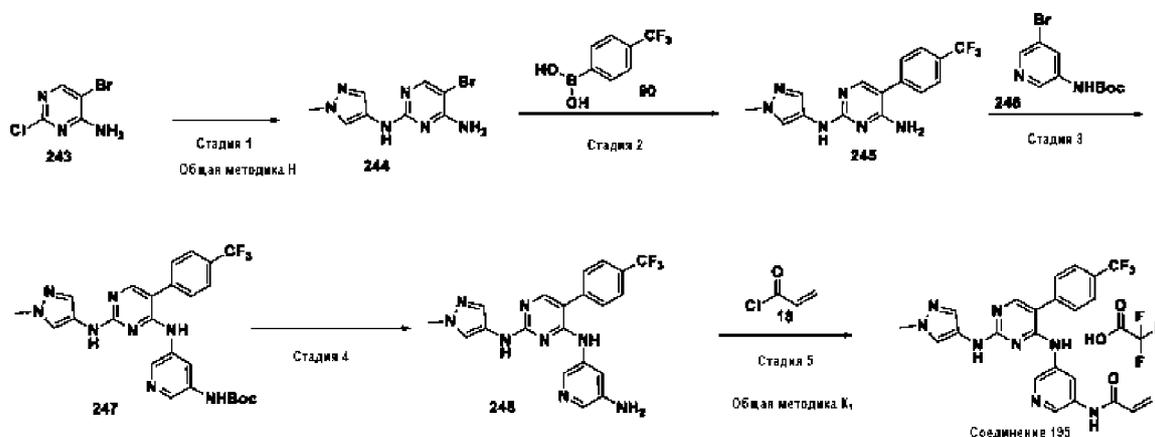
Стадия 3: Синтез 4-(3-аминофенокси)-N-(2-метоксифенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин (242):

[0450] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике I, с получением требуемого соединения (242) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 452,4

Стадия 4: Ситез N-(3-({2-[(2-метоксифенил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}окси)фенил)проп-2-енамида (соединение 193):

[0451] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K, с получением требуемого соединения (соединение 193) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,30 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,72 - 7,79 (м, 4H), 7,01 - 7,69 (м, 4H), 6,89 - 7,01 (м, 3H), 6,56 - 6,59 (м, 2H), 6,37 - 6,44 (м, 1H), 6,22 - 6,37 (м, 1H), 5,73 - 5,76 (м, 1H), 3,78 (с, 3 H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 507,2

Схема 54: Синтез N-(5-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)акриламида (соединение 195)



Стадия 1: Синтез 5-бром-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (244)

[0452] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого продукта (244) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 269,1.

Стадия 2: Синтез N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (245)

[0453] К перемешиваемому раствору 5-бром-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (244) (5 г, 18,6 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20,0 мл), воде (5,00 мл), этаноле (5,00 мл), добавляли [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (90) (4,23 г, 22,3 ммоль), гидрокарбонат натрия (3,12 г, 37,2 ммоль) и продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,65 г, 0,93 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с использованием очистителя combiflash и элюировали 70-80% этилацетата в гексане с получением требуемого продукта (245). ЖХ-МС [M+H]⁺ 335,1.

Стадия 3: Синтез трет-бутил (5-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)карбамата (247)

[0454] Перемешиваемый раствор N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (245) (0,6 г, 1,79 ммоль), трет-бутил N-(5-бромпиридин-3-ил)карбамата (246) (0,54 г, 1,97 ммоль) и карбоната цезия (1,17 г, 3,59 ммоль) в 1,4-диоксане (7,0 мл) продували азотом в течение 10 минут. Затем добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,026 г, 0,045 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (0,082 г, 0,089 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (40,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением трет-бутил N-[5-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-3-ил]карбамата (247) (0,71 г, выход: 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 527.

Стадия 4: Синтез N4-(5-аминопиридин-3-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (248)

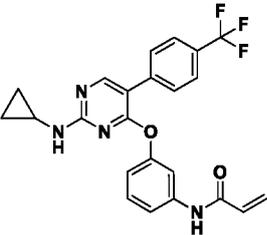
[0455] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[5-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-3-ил]карбамата (247) (0,4 г, 0,76 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл) при 0 °С, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением N4-(5-аминопиридин-3-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (248) (0,34 г, неочищенный) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+H]⁺ 427,2.

Стадия 5: Синтез N-(5-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)акриламида (соединение 195)

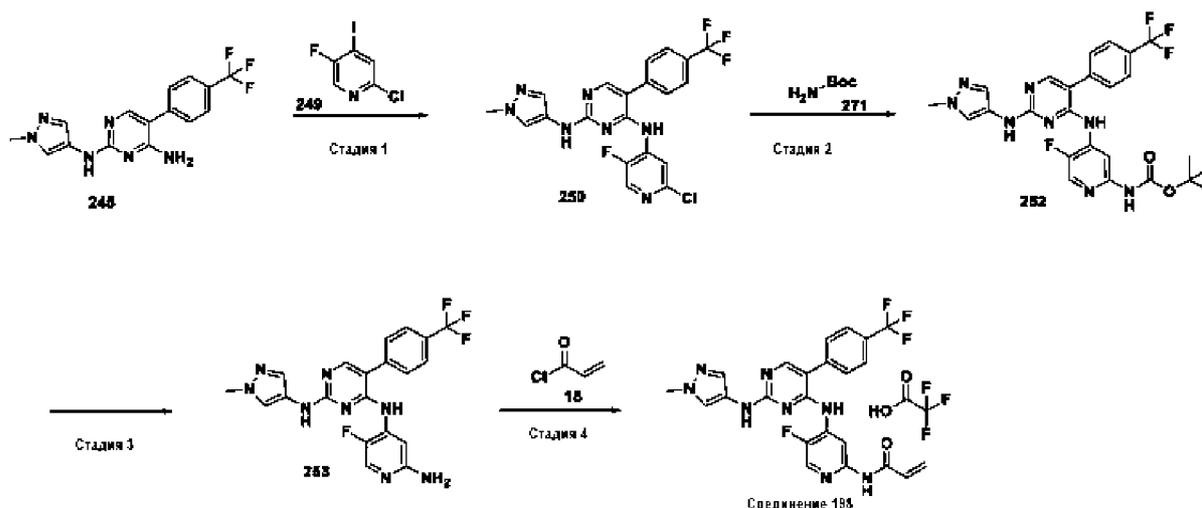
[0456] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К₁ с получением требуемого продукта (соединение 270) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,56 (с, 1H), 9,98 (уш.с, 1H), 9,54 (уш.с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,43 (с, 3H), 8,03 (уш.с, 1H), 7,74 - 7,86 (м, 4H), 7,31 - 7,40 (м, 3H), 6,40-6,47 (м, 1H), 6,28 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 5,82 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 481,3.

[0457] Таблица 13: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| 194 |  | К ₁ | 441,2 | δ 10,23 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,58 - 7,84 (м, 4H), 7,42 - 7,57 (м, 3H), 7,32 - 7,36 (м, 1H), 6,95 (уш.с, 1H), 6,36 - 6,43 (м, 1H), 6,23 (дд, J =17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,76 (дд, J =10,0, 1,6 Гц, 1H), 2,48 - 2,65 (м, 1H), 0,41 - 0,56 (м, 4H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 196 | | К | 481,2 | δ 11,16 (уш.с, 1H), 10,47 (уш.с, 1H), 9,75 (уш.с, 1H), 8,31 (уш.с, 3H), 8,99 - 7,91 (м, 1H), 7,87 - 7,86 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,56 - 7,55 (м, 1H), 7,37 - 7,35 (м, 1H), 6,51 - 6,36 (м, 2H), 5,96 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H) |
| 197 | | К | 481,5 | δ 10,2 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,78 - 8,00 (м, 9H), 7,49 (с, 1H), 7,22 - 6,97 (м, 1H), 6,59-6,52 (м, 1H), 6,32 - 6,27 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,7 (с, 3H). |

Схема 55: Синтез N-[5-фтор-4-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-2-ил]проп-2-енамид трифторуксусной кислоты(соединение 198)



Стадия 1: Синтез N4-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (250)

[0458] К перемешиваемому раствору N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-

(трифторметил)фенил]пиридин-2,4-диамина (265) (1,00 г, 2,99 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 2-хлор-5-фтор-4-йодпиридин (269) (0,77 г, 2,99 ммоль) и карбонат цезия (1,95 г, 5,98 ммоль), и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут. Затем добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,17 г, 0,299 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (0,274 г, 0,299 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов в герметичной пробирке. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием очистителя combiflash с 2% метанола в дихлорметане в качестве растворителя, с получением требуемого продукта (250) в виде не совсем белого твердого вещества (1,00 г, 67,03%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 464,1.

Стадия 2: Синтез трет-бутила N-[5-фтор-4-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-2-ил]карбамата (252)

[0459] К перемешиваемому раствору N4-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (270) (1,00 г, 2,16 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (271) (0,379 г, 3,23 ммоль), карбонат цезия (1,40 г, 4,31 ммоль) и дегазировали азотом в течение 10 минут. Затем добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,125 г, 0,216 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (0,197 г, 0,216 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов в герметичной пробирке. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием очистителя combiflash с 40% этилацетатом в гептане в качестве растворителя, с получением требуемого продукта (252) в виде твердого вещества (0,55 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 545,2.

Стадия 3: трет-бутил N-[5-фтор-4-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-2-ил]карбамат (253)

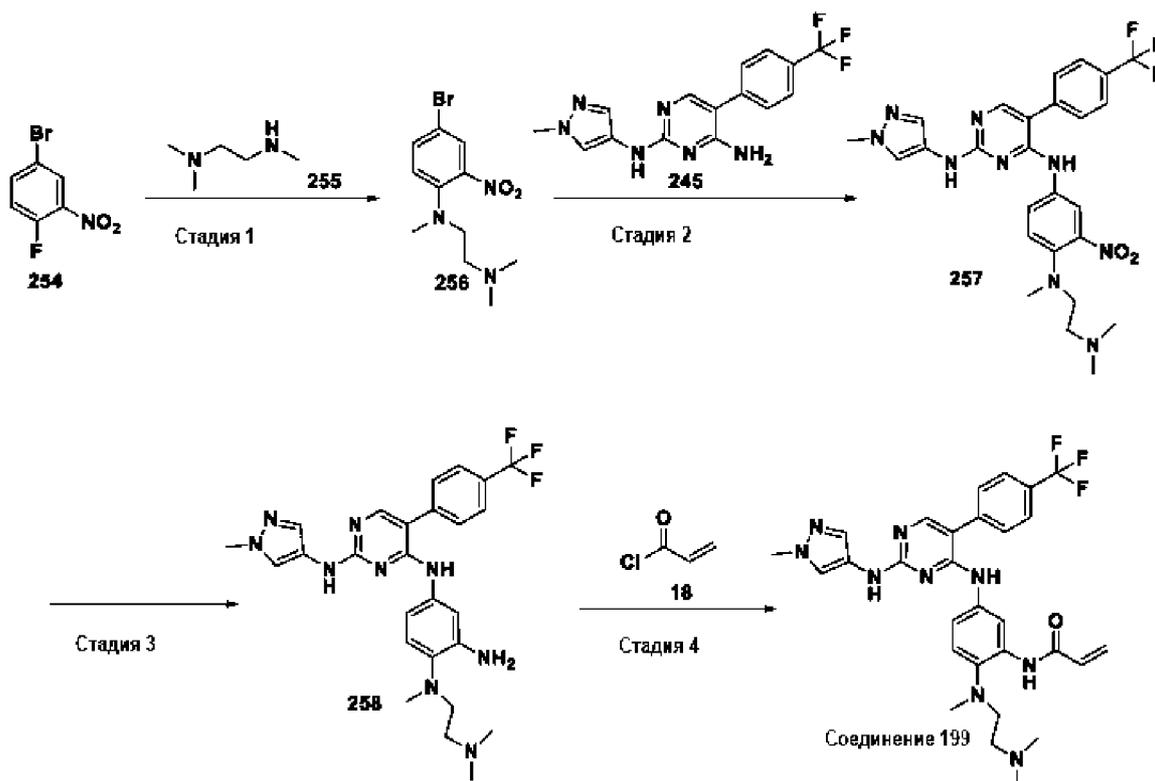
[0460] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[5-фтор-4-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-2-ил]карбамата (272) (0,55 г, 1,01 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°С добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром и пентаном с получением требуемого продукта (253) в виде коричневого твердого вещества (0,3 г,

неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 445,2.

Стадия 4: Синтез N-[5-фтор-4-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пиридин-2-ил]проп-2-енамид трифторуксусной кислоты (соединение 198)

[0461] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К, с получением требуемого продукта (соединение 198) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,77 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,35 - 8,28 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,83 - 7,74 (м, 2H), 7,72 - 7,57 (м, 2H), 7,30 - 6,98 (м, 3H), 6,62 - 6,55 (м, 1H), 6,29 - 6,25 (м, 1H), 5,78 - 5,77 (м, 1H), 3,65 (с, 3H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 499,2.

Схема 56: Синтез N-(2-{{2-(диметиламино)этил}(метил)амино}-5-{{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил)проп-2-енамида (соединение 274).



Стадия 1: Синтез 4-бром-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метил-2-нитроанилина (256)

[0462] К перемешиваемому раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (274) (1,50 г, 6,82 ммоль) в ацетонитриле (15,00 мл) добавляли карбонат калия (1,88 г, 13,6 ммоль) и [2-(диметиламино)этил](метил)амин (275) (0,69 г, 6,82 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 16 часов при 90 °С в герметичной пробирке. Ход реакции

контролировали с помощью ТСХ & ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (256) в виде желтой жидкости (1,8 г, 87,37%).

Стадия 2: Синтез N4-(4-{[2-(диметиламино)этил](метил)амино}-3-нитрофенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (257)

[0463] К перемешиваемому раствору N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (265) (0,6 г, 1,79 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 4-бром-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метил-2-нитроанилин (276) (0,65 г, 2,15 ммоль) и карбонат цезия (1,17 г, 3,59 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут, затем добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,104 г, 0,18 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,164 г, 0,18 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали, используя очиститель combiflash с 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением требуемого продукта (257) в виде оранжевого твердого вещества (0,65 г, 65,19%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 556,4.

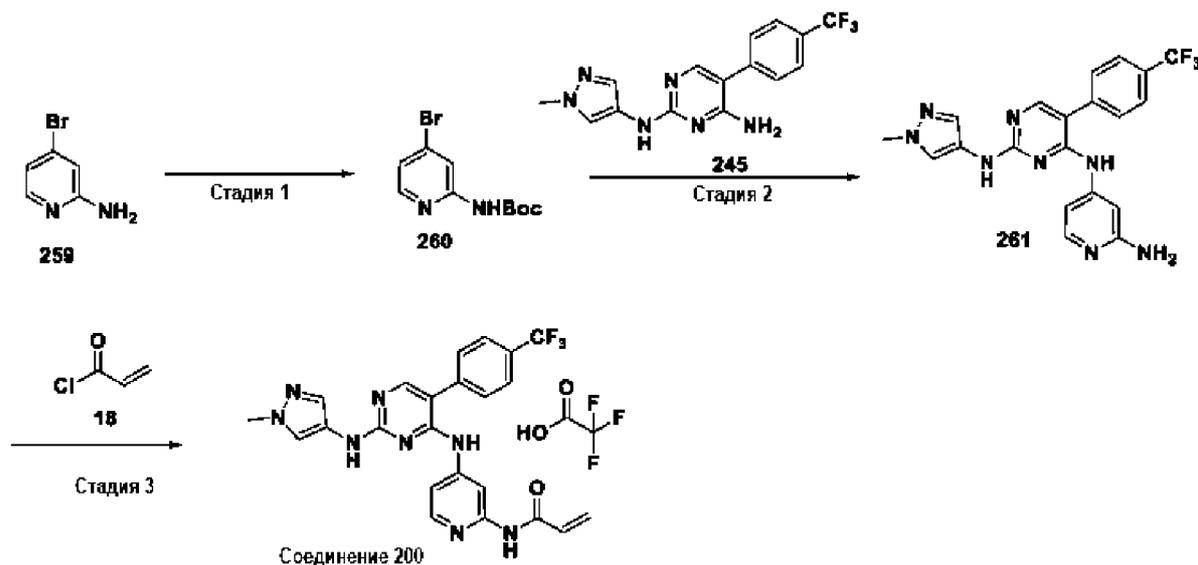
Стадия 3: Синтез N1-[2-(диметиламино)этил]-N1-метил-N4-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}бензол-1,2,4-триамина (258)

[0464] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L1, с получением требуемого продукта (258) в виде коричневого твердого вещества (0,41 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 526,3.

Стадия 4: Синтез N-(2-{[2-(диметиламино)этил](метил)амино}-5-({2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил)проп-2-енамида (соединение 199)

[0465] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K, с получением требуемого продукта (соединение 199) в виде белого твердого вещества (0,034 г, 12,33%). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,21 (с, 1Н), 9,19 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,75 - 7,73 (м, 2Н), 7,67 - 7,65 (м, 2Н), 7,35 - 7,21 (м, 4Н), 6,39 - 6,32 (м, 1Н), 6,21 - 6,16 (м, 1Н), 5,75 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 3,61 (с, 3Н), 2,80 - 2,77 (м, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,34 - 2,26 (м, 2Н), 2,17 (с, 6Н); ЖХ-МС [M-H]⁻ 578,2.

Схема 57: Синтез N-(4-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)акриламида (соединение 200)



Стадия 1: Синтез трет-бутил N-(4-бромпиридин-2-ил)карбамата (260):

[0466] К перемешиваемому раствору 4-бромпиридин-2-амина (279) (2,00 г, 11,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20,0 мл) добавляли триэтиламин (2,42 мл, 17,3 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (0,14 г, 1,16 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,21 мл, 14,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 часов. После исчерпания исходного материала (по данным контроля ТСХ) добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией и элюировали 30% этилацетата в гексане с получением трет-бутил N-(4-бромпиридин-2-ил)карбамата (280) (2,50 г, 9,15 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 216,8 (масса карбаминовой кислоты)

Стадия 2: Синтез N4-(2-аминопиридин-4-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (261):

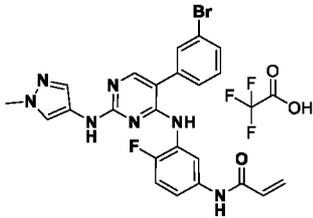
[0467] К перемешиваемому раствору N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (245) (0,5 г, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли трет-бутил N-(4-бромпиридин-2-ил)карбамат (260) (0,61 г, 2,24 ммоль), карбонат цезия (1,22 г, 3,74 ммоль), и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Затем добавляли гас-BINAP (0,186 г, 0,299 ммоль) и ацетат палладия (0,033 г, 0,150

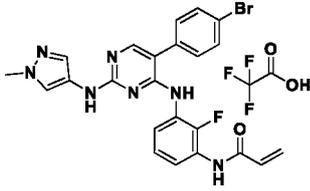
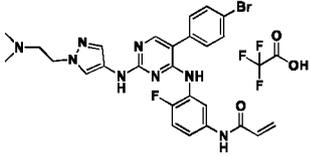
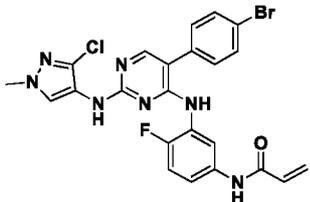
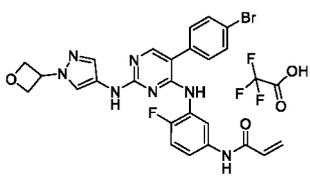
ммоль), и реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash, используя 10% метанол в дихлорметане в качестве элюента, с получением N4-(2-аминопиридин-4-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (261) (0,2 г, 0,469 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 427,1

Стадия 3: Синтез N-(4-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)акриламида (Соединение 200)

[0468] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К, с получением требуемого продукта (соединение 200) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,11 (уш.с, 2H), 9,60 (уш.с, 2H), 8,22 - 8,16 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (уш.с, 2H), 7,20 - 6,90 (м, 1H), 6,57 - 6,53 (м, 1H), 6,50 - 6,34 (м, 1H), 5,86 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 481,2

[0469] Таблица 14: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| 201 |  | К | 508,1 | δ 10,27 (с, 1H), 9,77 (уш.с, 1H), 9,15 (уш.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64 - 7,62 (м, 2H), 7,53 - 7,44 (м, 3H), 7,34 - 7,08 (м, 3H), 6,45 - 6,41 (м, 1H), 6,23 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| 202 |  | К ₂ | 508,0 | δ 10,01 (с, 1H), 8,06 (уш.с, 1H), 7,94 - 7,88 (уш.с, 2H), 7,73 - 7,70 (м, 3H), 7,50 - 7,46 (м, 2H), 7,24 (уш.с, 3H), 7,08 - 6,95 (м, 2H), 6,67 - 6,60 (м, 1H), 6,31 - 6,26 (м, 1H), 5,80 - 5,77 (м, 1H), 3,65 (с, 3H). |
| 203 |  | К ₂ | 565,2 | δ 10,23 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 8,95 (уш.с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,67 - 7,65 (м, 5H), 7,45 - 7,32 (м, 5H), 6,42 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,75 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,21 (уш.с, 2H), 3,47 - 3,41 (м, 2H), 2,75 (с, 6H). |
| 204 |  | К | 542,0 | δ 10,15 (с, 1H), 8,35 (уш.с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 - 7,51 (м, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 - 7,22 (м, 2H), 6,42 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,20 (м, 1H), 5,75 - 5,72 (м, 1H), 3,56 (с, 3H). |
| 205 |  | К ₂ | 550,0 | δ 10,26 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 7,33 - 6,90 (м, 3H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,77 (дд, J = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,16 (уш.с, 1H), 4,82 - 4,73 (м, 4H) |

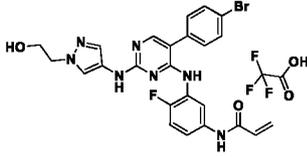
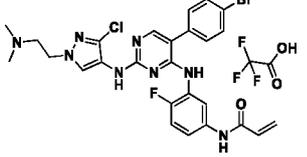
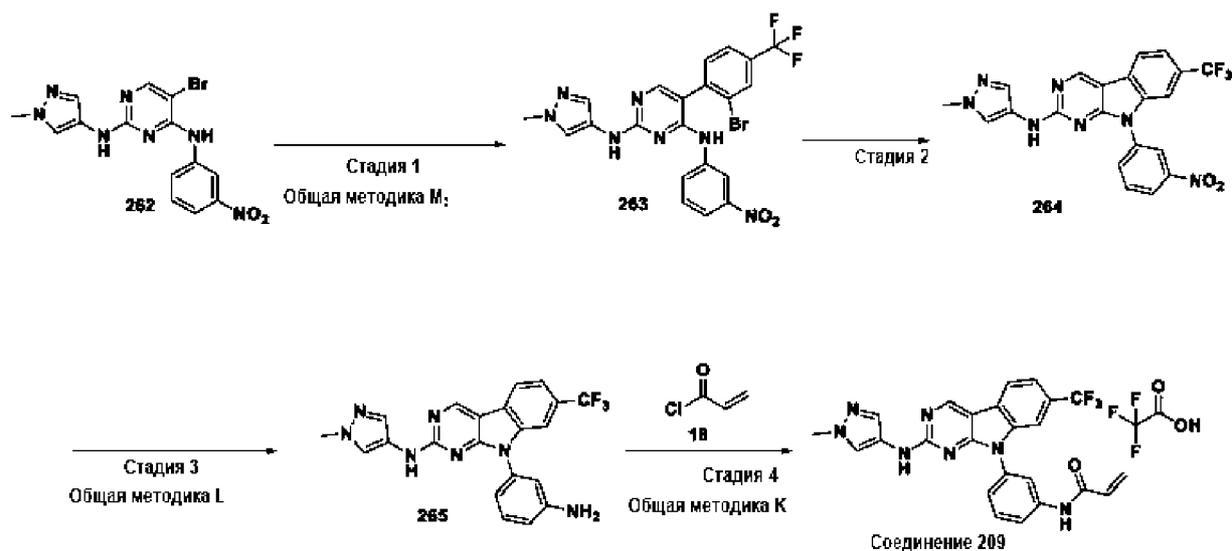
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|---|----------------|--------------------------|--|
| 206 |  | К ₂ | 538,0 | δ 10,17 (с, 1H), 9,72 (уш.с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 7,85 - 7,76 (м, 2H), 7,64 - 7,62 (м, 2H), 7,46 (уш.с, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,25 - 6,93 (м, 5H), 6,37 - 6,30 (м, 1H), 6,19 - 6,15 (м, 1H), 5,70 - 5,67 (м, 1H), 3,80 (уш.с, 1H), 3,51 (уш.с, 3H) |
| 207 |  | К ₂ | 508,1 | δ 10,35 (с, 1H), 9,88 (уш.с, 1H), 9,32 (уш.с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 2H), 7,49 - 7,41 (м, 4H), 7,15 (уш.с, 1H), 6,45 - 6,39 (м, 1H), 6,29 - 6,25 (м, 1H), 5,81 - 5,78 (м, 1H), 3,66 (уш.с, 3H слитый с пиком с ДМСO). |
| 208 |  | К ₂ | 597,1 [M-H] ⁺ | δ 10,20 (с, 1H), 9,72 (уш.с, 2H), 7,93 (уш.с, 1H), 7,67 - 7,65 (м, 3H), 7,54 (уш.с, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 - 7,28 (м, 1H), 7,19 - 7,06 (м, 2H), 6,42 - 6,35 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,76 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,24 (уш.с, 4H), 2,78 (с, 6H). |

Схема 58: Ситез N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-9-ил)фенил)акриламида (соединение 209)



Стадия 1: Синтез 5-[2-бром-4-(трифторметил)фенил]-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-(3-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (263):

[0470] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике М3**, с получением требуемого продукта (263) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 534,2

Стадия 2: 1-метил-N-[9-(3-нитрофенил)-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-2-ил]-1H-пиразол-4-амин (264):

[0471] К перемешиваемому раствору 5-[2-бром-4-(трифторметил)фенил]-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N4-(3-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (301) (0,4 г, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (0,73 г, 2,25 ммоль) и продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) (0,06 г, 0,07 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,04 г, 0,07 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *при пониженном давлении*. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 70% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением 1-метил-N-[9-(3-нитрофенил)-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-b]индол-2-ил]-1H-пиразол-4-амина (264) в виде желтого твердого вещества (0,1 г, 29%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 454,1

Стадия 3: Синтез 1-метил-N-[9-(3-нитрофенил)-7-(трифторметил)-9H-пиримидо[4,5-

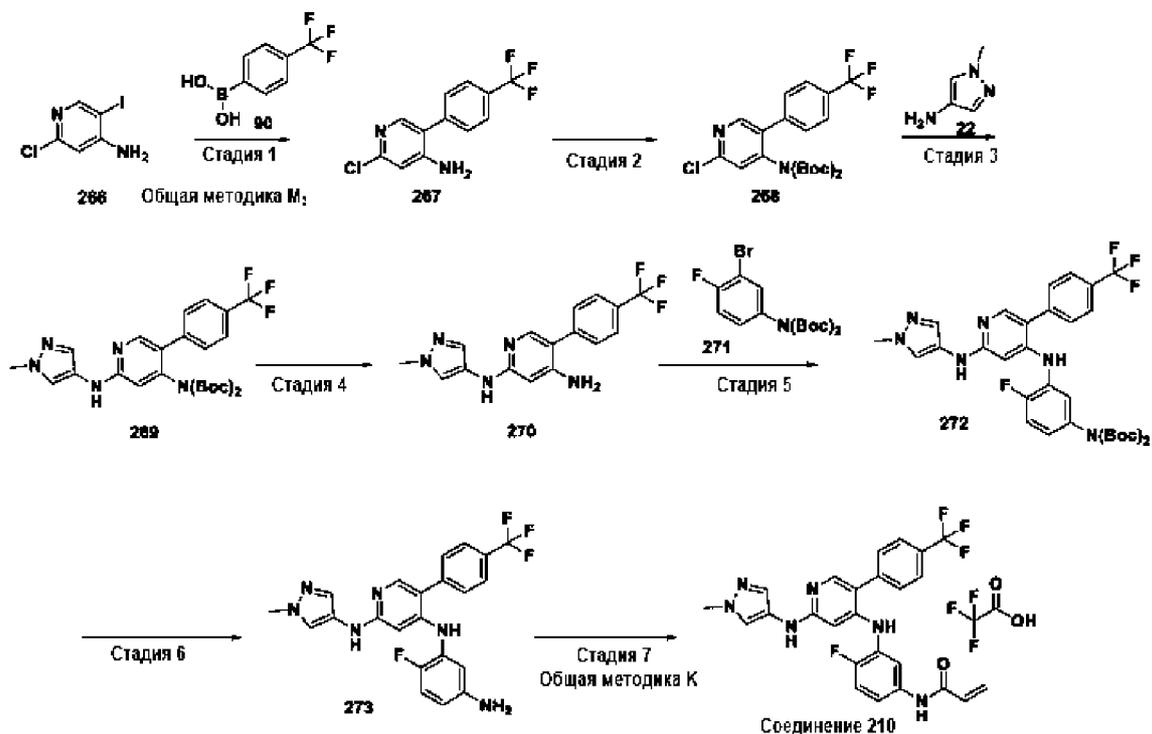
в]индол-2-ил]-1Н-пиразол-4-амин (265):

[0472] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого продукта (265) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 423,9

Стадия 4: Синтез: 1-метил-N-[9-(3-нитрофенил)-7-(трифторметил)-9Н-пиримидо[4,5-в]индол-2-ил]-1Н-пиразол-4-амин (соединение 209):

[0473] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, с получением требуемого продукта (соединение 209) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,51 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,34 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 7,88 - 7,83 (м, 2H), 7,69 - 7,54 (м, 4H), 7,45 (с, 2H), 6,52 - 6,46 (м, 1H), 6,32 - 6,27 (м, 1H), 5,82 - 5,79 (м, 1H), 3,69 (с, 3H); ЖХ-МС $[M+H]^+$ 478,2

Схема 59: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиридин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 308)



Стадия 1: Синтез 2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин (267):

[0474] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике M₃**, с получением требуемого продукта (267) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 272,8

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-{2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}карбамата (268):

[0475] К раствору 2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амина (267) (2,00 г, 7,34 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,978 г, 4,48 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (0,896 г, 7,34 ммоль), триэтиламин (2,84 мл, 20,3 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 8 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 35 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 15 мл), рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 7% этилацета в гексане с получением трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-{2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}карбамата (268) (1,40 г, 72%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 473,1.

Стадия 3: Синтез трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}карбамата (269)

[0476] Раствор трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-{2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}карбамата (268) (1,50 г, 3,17 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амина (22) (0,308 г, 3,17 ммоль), карбонат цезия (3,10 г, 9,52 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,091 г, 0,159 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) продували аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли ацетат палладия (II) (0,071 г, 0,317 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 106°С в течение 12 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}карбамата (269) (1,25 г, 2,34 ммоль). ЖХ-МС [M-H]⁻ 534,2

Стадия 4: Синтез N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2,4-диамина (270):

[0477] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(трет-бутокси)карбонил]-N-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}карбамата (269)

(1,25 г, 2,34 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл), добавляли соляную кислоту в диоксане (5,00 мл, 144 ммоль, 4 н.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток промывали эфиром и сушили с получением N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2,4-диамина (270) (0,8 г, 1,66 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 334,1

Стадия 5: Синтез трет-бутил N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}амино)фенил]карбамата (272):

[0478] К перемешиваемому раствору N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2,4-диамина (270) (0,5 г, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл), добавляли трет-бутил N-(3-бром-4-фторфенил)-N-[(трет-бутоксикарбонил)карбамат (271) (0,585 г, 1,50 ммоль), карбонат цезия (0,977 г, 3,00 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,021 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,068 г, 0,075 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 12 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и элюировали 10% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}амино)фенил]карбамата (272) (0,350 г, 0,545 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 443,3

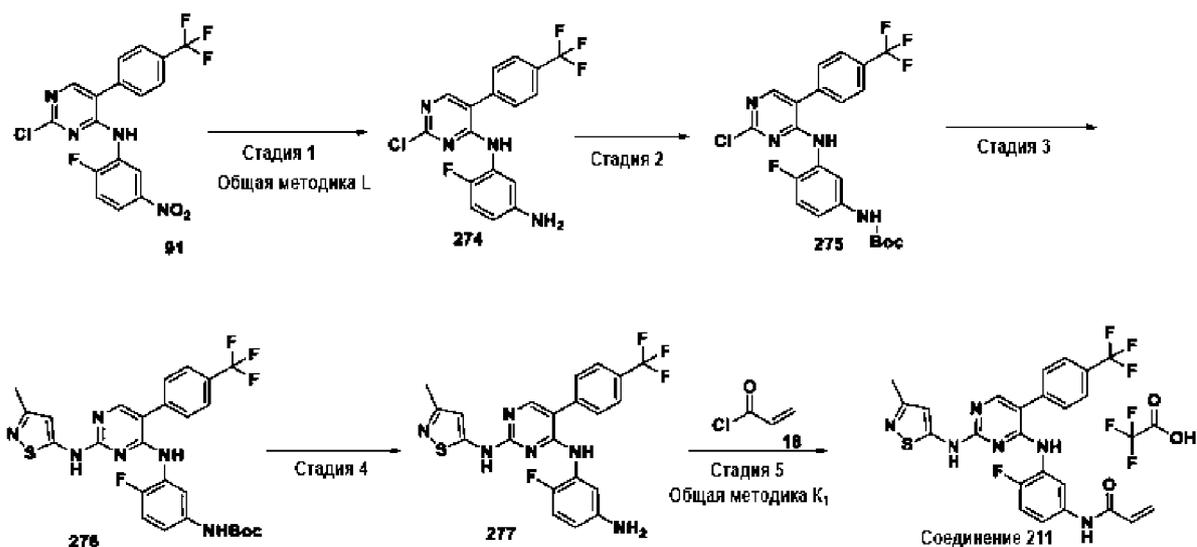
Стадия 6: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2,4-диамина (273)

[0479] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}амино)фенил]карбамата (310) (0,3 г, 0,467 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,00 мл, 39,2 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После исчерпания исходного материала реакционную массу

концентрировали при пониженном давлении и промывали с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-2,4-диамина (273) (0,15 г, 0,237 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 443,2

Стадия 7: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиридин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 210) [0480] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К, с получением требуемого продукта (соединение 210) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,4 (уш.с, 1H), 10,29 (уш.с, 1H), 9,34 (уш.с, 1H), 8,65 (уш.с, 1H), 7,86-7,84 (м, 4H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (уш.с, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 6,42-6,36 (м, 1H), 6,26-6,22 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,77 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 497,3.

Схема 60: Ситез N-(4-фтор-3-((2-((3-метилизотиазол-5-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 211)



Стадия 1: Синтез N1-{2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}-6-фторбензол-1,3-диамина (274)

[0481] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого продукта (274) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 383,0

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-[3-({2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-4-фторфенил]карбамата (275)

[0482] К перемешиваемому раствору N1-{2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-

ил}-6-фторбензол-1,3-диамина (274) (1,50 г, 3,92 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,25 мл, 9,80 ммоль), гидрокарбонат натрия (1,65 г, 19,6 ммоль) в воде (10,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[3-(2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]-4-фторфенил]карбамата (275) (1,50 г, 2,70 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁻ 482,8

Стадия 3: Синтез трет-бутил N-[4-фтор-3-(2-[(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]фенил]карбамата (276):

[0483] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[3-(2-хлор-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]-4-фторфенил]карбамата (275) (0,5 г, 1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) добавляли 3-метил-1,2-тиазол-5-амина гидрохлорид (0,118 г, 1,04 ммоль), карбонат цезия (0,675 г, 2,07 ммоль), и реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,094 г, 0,104 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,059 г, 0,104 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 105 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[4-фтор-3-(2-[(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]фенил]карбамата (276) (0,7 г, 0,937 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 560,9

Стадия 4: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (277):

[0484] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[4-фтор-3-(2-[(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]фенил]карбамата (276) (0,68 г, 1,21 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл), добавляли соляную кислоту в диоксане (6,00 мл, 173 ммоль, 4 н.) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали пентаном и сушили с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (278) (0,5 г, 0,76 ммоль). ЖХ-МС [M+H]⁺ 461,1

Стадия 5: Синтез N-[4-фтор-3-(2-[(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамид (соединение 211)

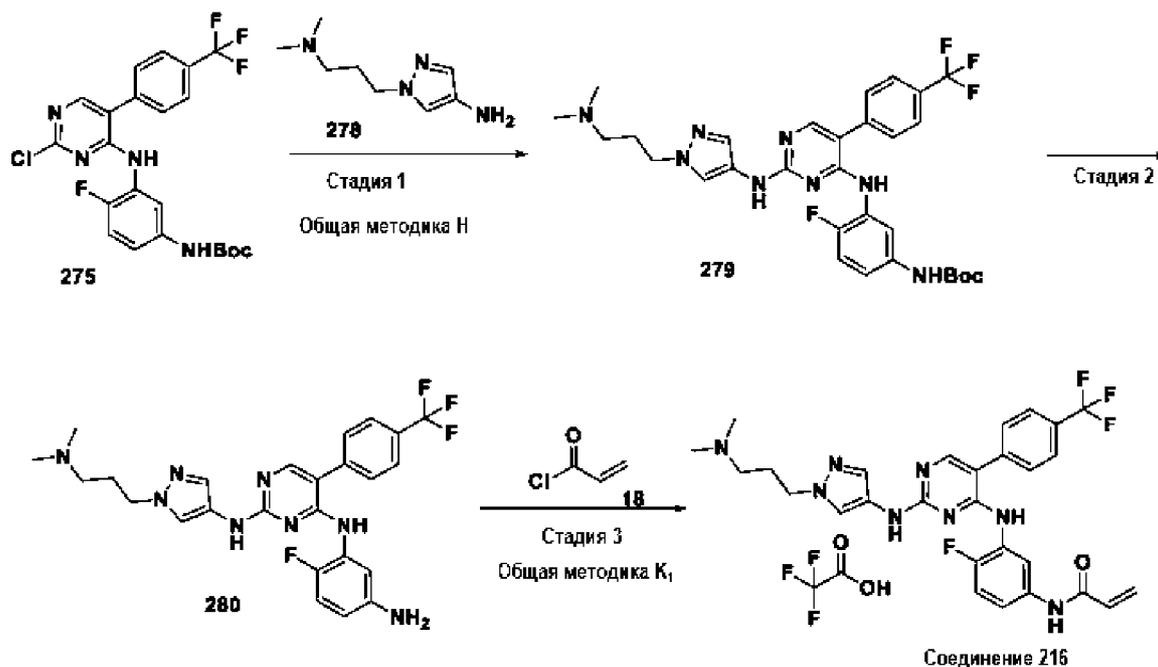
[0485] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением требуемого продукта (**соединение 211**) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,04 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 7,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,52 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,55 (уш.с, 1H), 6,45-6,38 (м, 1H), 6,24 (дд, $J = 14,0$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 515,1.

[0486] **Таблица 15:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$ | ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|-----------|----------------|-----------------------------|--|
| 212 | | К ₁ | 515,2 | δ 10,60 (уш.с, 1H), 10,23 (с, 1H), 9,07 (уш.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 - 7,76 (м, 6H), 7,59 - 7,57 (м, 1H), 7,32 (т, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,44 - 6,38 (м, 1H), 6,25 (дд, $J = 16,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,76 (дд, $J = 12,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H) |
| 213 | | К ₁ | 515,1 | δ 13,2 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90 - 7,80 (м, 6H), 7,54 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,44 - 6,23 (м, 3H), 5,74 (дд, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 214 | | К ₁ | 498,2 | δ 10,24 - 10,10 (м, 2H), 9,03 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,85 - 7,71 (м, 5H), 7,52 - 7,50 (м, 1H), 7,30 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 6,30 (уш.с, 2H), 6,42 - 6,35 (м, 1H), 6,23 (дд, J = 17,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,75 (дд, J = 10,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H). |
| 215 | | К ₁ | 501,1 | δ 13,1 (уш.с, 1H), 11,2 (уш.с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,30 (уш.с, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,76 - 7,88 (м, 4H), 7,52 - 7,54 (м, 1H), 7,25 - 7,41 (м, 2H), 6,86 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,35 - 6,42 (м, 1H), 6,21 - 6,25 (м, 1H), 5,73 - 5,76 (м, 1H) |

Схема 61: Ситез N-(3-((2-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламид (Соединение 216):



Стадия 1: Синтез трет-бутил N-(3-{2-({1-[3-(диметиламино)пропил]-1H-пиразол-4-ил}амино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-4-фторфенил)карбамата (279):

[0487] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике Н, с получением требуемого продукта (279) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 615,4

Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-{1-[3-(диметиламино)пропил] 1H-пиразол-4-ил}-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (280):

[0488] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(3-{2-({1-[3-(диметиламино)пропил]-1H-пиразол-4-ил}амино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-4-фторфенил)карбамата (279) (0,5 г, 0,8 ммоль) в дихлорметане (15,0 мл), добавляли соляную кислоту в диоксане (2,00 мл, 4 н.) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали эфиром и сушили с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-{1-[3-(диметиламино)пропил]-1H-пиразол-4-ил}-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (280) (0,4 г, 95%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 515,5

Стадия 3: Синтез N-(3-{2-({1-[3-(диметиламино)пропил]-1H-пиразол-4-ил}амино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-4-фторфенил)проп-2-енамида

(соединение 216):

[0489] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К₁** с получением требуемого продукта (**соединение 216**) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 - 7,91 (м, 1H), 7,85- 7,83 (м, 1H), 7,74 - 7,32 (м, 2H), 7,66 (уш.с, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,36 - 7,10 (м, 4H), 6,43 - 6,37 (м, 1H), 6,26 - 6,31 (м, 1H), 5,76 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,73-2,65 (м, 6H), 1,95 (с, 2H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 567,2.

[0490] **Таблица 16:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 217 | | К ₁ | 514,2 | δ 10,20 (с, 1H), 9,77 (уш.с, 1H), 8,85 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 - 7,78 (м, 2H), 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 - 7,49 (м, 3H), 7,26-7,21 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,42 - 6,35 (м, 1H), 6,22 (дд, J = 16,8 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 10,0 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H). |
| 218 | | К ₁ | 549,2 [M-H] | 10,22 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H) 8,80 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 5H), 7,68 - 7,65 (м, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 2H), 7,31 - 7,15 (м, 2H), 7,01 - 6,97 (м, 1H), 6,44 - 6,22 (м, 1H), 6,27 - 5,78 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,63 (с, 6H) |
| 219 | | К ₂ | 542,2 | δ 10,28 (с, 1H), 9,99 (уш.с, 1H), 9,31 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,36 - 6,42 (м, 1H), 6,23 (дд, J = 19,2 |

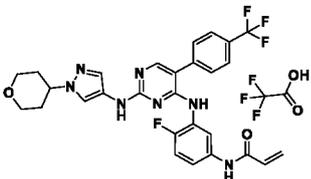
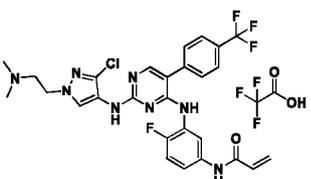
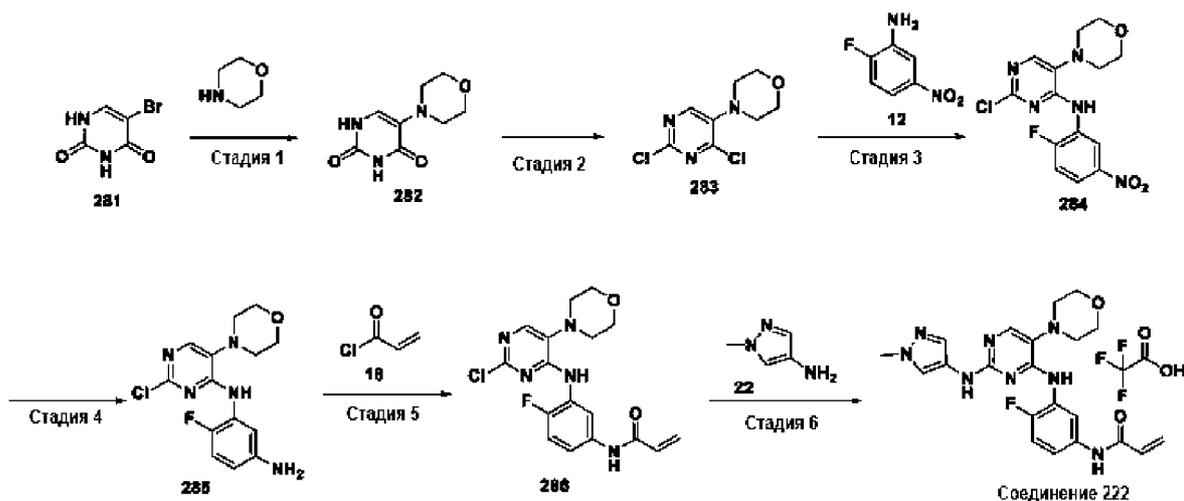
| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|---|
| | | | | Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (дд, <i>J</i> = 11,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,12 (с, 3H). |
| 220 |  | К ₂ | 568,5 | δ 10,30 (с, 1H), 9,85 (уш.с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H), 7,76 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 - 7,33 (м, 1H), 7,29 - 7,22 (м, 3H), 6,45 - 6,39 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,93 - 3,90 (м, 3H), 3,45 - 3,39 (м, 2H), 1,69 (уш.с, 4H). |
| 221 |  | К | 589,2 | δ 10,22 (с, 1H), 9,39 (уш.с, 1H), 8,91 (уш.с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,92 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,59 - 7,32 (м, 2H), 7,28 - 6,90 (м, 2H), 6,43 - 6,38 (м, 1H), 6,26 - 6,21 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,79 (с, 6H). |

Схема 62: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-морфолинопириимидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 222)



Стадия 1: Синтез 5-морфолинопириимидин-2,4(1H,3H)-диона (282):

[0491] В герметичную пробирку загружали 5-бромпириимидин-2,4(1H,3H)-дион (281) (25,0 г, 131 ммоль) и морфолин (50 мл) в атмосфере азота и полученную реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 30 минут. Реакцию контролировали с помощью ТСХ, после завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 5-морфолинопириимидин-2,4(1H,3H)-диона 3 в виде не совсем белого твердого вещества (282) (25,0 г, выход: 96,86%), ЖХ-МС $[M+H]^+$ 197,97.

Стадия 2: Синтез 4-(2,4-дихлорпириимидин-5-ил)морфолина (283):

[0492] К перемешиваемому раствору 5-морфолинопириимидин-2,4(1H,3H)-диона (282) (25,0 г, 131 ммоль) в $POCl_3$ (175 мл) в атмосфере азота. К реакционной смеси по каплям добавляли безводный диметилформаид (5,0 мл). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 110 °С в течение 36 часов. Полученную реакционную смесь контролировали с помощью ТСХ, после завершения реакции $POCl_3$ упаривали при пониженном давлении, затем добавляли ледяную воду и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2,4-дихлорпириимидин-5-ил)морфолина (283) в виде коричневого липкого твердого вещества (10,0 г, выход: 33,68%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 8,52 (с, 1H), 3,71-3,74 (м, 4H), 3,10-3,20 (м, 4H).

Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-морфолинопириимидин-4-амин (284):

[0493] К охлажденному льдом раствору 2-фтор-5-нитроанилина (12) (1,60 г, 10,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (9,00 мл) и метансульфинилметане (1,00 мл) добавляли гидрид натрия (0,92 г, 38,4 ммоль), с последующим порционным добавлением 4-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)морфолина (283) (3,00 г, 12,8 ммоль) и перемешиванием при 0 °С в течение 15 мин. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную массу разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 10% этилацет в гексане, требуемые фракции концентрировали досуха с получением 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-морфолинопиримидин-4-амин (284) (0,6 г, выход: 10,34%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 353,98

Стадия 4: Синтез N1-(2-хлор-5-морфолинопиримидин-4-ил)-6-фторбензол-1,3-диамина (285):

[0494] К раствору 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-амин (284) (0,60 г, 1,70 ммоль) в этаноле (5,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляли железо (0,947 г, 17,0 ммоль) и хлорид аммония (0,90 г, 17,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 7 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (3x150 мл). Фильтрат промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 5% метанол в дихлорметане, требуемые фракции концентрировали досуха с получением N1-[2-хлор-5-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-6-фторбензол-1,3-диамина (285) (0,5 г, выход: 62,3%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 324,04

Стадия 5: Синтез N-(3-((2-хлор-5-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (286):

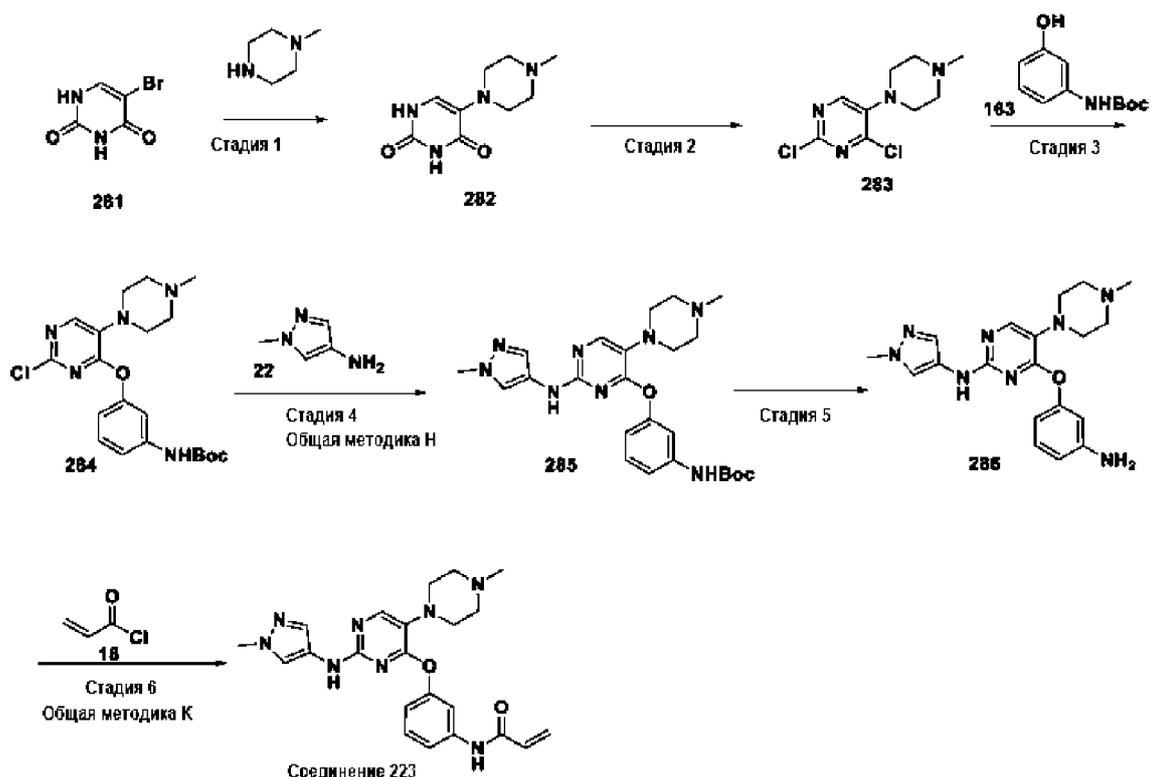
[0495] К раствору N1-[2-хлор-5-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-6-фторбензол-1,3-диамина (285) (0,50 г, 1,54 ммоль), триэтиламина (1,12 мл, 7,72 ммоль) в дихлорметане (7,00 мл) и тетрагидрофуране (7,00 мл) при -78°С добавляли проп-2-еноилхлорид (18) (0,168 г, 1,85 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (25 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(3-((2-хлор-5-

морфолинопиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (286) в виде не совсем белого твердого вещества ЖХ-МС [М-Н]⁻ 376,00

Стадия 6: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-морфолинопиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 222):

[0496] К перемешиваемому раствору N-(3-((2-хлор-5-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (286) (0,3 г, 0,79 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (22) (0,092 г, 0,95 ммоль) в бутан-2-оле (5,00 мл) добавляли карбонат калия (0,546 г, 3,95 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 20 минут, добавляли дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (0,046 г, 0,079 ммоль) и трис(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (0,072 г, 0,079 ммоль) и перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-морфолинопиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 320) (52 мг, выход: 11,84%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,11 (с, 1Н), 9,60-9,80 (м, 2Н), 8,20 (д, *J* = 5,2 Гц, 1Н), 7,78 (уш.с, 1Н), 7,32-7,50 (м, 4Н), 6,62-6,69 (м, 2Н), 6,24-6,28 (м, 1Н), 5,80 (д, *J* = 10,0 Гц, 1Н), 3,79-3,83 (м, 4Н), 3,67 (уш.с, 3Н) и 2,86-2,88 (м, 4Н). ЖХ-МС: [М+Н]⁺ 439,03

Схема 63: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 223)



Стадия 1: Синтез 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (282):

[0497] 1-метилпиперазин (11,7 мл, 105 ммоль) нагревали до 100°C и добавляли 5-бром-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион (281) (5,00 г, 26,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли метанол (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Твердые вещества отфильтровывали, промывали метанолом (50 мл), эфиром (50 мл) и сушили с получением требуемого продукта (326) в виде не совсем белого твердого вещества (5,0 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 211,1

Стадия 2: Синтез 2,4-дихлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина (283)

[0498] Перемешиваемый раствор 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (282) (3,00 г, 14,3 ммоль) в фосфорилтрихлориде (20,0 мл) нагревали при 100 °С в течение 15 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и упаривали. Остаток разбавляли холодной водой (20 мл), подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением требуемого продукта (283) в виде не совсем белого твердого вещества (1 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 246,8

Стадия 3: Синтез трет-бутил (3-((2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-

ил)окси)фенил)карбамата (284)

[0499] К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидина (283) (0,91 г, 3,68 ммоль) и трет-бутил-N-(3-гидроксифенил)карбамата (163) (0,85 г, 4,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли карбонат калия (1,53 г, 11,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением требуемого продукта (284) в виде не совсем белого твердого вещества (1 г, 64%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 420,3

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)карбамата (285)

[0500] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением трет-бутил (3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)карбамата (285) (0,42 г, выход: 74%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 481,3

Стадия 5: Синтез 4-(3-аминофенокси)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-амин (286)

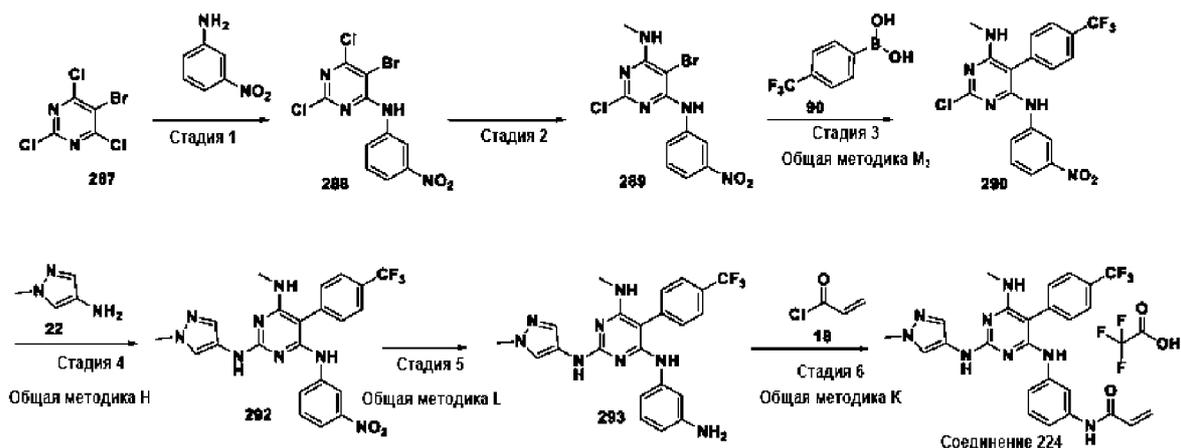
[0501] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил}окси)фенил]карбамата (285) (0,425 г, 0,884 ммоль) в дихлорметане (5,00 мл), добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (2,00 мл, 4 н.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали досуха. Остаток промывали эфиром и сушили с получением требуемого продукта (330) в виде не совсем белого твердого вещества (0,45 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 380,9

Стадия 6: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 223)

[0502] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К**, с получением N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)акриламида (соединение 223) (110 мг; выход: 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц,

ДМСО d₆): δ 10,32 (с, 1H), 9,14 (уш.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,63 - 7,45 (м, 2H), 7,49 - 7,45 (м, 1H), 7,13 (уш.с, 1H), 6,98 - 6,96 (м, 2H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,79 - 5,76 (м, 1H), 3,55 (уш.с, 3H), 3,07 (уш.с, 4H), 2,55 (уш.с, 4H), 2,27 (уш.с, 3H); ЖХ-МС: [M+H]⁺ 435,3

Схема 64: Синтез N-(3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-6-(метиламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 224)



Стадия 1: Синтез 5-бром-2,6-дихлор-N-(3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (288):

[0503] К перемешиваемому раствору 5-бром-2,4,6-трихлорпиримидина (287) (3,00 г, 11,4 ммоль) в пропан-2-оле (30,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,82 мл, 34,3 ммоль), 3-нитроанилин (1,26 г, 9,15 ммоль) при комнатной температуре и реакционная смесь выдерживали при 100 °С в течение 15 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-бром-2,6-дихлор-N-(3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (288) (2,50 г, 60%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 362,9

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-хлор-N4-метил-N6-(3-нитрофенил)пиримидин-4,6-диамина (289):

[0504] К суспензии 5-бром-2,6-дихлор-N-(3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (288) (2,50 г, 6,87 ммоль) в метаноле (50,00 мл) добавляли метанамин (17,2 мл, 34,3 ммоль) по каплям при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-хлор-N4-метил-N6-(3-нитрофенил)пиримидин-4,6-диамина (289) (1,3 г, 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 358,0

Стадия 3: Синтез 2-хлор-N4-метил-N6-(3-нитрофенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина (290):

[0505] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике M₂**, с получением 2-хлор-N4-метил-N6-(3-нитрофенил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина (290) (0,35 г, выход: 30%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 423,8

Стадия 4: Синтез N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N6-(3-нитрофенил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4,6-триамина (292)

[0506] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике H**, с получением N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N6-(3-нитрофенил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4,6-триамина (292). ЖХ-МС [M+H]⁺ 485,5

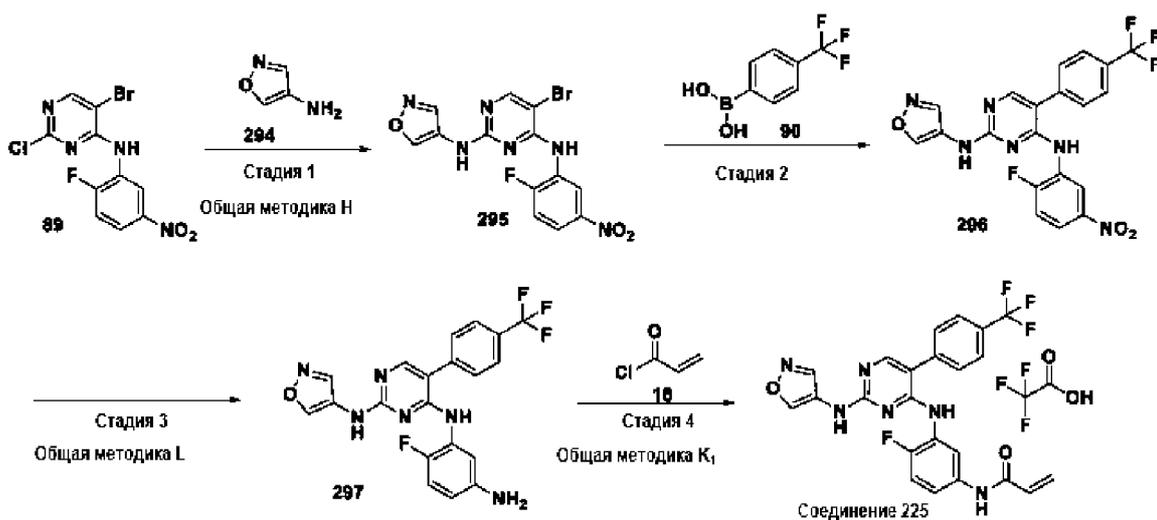
Стадия 5: Синтез N4-(3-аминофенил)-N6-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4,6-триамина (293):

[0507] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике L**, с получением N4-(3-аминофенил)-N6-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4,6-триамин (293). ЖХ-МС [M+H]⁺ 455,4

Стадия 6: Синтез (N-[3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-6-(метиламино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамид (соединение 224):

[0508] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике K**, с получением N-[3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-6-(метиламино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (**соединение 224**) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,12 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 - 7,25 (м, 8H), 7,01 - 6,93 (м, 2H), 6,43 - 6,37 (м, 1H), 6,23 - 6,19 (м, 1H), 5,72 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,79 (с, 3H); ЖХ-МС: [M+H]⁺ 509,3

Схема 65: Ситез N-(4-фтор-3-((2-(изоксазол-4-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 225)



Стадия 1: Синтез 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1,2-оксазол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (295)

[0509] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого соединения (295). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 394,1

Стадия 2: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1,2-оксазол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (296)

[0510] Перемешиваемый раствор 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1,2-оксазол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (295) (1,50 г, 3,80 ммоль), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (90) (1,08 г, 5,69 ммоль), трехосновного фосфата калия (1,61 г, 7,59 ммоль) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и воде (3 мл) продували азотом в течение 15 минут. Затем добавляли XPhos Pd G2 (0,3 г, 0,38 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 30% этилацетатом в гексане с получением N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1,2-оксазол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (296) (0,9 г, 1,96 ммоль). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 461

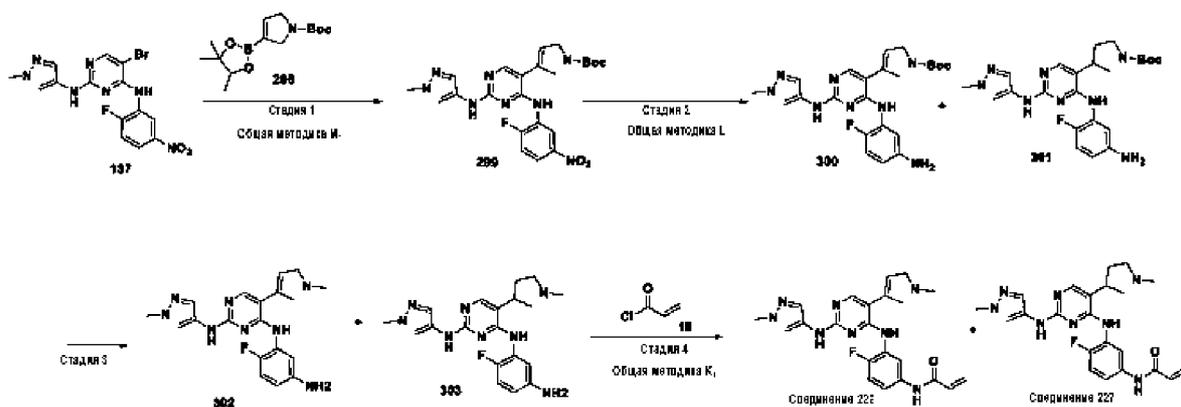
Стадия 3: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1,2-оксазол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (297)

[0511] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (297). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 431,0

Стадия 4: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1,2-оксазол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 225)

[0512] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике K₁**, с получением требуемого соединения (соединение 225) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,2 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,08 - 7,72 (м, 6H), 7,47 - 7,50 (м, 1H), 7,23 - 7,28 (м, 1H), 6,35 - 6,42 (м, 1H), 6,20 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,73 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H); ЖХ-МС $[M+H]^+$ 485,1.

Схема 66: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(1-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 324) и N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(1-метилпирролидин-3-ил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 325)



Стадия 1: Синтез трет-бутил 3-{4-[(2-фтор-5-нитрофенил)амино]-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (299)

[0513] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике M₁**, с получением требуемого продукта (299) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 497,2

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3 {4-[(5-амино-2-фторфенил)амино]-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (300) и

трет-бутил 3-{4-[(5-амино-2-фторфенил)амино]-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил}пирролидин-1-карбоксилата (301)

[0514] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого продуктов (**300 и 301**) в виде коричневого твердого вещества. Смесь продуктов непосредственно брали для следующей стадии. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 467,4

Стадия 3: N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (302) и N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-метилпирролидин-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (303)

[0515] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-{4-[(5-амино-2-фторфенил)амино]-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-5-ил}пирролидин-1-карбоксилата (**343 и 344**) (0,3 г, 0,321 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли алюмогидрид лития (1,93 мл, 1,93 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде смеси двух соединений (**302 и 303**) (0,28 г, неочищенный). Неочищенный продукт направляли на следующую стадию. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 383,2 & 381,2

Стадия 4: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-5-(1-метил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 226) и N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]-5-(1-метилпирролидин-3-ил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 227)

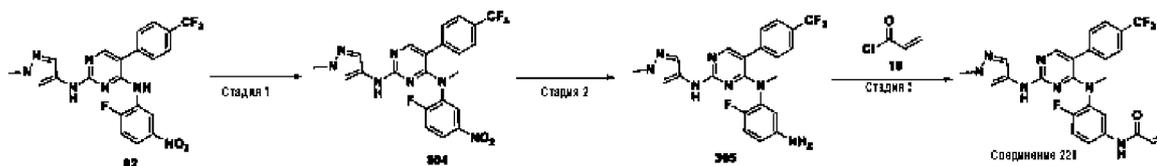
[0516] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K1**, с получением требуемого продукта (**соединение 226 и соединение 227**).

[0517] Аналитические данные соединения **226**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,22 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,15 - 6,9 (м, 2H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,58 - 3,54 (м, 5H), 2,45 (с, 3H). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 435,3

[0518] Аналитические данные соединения **227**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,01 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,60 - 7,49 (м, 2H), 7,28 - 7,23 (м,

2H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,27 - 6,22 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,58 (м с, 3H), 3,40 - 3,36 (м, 2H), 3,14 (т, $J = 8$ Гц, 1H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,34 (с, 1H), 2,33 - 2,07 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 1H). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 437,3

Схема 67: Синтез N-(4-фтор-3-(метил(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида(соединение 228)



Стадия 1: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (304):

[0519] К перемешиваемому раствору N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (92) (2,80 г, 5,91 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25,0 мл) добавляли дикалий карбонат (1,225 г, 8,86 ммоль) с последующим добавлением по каплям йодметана (0,36 мл, 5,91 ммоль) при 0 °C и реакцию смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакцию массу разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя 40% этилацетатом в гексане, с получением N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-

(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (347) (0,9 г, выход: 31,25%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 487,99

Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (305):

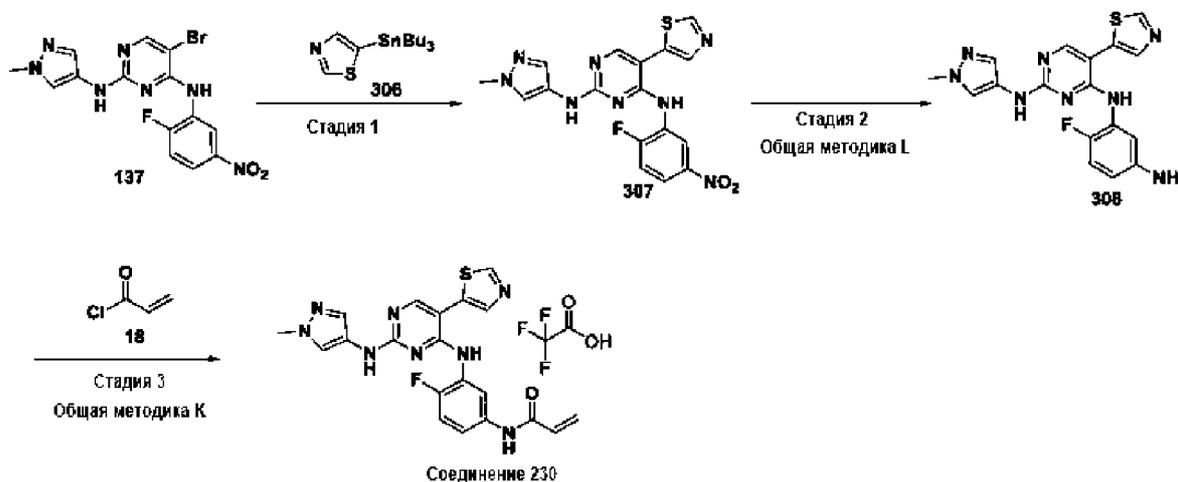
[0520] К перемешиваемому раствору N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (347) (0,9 г, 1,85 ммоль) в воде (8,00 мл) и этаноле (8,00 мл) добавляли железо (1,03 г, 18,5 ммоль) и хлорид аммония (0,988 г, 18,5 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали при 75 °C в течение 8 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакцию массу охлаждали и пропускали через слой целита, промывали этилацетатом. Объединенные

фильтраты промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением N4-(5-амино-2-фторфенил)-N4-метил-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (348) в виде светло-коричневого твердого вещества (0,8 г, выход: 85,24%) ЖХ-МС [M+H]⁺ 458,05

Стадия 3: Синтез N-(4-фтор-3-(метил(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 228):

[0521] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К, с получением требуемого соединения (соединение 228) в виде не совсем белого твердого вещества ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,01 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,62-7,63 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,30-6,37 (м, 1H), 6,16-6,24 (м, 1H), 5,74 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), ЖХ-МС: [M+H]⁺ 511,98.

Схема 68: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 230)



Стадия 1: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(тиазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамина (307):

[0522] К раствору 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (137) (0,4 г, 0,98 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли 5-(трибутилстаннил)тиазол (349) (0,440 г, 1,18 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 15 минут, добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,057 г, 0,049 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После

завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(тиазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамин (350) (0,25 г, выход: 47%), ЖХ-МС $[M+H]^+$ 412,97.

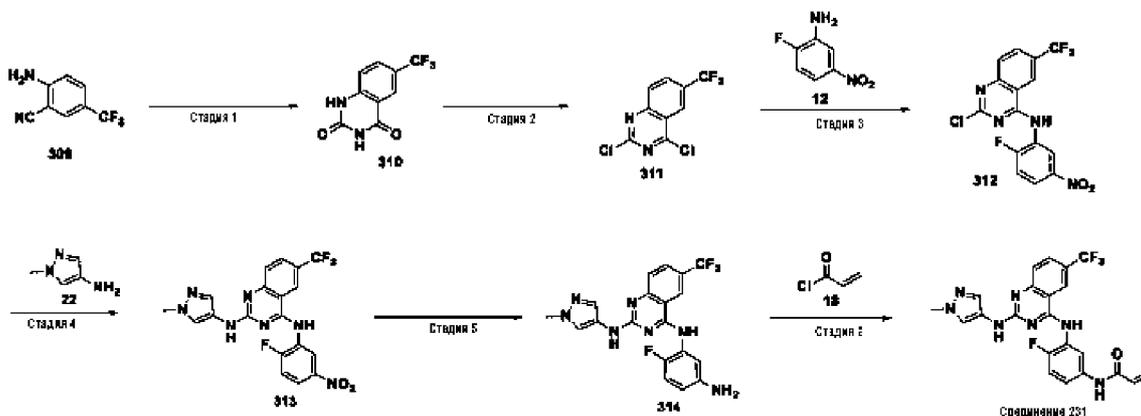
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(тиазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамина (308):

[0523] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого продукта (308) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 382,99

Стадия 3: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 230):

[0524] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, с получением требуемого продукта (соединение 230) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,33 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,24 (с, 2H), 8,06 - 8,08 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 - 7,38 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,38 - 6,44 (м, 1H), 6,22 - 6,27 (м, 1H), 5,75 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H); ЖХ-МС $[M+H]^+$ 437,15.

Схема 69: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 231):



Стадия 1: Синтез 6-(трифторметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (310):

[0525] К раствору 2-амино-5-(трифторметил)бензонитрила (309) (10,0 г, 53,7 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) добавляли DBU (24,5 г, 161 ммоль) в атмосфере CO₂. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), выпавшее твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной водой (200 мл) и сушили в вакууме с получением 6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2,4-диона (310) (12,0 г, выход: 97,08%). ЖХ-МС [M-H]⁻ 228,91

Стадия 2: Синтез 2,4-дихлор-6-(трифторметил)хиназолина (311):

[0526] К охлажденному льдом раствору 6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2,4-диона (310) (5,00 г, 21,7 ммоль) в оксихлориде фосфора (41,6 г, 272 ммоль) добавляли пентахлорид фосфора (22,6 г, 109 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли холодной водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и элюировали 1% этилацетатом в гексане с получением 2,4-дихлор-6-(трифторметил)хиназолина (311) (2,2 г, выход: 37,92%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,29 (с, 1H), 8,137-8,09 (м, 1H), 7,78-7,37 (м, 1H).

Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-амина (312):

[0527] К раствору 2,4-дихлор-6-(трифторметил)хиназолина (311) (1,50 г, 5,62 ммоль) в пропан-2-оле (15,0 мл) добавляли 2-фтор-5-нитроанилин (12) (0,877 г, 5,62 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и элюировали 40% этилацетатом в гексане с получением требуемого продукта 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-амина (312) (1,2 г, выход: 55%), ЖХ-МС [M+H]⁺ 386,88.

Стадия 4: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-2,4-диамина (313):

[0528] К перемешиваемому раствору 1-метил-1H-пиразол-4-амина (22) (0,362 г, 3,73 ммоль), 4-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-6-(трифторметил)хиназолин-2-амина (312) (1,2 г,

3,1 ммоль) в пропан-2-оле (40,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,3 мл, 15,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и элюировали 40% этилацетатом в гексане с получением N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-2,4-диамина (313) (1,0 г, выход: 76%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 447,96

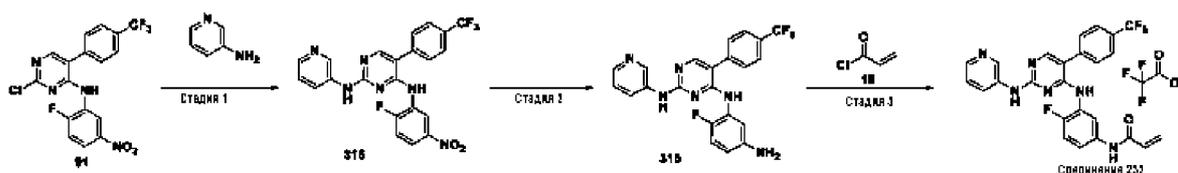
Стадия 5: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-2,4-диамина (314):

[0529] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого продукта (314) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 418,01

Стадия 6: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 231):

[0530] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K, с получением требуемого продукта (соединение 231) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,27 (уш.с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 9,47 (уш.с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,86 (уш.с, 2H), 7,31-7,69 (м, 4H), 7,07-7,13 (м, 1H), 6,40-6,46 (м, 1H), 6,24-6,29 (м, 1H), 5,76 (д, *J* = 10.0 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 471,94.

Схема 70: Синтез N-(4-фтор-3-((2-(пиридин-3-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 232)



Стадия 1: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(пиридин-3-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (315)

[0531] К перемешиваемому раствору 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-[4-

(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин (91) (0,50 г, 1,21 ммоль) в бутане-2-оле (5,00 мл) добавляли пиридин-3-амин (0,137 г, 1,45 ммоль), карбонат калия (0,837 г, 6,06 ммоль), и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Затем добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (0,11 г, 0,121 ммоль) и перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 5% метанол в дихлорметане в качестве элюента, с получением N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(пиридин-3-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (315) (0,2 г, 28%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 470,97

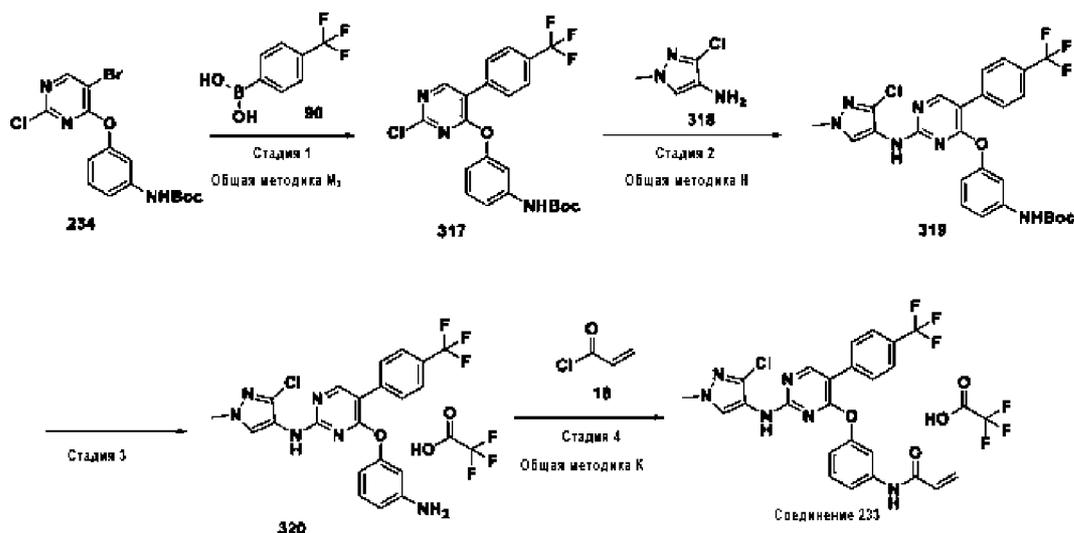
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(пиридин-3-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (316)

[0532] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением целевого продукта (316) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 440,96

Стадия 3: Синтез N-(4-фтор-3-((2-(пиридин-3-иламино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 232)

[0533] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K, с получением требуемого соединения (соединение 232) после очистки препаративной ВЭЖХ в виде совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,21 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,36-8,42 (м, 1H), 8,28 (д, *J* = 5,20 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,84-7,86 (м, 2H), 7,74-7,80 (м, 3H), 7,48-7,53 (м, 3H), 7,27-7,31 (м, 1H), 6,36-6,43 (м, 1H), 6,20-6,25 (м, 1H), 5,76 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 494,97

Схема 71: Синтез N-[3-({2-[(3-хлор-1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}окси)фенил]проп-2-енамида (соединение 233):



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-((2-хлор-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)окси)фенил)карбамата (317)

[0534] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике M₂**, с получением требуемого соединения (317) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 466,1

Стадия 2: Синтез трет-бутил N-[3-({2-[(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}окси)фенил]карбамата (319)

[0535] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H**, с получением требуемого соединения (319) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 561,2

Стадия 3: Синтез 4-(3-аминофенокси)-N-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин (320)

[0536] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, с получением требуемого соединения (320) в виде желтого липкого материала. ЖХ-МС [M+H]⁺ 461,1

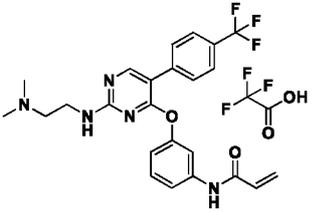
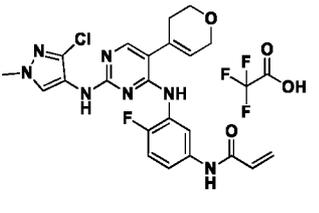
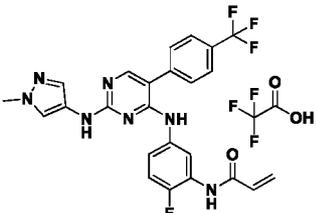
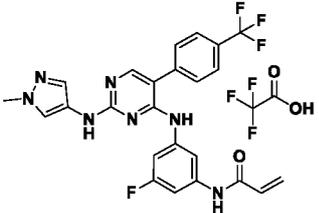
Стадия 4: Синтез N-[3-({2-[(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}окси)фенил]проп-2-енамида (соединение 233)

[0537] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K**, с получением требуемого соединения (**соединение 233**) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 9,37 (уш.с, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 7,96 - 7,79 (м, 5H), 7,65 (с, 1H), 7,55 - 7,45 (м, 2H), 7,02 (д, J

= 8,0 Гц, 2H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 6,24 (дд, $J = 17,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,76 (дд, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,51 (уш.с, 3H). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 515,1.

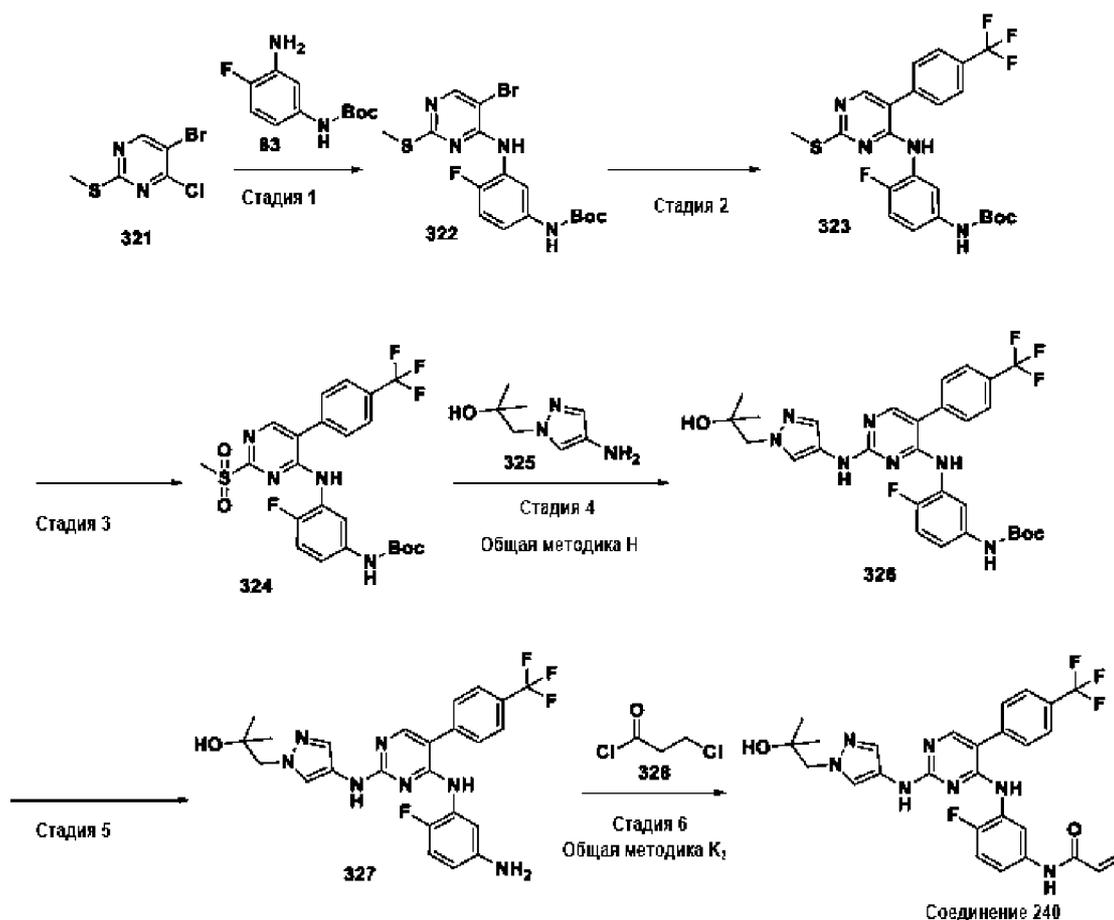
[0538] Таблица 17: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС $[M+H]$ | 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) |
|---------|-----------|----------------|---------------|---|
| 229 | | К | 494,18 | δ 9,90 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24-7,36 (м, 5H), 7,06 (уш.с, 1H), 6,97-7,00 (м, 1H), 6,68 (уш.с, 1H), 6,31-6,43 (м, 1H), 6,19-6,25 (м, 1H), 5,74 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,41 (с, 3H) |
| 234 | | Ж | 534,17 | δ 10,34 (с, 1H), 9,99 (уш.с, 1H), 9,64 (уш.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,86 - 7,97 (м, 2H), 7,60 - 7,78 (м, 2H), 7,44 - 7,66 (м, 4H), 6,99 - 7,25 (м, 5H), 6,40 - 6,47 (м, 1H), 6,24 (дд, $J = 18,8$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,79 (с, 6H). |
| 235 | | К | 538,2 | При 90 °С, δ 9,98 (с, 1H), 9,44 (уш.с, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 7,91 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,63 - 7,52 (м, 2H), 7,48 - 7,45 (м, 3H), 7,03 - 6,90 (м, 2H), 6,47 - 6,40 (м, 1H), 6,29 - 6,25 (м, 1H), 5,76 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,32 - 4,29 (м, 2H), 3,49 - 3,46 (м, 2H), 2,81 (с, 6H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|--|
| 236 |  | J | 472,2 | <p>δ 8,45 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,90 (м, 5H), 7,09 - 7,22 (м, 1H), 6,41 - 6,63 (м, 4H), 5,98 - 6,05 (м, 1H), 5,54 - 5,64 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,42 - 3,63 (м, 3H), 3,03 - 3,17 (м, 3H), 2,86 (с, 2H). 2 протона NH сливались в пике влаги.</p> |
| 237 |  | K ₂ | 470,2 | <p>δ 10,30 (с, 1H), 9,32 (уш.с, 1H), 7,90 - 7,85 (м, 2H), 7,60 - 7,57 (м, 1H), 7,35 - 6,93 (м, 2H), 6,46 - 6,40 (м, 1H), 6,27 (дд, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,46 - 6,40 (м, 1H), 6,27 (дд, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,70 (дд, <i>J</i> = 10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,87 - 3,78 (м, 2H), 3,63 (уш.с, 3H), 2,30 (м, 2H).</p> |
| 238 |  | K ₂ | 498,2 | <p>δ 10,03 (с, 1H), 9,88 (уш.с, 1H), 9,35 (уш.с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94 - 7,92 (м, 1H), 7,84 - 7,82 (м, 3H), 7,73 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (уш.с, 3H), 7,10 (уш.с, 1H), 6,63 - 6,59 (м, 1H), 6,25 - 6,20 (м, 1H), 5,76 (д, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H)</p> |
| 239 |  | K ₂ | 498,1 | <p>δ 10,35 (с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,54 (уш.с, 2H), 7,41 (уш.с, 2H), 7,15 - 6,90 (м, 2H), 6,45 - 6,39 (м, 1H), 6,29 -</p> |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| | | | | 6,24 (м, 1H), 5,81 - 5,78 (м, 1H), 3,67 (с, 3H). |

Схема 72: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 240)



Стадия 1: Синтез трет-бутил (3-((5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)карбамата (322)

[0539] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(3-амино-4-фторфенил)карбамата (83) (9,45 г, 41,8 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) при 0 °С порциями добавляли гидрид

натрия (8,35 г, 209 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 5-бром-4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин (321) (10,0 г, 41,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт промывали 10% раствором диэтилового эфира в пентане (150 мл) и сушили с получением целевого продукта (322) в виде бледно-коричневого твердого вещества (12,0 г, 67%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 429,1

Стадия 2: Синтез трет-бутил (4-фтор-3-((2-(метилтио)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (323):

[0540] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике М₂, с получением требуемого соединения (323) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 495,1

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(4-фтор-3-((2-(метилсульфонил)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (324)

[0541] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(4-фтор-3-{[2-(метилсульфанил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]амино} фенил)карбамата (323) (1,20 г, 2,43 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0 °С порциями добавляли 3-хлорбензол-1-карбопероксоевую кислоту (1,67 г, 9,71 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат гасили раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (25 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили с получением титульного соединения (324) в виде коричневого твердого вещества (0,6 г, неочищенное). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 527,0

Стадия 4: Ситез трет- бутил (4-фтор-3-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)карбамата (326)

[0542] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике Н, с получением требуемого соединения (326) в виде

белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 602,2

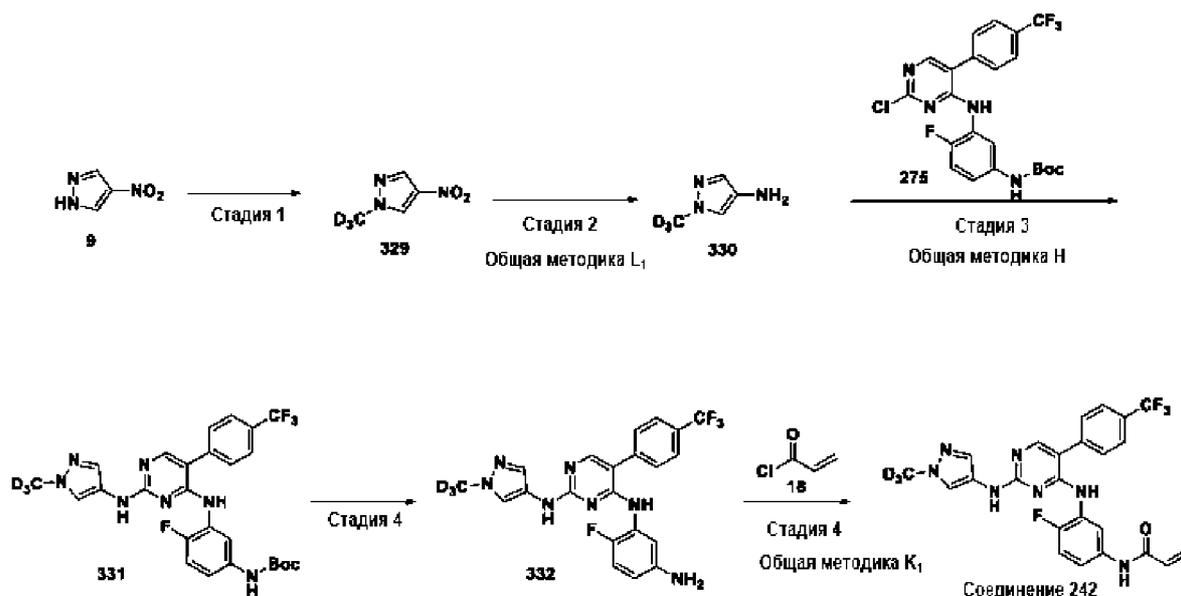
Стадия 5: Синтез 1-(4-((4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (327)

[0543] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-{4-фтор-3-[(2-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]амино}-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]фенил}карбамата (326) (0,15 г, 0,249 ммоль) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли соляную кислоту в 1,4-диоксане (1,0 мл, 4M), и реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь упаривали с получением 1-[4-({4-[(5-амино-2-фторфенил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил}амино)-1H-пиразол-1-ил]-2-метилпропан-2-ола (327) (0,15 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 502,2

Стадия 6: Ситез N-(4-фтор-3-((2-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 240)

[0544] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 240**) в виде не белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,18 (с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,74 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81 - 7,71 (м, 5H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,26 (с, 3H), 6,44 - 6,38 (м, 1H), 6,26 - 6,22 (м, 1H), 5,76-5,73 (м, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 0,96 (с, 6H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 556,2

Схема 73: Синтез N-{4-фтор-3-[(2-{[1-(²H₃)метил-1H-пиразол-4-ил]амино}-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]фенил}проп-2-енамида (соединение 242)



Стадия 1: Синтез 1-(²H₃)метил-4-нитро-1H-пиразола (329)

[0545] К перемешиваемому раствору 4-нитро-1H-пиразола (9) (0,2 г, 1,77 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С порциями добавляли гидрид натрия (0,1 г, 2,65 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли йод(²H₃)метан (0,122 мл, 1,95 ммоль) и реакционную массу перемешивали в течение 3,5 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением желаемого продукта (329) в виде желтого твердого вещества (0,23 г, 99%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 131,0

Стадия 2: Синтез 1-(²H₃)метил-1H-пиразол-4-амин (330)

[0546] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (330) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт непосредственно брали для следующей стадии.

Стадия 3: трет-бутил-N-{4-фтор-3-[(2-{1-(²H₃)метил-1H-пиразол-4-ил}амино)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]амино}фенил}карбамат (331)

[0547] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H**, с получением требуемого соединения (331) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 547,2.

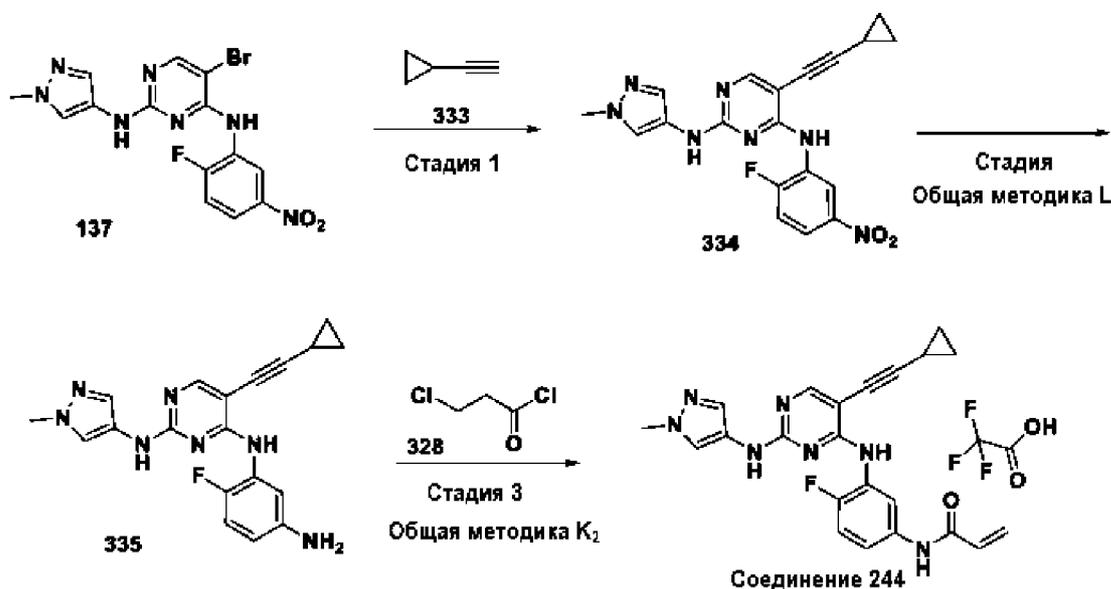
Стадия 4: N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-[1-(²H₃)метил-1H-пиразол-4-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (332)

[0548] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике I**, с получением требуемого соединения (332) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 447,3

Стадия 5: N-{4-фтор-3-[(2-{[1-(²H₃)метил-1H-пиразол-4-ил]амино}-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил)амино]фенил}проп-2-енамид (соединение 242)

[0549] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K₁**, с получением требуемого соединения (соединение 242) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,21 (с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,51 (уш.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 - 7,72 (м, 5H), 7,58 (уш.с, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 3H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,27 - 6,22 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 501,2

Схема 74: Синтез N-(3-{[5-(2-циклопропилэтинил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]амино}-4-фторфенила) проп-2-енамида (соединение 244)



Стадия 1: Получение 5-(2-циклопропилэтинил)-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (334)

[0550] Перемешиваемый раствор 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (137) (0,3 г, 0,735 ммоль), триэтиламина (0,2 мл, 1,47 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) продували азотом в течение 10 минут, добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (51,6 мг, 0,073 ммоль) и

этинилциклопропан (333) (0,102 г, 1,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов в герметичной пробирке. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 65% этилацетатом в гексане с получением 5-(2-циклопропилэтинил)-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (334) (0,25 г, 636 мкмоль) в виде липкого коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 394,4

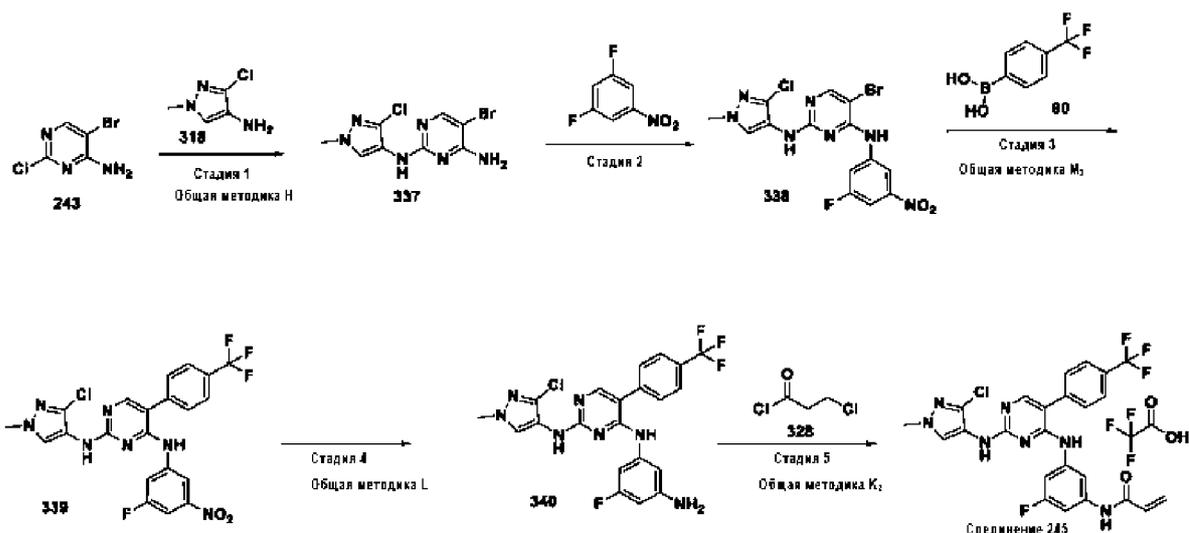
Стадия 2: Получение N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-(2-циклопропилэтинил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (335)

[0551] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого соединения (335) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 364,4

Стадия 3: Получение N-(3-([5-(2-циклопропилэтинил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]амино)-4-фторфенил)проп-2-энамида (соединение 244)

[0552] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K₂, с получением требуемого продукта (соединение 244) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 10,48 (с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 8,62 (уш.с, 1H), 8,08–8,06 (м, 1H), 7,83 - 7,80 (м, 3H), 7,57 - 7,39 (м, 1H), 7,30 - 6,90 (м, 1H), 6,46 - 6,42 (м, 1H), 6,31 - 6,27 (м, 2H), 5,82 - 5,80 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,67 - 1,63 (м, 1H), 0,88 - 0,83 (м, 2H), 0,79 - 0,70 (м, 2H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 418,2

Схема 75: Синтез N-[3-([2-[(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил]амино)-4-фторфенил]проп-2-энамида (соединение 245)



Стадия 1: Синтез 5-бром-N2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (337)

[0553] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого соединения (337) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 302,6

Стадия 2: Синтез 5-бром-N2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N4-(3-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (338)

[0554] К перемешиваемому раствору 5-бром-N2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (337) (0,6 г, 1,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,00 мл), добавляли 1,3-дифтор-5-нитробензол (0,377 г, 2,37 ммоль), карбонат калия (1,37 г, 9,88 ммоль) и перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Через 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной очисткой с использованием очистителя combiflash и элюировали 50% этилацетатом в гексане с получением 5-бром-N2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N4-(3-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (338) (0,2 г, 0,452 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 466,4

Стадия 3: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (339)

[0555] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу,

упомянутому в **общей методике М₂**, с получением требуемого соединения (339) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 508,4

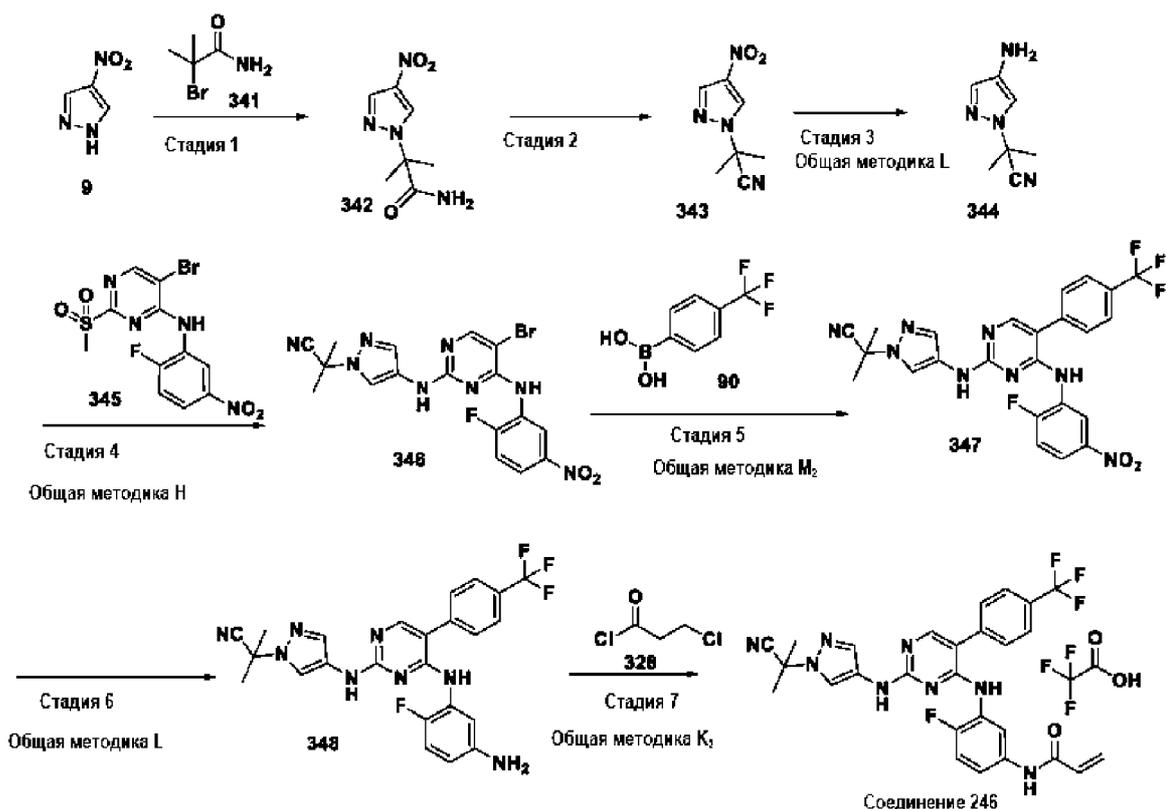
Стадия 4: Получение N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (340)

[0556] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (340) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 478,4

Стадия 5: Получение N-[3-({2-[(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-4-фторфенил]проп-2-енамида (соединение 245)

[0557] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 245**) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,26 (с, 1H), 9,10 (уш.с, 2H), 8,01 (уш.с, 1H), 7,85 - 7,83 (м, 3H), 7,73 - 7,70 (м, 2H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,34 - 7,32 (м, 3H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,29 - 6,24 (м, 1H), 5,80-5,77 (м, 1H), 3,74 (с, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 532,2

Схема 76: Синтез N-(3-((2-((1-(2-цианопропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 347)



Стадия 1: Синтез 2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропанамид (342).

[0558] К перемешиваемому раствору 4-нитро-1H-пиразола (9) (2,00 г, 17,7 ммоль) и 2-бром-2-метилпропанамид (341) (3,23 г, 19,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15,0 мл) добавляли карбонат калия (2,69 г, 19,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 1 н. раствором гидроксида натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Остаток промывали эфиром (50 мл) и сушили с получением титульного соединения (342) в виде белого твердого вещества (2,4 г, 68%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 199,1

Стадия 2: Синтез 2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила (343)

[0559] Перемешиваемый раствор 2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропанамид (342) (0,5 г, 2,52 ммоль) в фосфорилтрихлориде (7,00 мл) нагревали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и упаривали. Остаток разбавляли холодной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 30% этилацетатом в гексане с получением титульного соединения (343) в виде бесцветной жидкости (0,42 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45 (с, 1H), 8,19 (с, 1H),

2,06 (с, 6H).

Стадия 3: Синтез 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (344)

[0560] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (344) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 151,1

Стадия 4: Синтез 2-(4-((5-бром-4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила (346)

[0561] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике H**, с получением требуемого соединения (346) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 461,0

Стадия 5: Синтез 2-(4-((4-((2-фтор-5-нитрофенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила (347)

[0562] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике M₁**, с получением требуемого соединения (347) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 527,1

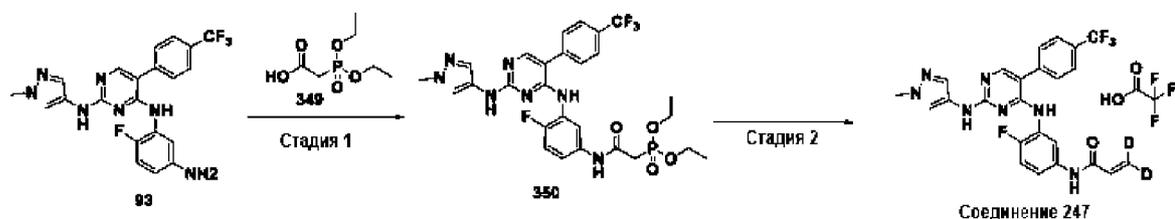
Стадия 6: Синтез 2-(4-((4-((5-амино-2-фторфенил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил (348)

[0563] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (348) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 497,2

Стадия 7: Синтез N-(3-((2-((1-(2-цианопропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 246)

[0564] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K₂**, с получением требуемого соединения (соединение 246) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,22 (с, 1H), 9,75 (уш.с, 1H), 8,97 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 - 7,70 (м, 5H), 7,49 (уш.с, 4H), 7,28 - 7,23 (м, 1H), 6,41 - 6,34 (м, 1H), 6,24 - 6,19 (м, 1H), 5,74-5,71 (м, 1H), 1,72 (с, 6H). ЖХ-МС [M+H]⁺

Схема 77: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил](3,3-²H₂) проп-2-енамида (соединение 247)



Стадия 1: Синтез диэтил({[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]карбамоил}метил)фосфонат (350)

[0565] К раствору N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (93) (0,5 г, 1,13 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,189 г, 1,47 ммоль), 2-(диэтоксифосфорил)уксусную кислоту (349) (0,243 г, 1,24 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (0,557 г, 1,47 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением диэтил-({[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]карбамоил}метил)фосфоната (350) (0,52 г, 74%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 621,5

Стадия 2: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил](3,3-²H₂)проп-2-енамида (соединение 247):

[0566] К раствору диэтил ({[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]карбамоил}метил)фосфоната (350) (0,5 г, 0,804 ммоль) в тетрагидрофуране (4,00 мл), воде (0,8 мл), добавляли гидроксид лития (0,023 г, 0,965 ммоль), затем гидроксид калия (0,099 г, 1,77 ммоль) и параформальдегид-d₂ (0,0077 г, 0,241 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой

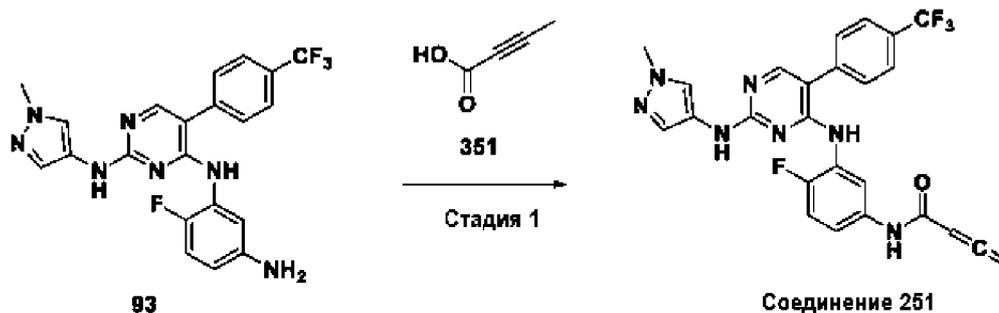
(10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил](3,3-²H₂)проп-2-енамида (соединение 247) (30,0 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,29 (с, 1H), 9,97 (уш.с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86-7,84 (м, 3H), 7,73 - 7,73 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,20-7,10 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 3,55 (с, 3H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 500,5

[0567] Таблица 18: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|-------------|--|
| 243 | | 502,2 | δ 10,29 (с, 1H), 10,01 (уш.с, 1H), 9,34 (уш.с, 1H), 8,00 (уш.с, 1H), 7,86 - 7,73 (м, 5H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,35 - 7,10 (м, 3H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,20 (м, 1H), 5,76 - 5,73 (м, 1H). |
| 241 | | 562,1 | δ 10,19 (с, 1H), 9,01 - 8,93 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 4H), 7,75 - 7,73 (м, 2H), 7,53 - 7,51 (м, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 3H), 6,38 - 6,45 (м, 1H), 6,25 (дд, J = 17,2,0 Гц, 1,8 Гц, 1H), 5,76 (дд, J = 10,0 Гц, 1,8 Гц, 1H), 3,89 (уш.с, 2H), 3,62 (уш.с, 2H). |
| 248 | | 503,2 | δ 10,21 (с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,60 (уш.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 - 7,80 (м, 2H), 7,88 - 7,72 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 1H), 7,20 - 7,19 (м, 1H), 7,10 - 7,08 (м, 1H), 6,40 (с, 1H). |

| Соед. № | Структура | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|-------------|---|
| 249 | | 534,1 | δ 10,16 (с, 1H), 8,49 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 5H), 7,55 – 7,53 (м, 2H), 7,29 – 7,25 (м, 2H), 6,40 (с, 1H), 3,59 (с, 3H). |
| 250 | | 510,1 | δ 10,20 (с, 1H), 9,17 (уш.с, 1H), 8,37 (уш.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74 – 7,72 (м, 1H), 7,63 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,55 (уш.с, 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (уш.с, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 3,52 (с, 3H) |

Схема 78: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бута-2,3-диенамида (соединение 251)



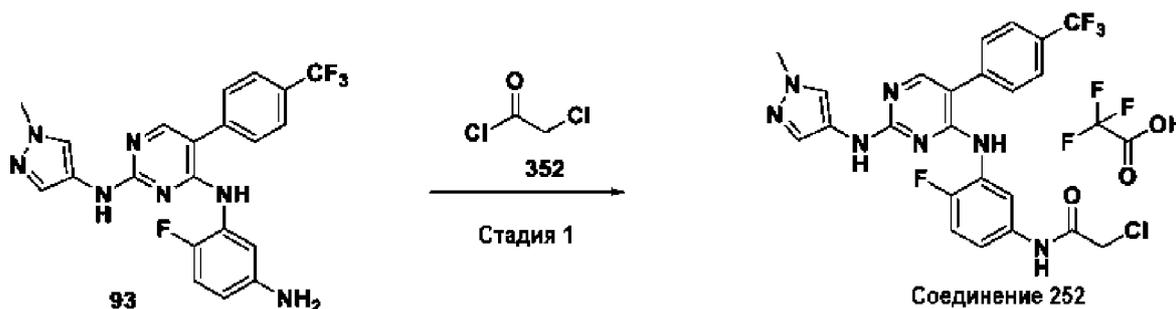
Стадия 1: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)бута-2,3-диенамида (соединение 251)

[0568] К перемешиваемому раствору N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (93) (0,2 г, 0,451 ммоль) и бут-2-иновой кислоты (0,045 г, 0,541 ммоль) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли триэтиламин (0,157 мл, 1,13 ммоль) с последующим добавлением 2-хлор-1-метилпиридин-1-йодида (351) (0,138 г, 0,541 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре 1 час. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (30,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением

N-[4-фтор-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]бута-2,3-диенамида (**соединение 251**) (20,0 мг, 9%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,07 (с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H), 8,52 (уш.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,65-7,79 (м, 5H), 7,50 (уш.с, 1H), 7,26 (уш.с, 1H), 7,13 (уш.с, 1H), 7,05 (уш.с, 1H), 5,92 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 510,2

Схема 79: Синтез 2-хлор-N-[4-фтор-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидина-4-ил}амино)фенил]ацетамид 2,2,2-трифторуксусной кислоты (соединение 252)

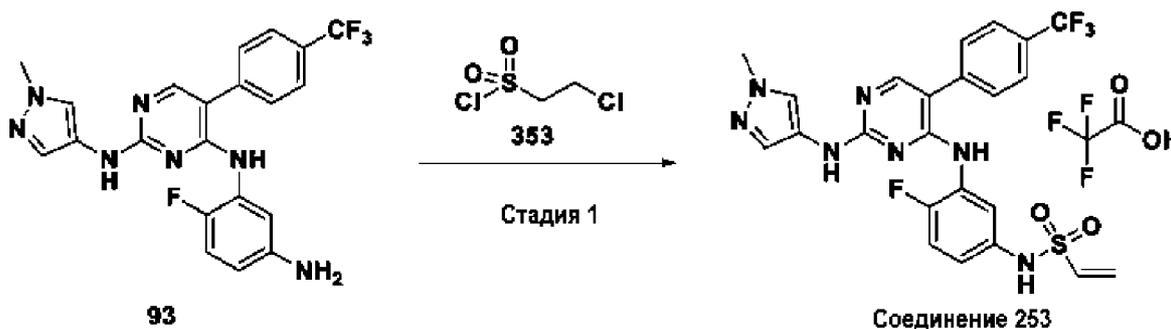


Стадия 1: Синтез 2-хлор-N-[4-фтор-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]ацетамида (соединение 252)

[0569] К перемешиваемому раствору N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (**93**) (0,2 г, 0,451 ммоль) в тетрагидрофуране (4,00 мл) и воде (0,4 мл) добавляли триэтиламин (0,189 мл, 1,35 ммоль), 2-хлорацетилхлорид (**352**) (0,043 мл, 0,541 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-хлор-N-[4-фтор-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]ацетамида (**соединение 252**) (0,2 г, 0,385 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,43 (с, 1H), 9,89 (уш.с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84 (д, J

= 8,4 Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,49 (уш.с, 2H), 7,35 (уш.с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,57 (с, 3H). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 520,1

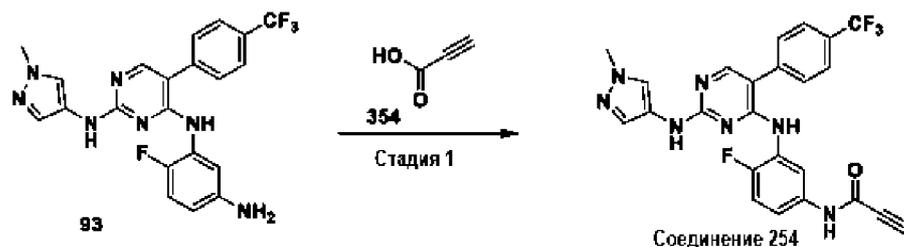
Схема 80: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]этен-1-сульфонамида (соединение 253)



Стадия 1: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]этен-1-сульфонамид (соединение 253):

[0570] К перемешиваемому раствору N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]этен-1-сульфонамида (93) (0,5 г, 1,06 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли триэтиламин (0,321 г, 3,17 ммоль), а затем 2-хлорэтан-1-сульфонилхлорид (353) (0,207 г, 1,27 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]этен-1-сульфонамида (соединение 253) (0,20 г, 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,10 (уш.с, 2H), 9,33 (уш.с, 1H), 8,01 (уш.с, 1H), 7,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,14 - 7,08 (м, 3H), 7,04 - 7,02 (м, 2H), 6,70 - 6,70 (м, 1H), 6,06 - 6,01 (м, 1H), 5,99 - 5,93 (м, 1H), 3,59 (с, 3H). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 534,3

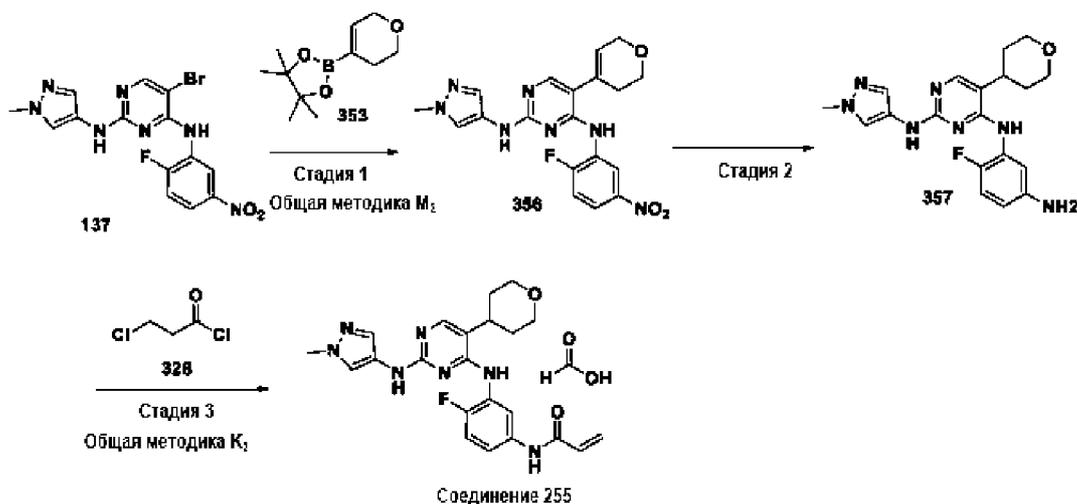
Схема 81: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-инамида (соединение 357)



Стадия 1: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-инамида (соединение 254)

[0571] К перемешиваемому раствору N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (93) (0,25 г, 0,564 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли проп-2-иновую кислоту (354) (0,045 мл, 0,73 ммоль), а затем N,N'-дициклогексилметандиимин (0,151 г, 0,733 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (0,006 г, 0,056 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения (соединение 254) в виде не совсем белого твердого вещества (0,035 г, 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,90 (с, 1H), 9,25 (уш.с, 1H), 8,55 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73 - 7,67 (м, 3H), 7,51 (уш.с, 1H), 7,31 (уш.с, 1H), 7,15 (уш.с, 1H), 7,06 (уш.с, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,57 (с, 3H). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 496,4

Схема 82: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 255)



Стадия 1: Синтез 5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (356)

[0572] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике М₂**, с получением требуемого соединения (356) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 412,0

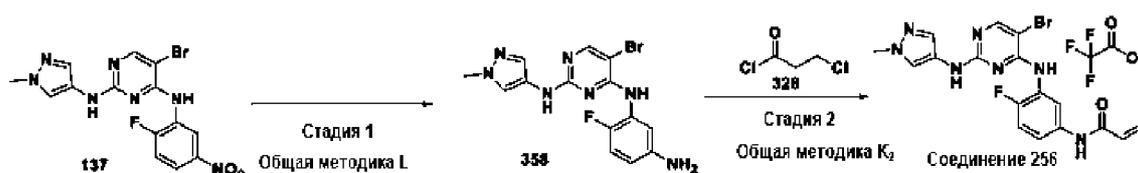
Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (357)

[0573] К перемешиваемому раствору 5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (356) (0,4 г, 0,972 ммоль) в метаноле (20,0 мл) и тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли палладий на угле (0,8 г, 7,52 ммоль, 10% мас/мас), и реакционную смесь гидрировали в шейкере при 80 °С под давлением водорода 80 торр в течение 14 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта (357) в виде бледно-желтой жидкости. (0,4 г, неочищенный). ЖХ-МС [M+H]⁺ 384,2

Стадия 3: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 255)

[0574] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К₂**, с получением желаемого соединения (**соединение 255**) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,24 (с, 1Н), 8,78 (уш.с, 1Н), 8,44 (уш.с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,75-7,74 (м, 1Н), 7,57 (уш.с, 1Н), 7,33-7,16 (м, 2Н), 7,11 (уш.с, 2Н), 6,42-6,36 (м, 1Н), 6,25-6,21 (м, 1Н), 5,75-5,72 (м, 1Н), 3,95-3,91 (м, 2Н), 3,50-3,44 (м, 2Н), 3,33 (уш.с, 3Н, слитый с пиком ДМСО), 2,95-2,90 (м, 1Н), 1,77-1,66 (м, 2Н), 1,64-1,60 (м, 2Н); ЖХ-МС [M+H]⁺ 438,2

Схема 83: Синтез N-(3-((5-бром-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 359)



Стадия 1: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-бром-N2-(1-метил-1Н-пиразол-4-

ил)пиримидин-2,4-диамина (408)

[0575] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (358) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 378,1

Стадия 2: Синтез N-(3-((5-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-фторфенил)акриламида (соединение 256)

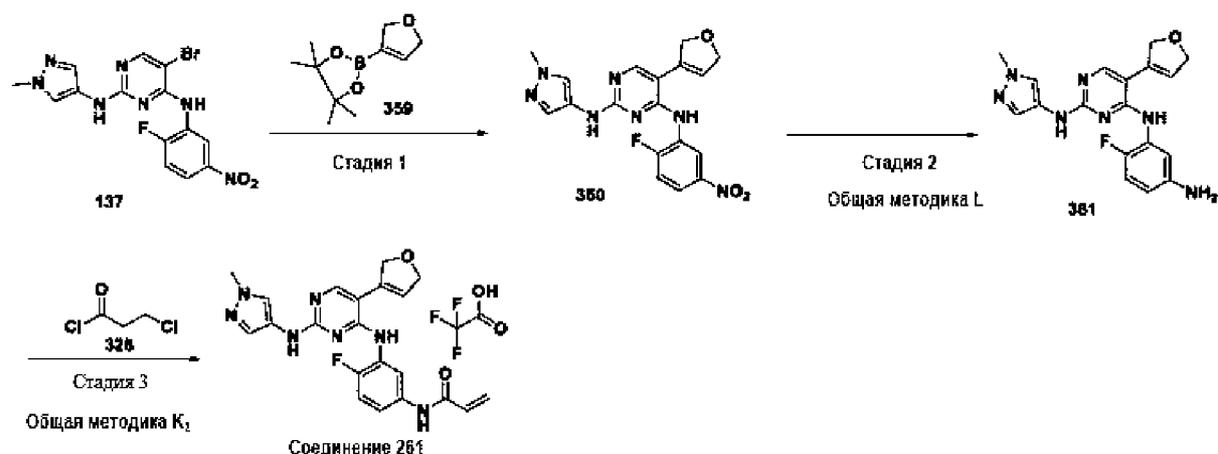
[0576] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способом, упомянутому в **общей методике K₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 256**) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,29 (с, 1H), 9,42 (уш.с, 1H), 8,95 (уш.с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,67 (уш.с, 1H), 7,36 (уш.с, 2H), 7,22-7,01 (м, 2H), 6,46-6,39 (м, 1H), 6,29-6,24 (м, 1H), 5,79-5,76 (м, 1H), 3,45 (уш.с, 3H слитый с пиком ДМСО); ЖХ-МС [M+H]⁺ 432,1

[0577] **Таблица 19:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 258 | | K ₂ | 472,3 | δ 10,29 (с, 1H), 9,12 (уш.с, 1H), 7,87 (уш.с, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,60 (уш.с, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 3H), 7,36 - 7,28 (м, 5H), 7,10 (уш.с, 1H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 6,25 (дд, <i>J</i> = 17,2 Гц, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 5,77 (дд, <i>J</i> = 10,4 Гц, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 3,60 (уш.с, 3H), 2,92 - 2,85 (м, 1H), 1,28 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 1,12 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H). |
| 259 | | K ₂ | 460,2 | δ 10,31 (с, 1H), 10,19 (уш.с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 7,85 (дд, <i>J</i> = 7,2 Гц, <i>J</i> = 2,4 Гц, 2H), 7,61 (уш.с, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 2H), 7,35 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 2H), 7,27 |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| | | | | (уш.с, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,13 - 7,10 (м, 1H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,25 (дд, <i>J</i> = 16,0 Гц, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 5,77 (дд, <i>J</i> = 12,0 Гц, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,61 (уш.с, 3H). |
| 260 | | К ₂ | 483,2 | δ 10,26 (с, 1H), 10,03 (уш.с, 1H), 9,07 (уш.с, 1H), 7,95 (уш.с, 1H), 7,76 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,54 (м, 2H), 7,42 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,31 - 7,27 (м, 4H), 7,14 - 6,95 (м, 2H), 6,41 - 6,34 (м, 2H), 6,24 - 6,19 (м, 1H), 5,75 - 5,72 (м, 1H), 3,82 (уш.с, 3H), 3,58 (уш.с, 3H). |

Схема 84: Синтез N-(3-{{5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино}-4-фторфенил)проп-2-енамида (соединение 261)



Стадия 1: Синтез 5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (360)

[0578] К перемешиваемому раствору 5-бром-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (137) (0,25 г, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (2,4 мл), воде (0,6 мл) добавляли 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (359 (0,12 г, 0,61 ммоль), карбонат калия (0,25 г, 1,84 ммоль) и [2-дициклогексилфосфино-2¹,4¹,6¹-триизопропилбифенил] (0,058 г, 0,122 ммоль). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,056 г, 0,061 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и продукт элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением титульного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (360) (0,2 г, 82%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 398,2.

Стадия 2: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (361)

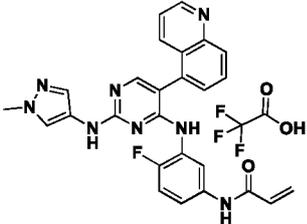
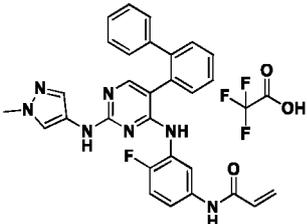
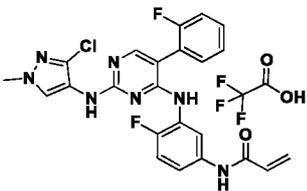
[0579] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (361) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 368,2.

Стадия 3: Синтез N-(3-{[5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]амино}-4-фторфенил)проп-2-енамида (Соединение 261)

[0580] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 261**) в виде не совсем белого твердого вещества.

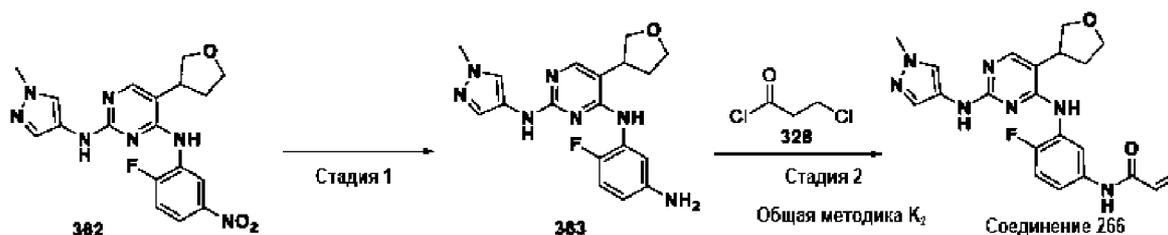
[0581] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 10,19 (уш.с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,94 - 7,90 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,20 - 7,08 (м, 3H), 6,47 - 6,38 (м, 2H), 6,29 - 6,24 (м, 1H), 5,79 - 5,76 (м, 1H), 4,86 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,79 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,58 (уш.с, 3H); ЖХ-МС [M+H]⁺ 422,1.

[0582] **Таблица 20:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 262 |  | К ₂ | 481,1 | <p>δ 10,25 (с, 1H), 10,13 (уш.с, 1H), 9,09 (уш.с, 1H), 9,01 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 7,65 - 7,62 (м, 1H), 7,55 (т с, 1H), 7,32 - 7,10 (м, 4H), 6,42 - 6,35 (м, 1H), 6,26 - 6,21 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,61 (с, 3H).</p> |
| 263 |  | К ₂ | 506,2 | <p>δ 10,24 (с, 1H), 9,91 (уш.с, 1H), 9,12 (уш.с, 1H), 7,72 (уш.с, 1H), 7,59-7,50 (м, 7H), 7,47-7,20 (м, 6H), 7,16 (уш.с, 1H), 7,01 (уш.с, 1H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,26-6,22 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 3,35 (уш.с, 3H).</p> |
| 264 |  | К ₂ | 482,2 | <p>δ 10,24 (с, 1H), 9,15 (уш.с, 2H), 7,95 (уш.с, 2H), 7,78 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,51-7,47 (м, 3H), 7,35-7,19 (м, 4H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,25-6,21 (м, 1H), 5,76 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,55 (уш.с, 3H, слитый с пиком ДМСО).</p> |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 265 | | К ₂ | 469,2 | δ 11,19 (с, 1H), 10,31 (уш.с, 2H), 9,16 (уш.с, 1H), 8,00 (уш.с, 1H), 7,91–7,89 (м, 1H), 7,69–7,67 (м, 1H), 7,57 (уш.с, 1H), 7,41–6,99 (м, 7H), 6,57–6,56 (м, 1H), 6,45–6,39 (м, 1H), 6,28–6,23 (м, 1H), 5,77 (дд, J = 10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H). |

Схема 85: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(оксолан-3-ил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 266):



Стадия 1: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(оксолан-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (363)

[0583] К перемешиваемому раствору 5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (362) (0,15 г, 0,377 ммоль) в метаноле (10 мл), тетрагидрофуране (10 мл) добавляли палладий на угле (0,1 г, 10% мас/мас). Реакционную смесь гидрировали при 80 °С в течение 14 часов при давлении водорода 100 торр. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(оксолан-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (363) (0,14 г, 100%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХ-МС [M+H]⁺ 370,2.

Стадия 2: Синтез N-[4-фтор-3-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-(оксолан-3-ил)пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 266)

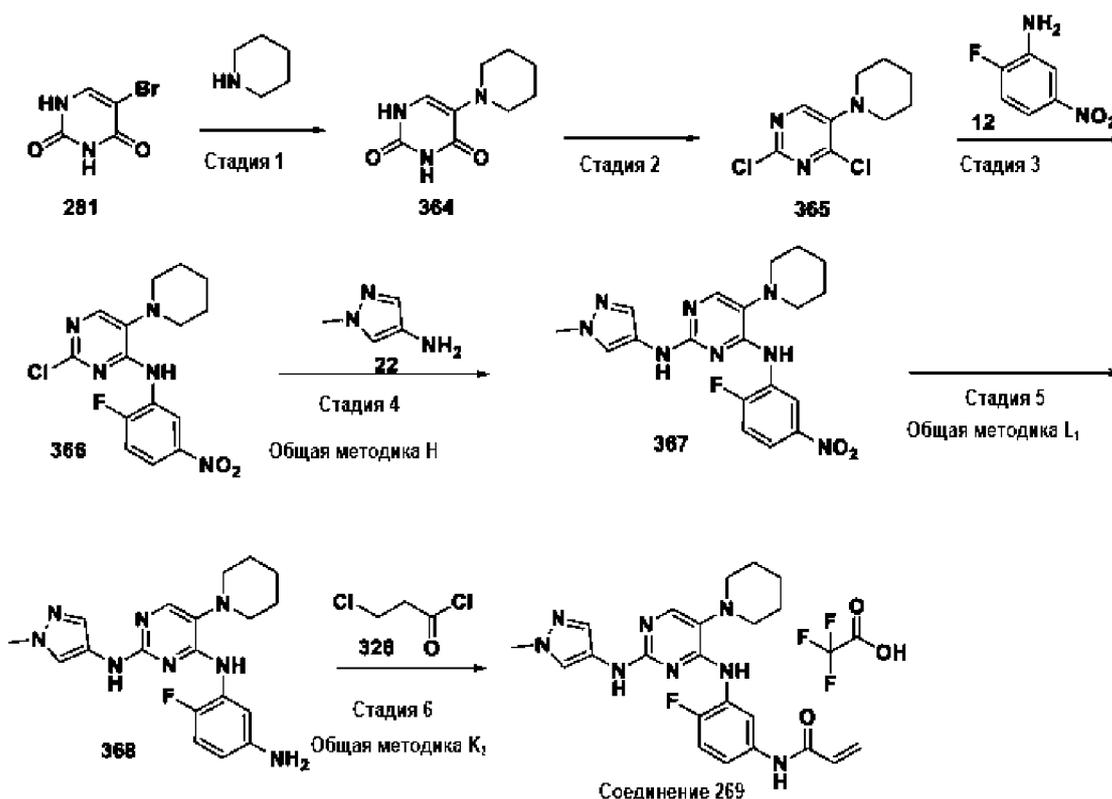
[0584] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике К₂, с получением требуемого соединения (соединение 266) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0585] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,25 (с, 1H), 8,87 (уш.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (дд, J = 6,8 Гц, J = 2,4 Гц, 1H), 7,63 - 7,61 (м, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,45 - 6,39 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 4,03 - 4,00 (м, 1H), 3,97 - 3,91 (м, 1H), 3,82 - 3,77 (м, 1H), 3,68 - 3,64 (м, 1H), 3,54 - 3,44 (м, 4H), 2,36-2,28 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 424,2.

[0586] Таблица 21: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 267 | | К ₂ | 473,3 | δ 9,96 (м, 1H), 9,55 (м, 2H), 8,03 (с, 2H), 7,90 - 7,89 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,32 - 7,14 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 6,42 - 6,36 (м, 1H), 6,23 (дд, J = 18,8 Гц, J = 16,8 Гц, 1H), 5,75 (дд, J = 12,0 Гц, J = 10,0 Гц, 1H), 3,49 (уш.с, 3H), 2,68 - 2,65 (м, 6H). |
| 268 | | К ₂ | 481,2 | δ 10,35 (с, 1H), 10,11 (уш.с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 8,66 (д, J = 19,6 Гц, 1H), 8,23 - 8,19 (м, 2H), 8,08 - 8,04 (м, 3H), 7,85 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,76 (уш.с, 1H), 7,54 (уш.с, 1H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,42 - 6,35 (м, 1H), 6,26 - 6,21 (м, 1H), 5,76 (дд, J = 10,4 Гц, J = 2,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H). |

Схема 86: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (соединение 383)



Стадия 1: Синтез 5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (415)

[0587] Смесь 5-бром-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (281) (3,00 г, 15,7 ммоль) в пиперидине (6,22 мл, 62,8 ммоль) нагревали при 110 °С в течение 15 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли метанол (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Твердые вещества отфильтровывали, промывали метанолом (50 мл) и сушили с получением требуемого продукта (364) в виде белого твердого вещества (2,9 г, неочищенное). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 196,2.

Стадия 2: Синтез 2,4-дихлор-5-(пиперидин-1-ил)пиримидина (365)

[0588] К перемешиваемому раствору 5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона (364) (0,5 г, 2,56 ммоль) в фосфорилтрихлориде (5 мл) добавляли триэтиламин (0,714 мл, 5,12 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 15 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и упаривали. Остаток разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием очистителя combiflash и элюировали 25% этилацетатом в гексане с получением требуемого продукта (365) в виде бесцветной жидкости (0,53 г, 89%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ 231,9.

Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-(2-фтор-5-нитрофенил)-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-амина (366)

[0589] К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-нитроанилина (12) (0,336 г, 2,15 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (0,172 г, 4,31 ммоль, 60 % в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем добавляли раствор 2,4-дихлор-5-(пиперидин-1-ил)пиримидина (365) (0,5 г, 2,15 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью очистителя combiflash и элюировали 20% этилацетатом в гексане с получением желаемого продукта (366) в виде желтого твердого вещества (0,1 г, 13%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 352,1.

Стадия 4: Синтез N4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2,4-диамина (367)

[0590] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого соединения (367) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 413,2.

Стадия 5: Синтез N4-(5-амино-2-фторфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-2,4-диамина (368)

[0591] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L₁**, с получением требуемого соединения (368) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 383,2.

Стадия 6: Синтез N-(4-фтор-3-((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид (соединение 269)

[0592] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 269**) в виде не совсем белого твердого вещества.

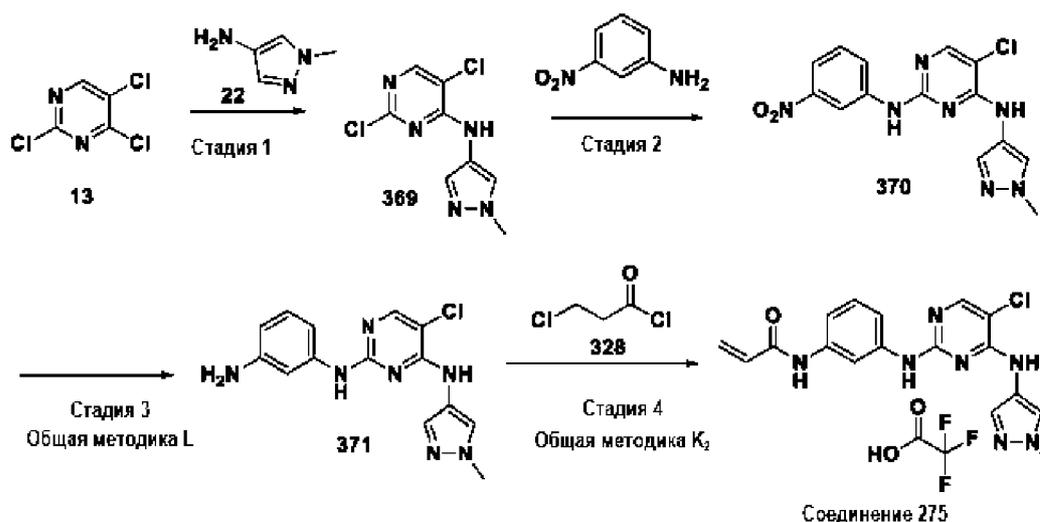
[0593] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,85 (уш.с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,01 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,73 (уш.с, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,46-6,40 (м, 1H), 6,29-6,24 (м, 1H), 5,79 (дд, J = 10,0 Гц, J = 2,0 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,84 (уш.с, 4H), 1,74 (уш.с, 4H), 1,54 (уш.с, 2H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 437,3.

[0594] Таблица 22: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|---|
| 270 | | К ₂ | 484,2 | δ 10,32 (уш.с, 1H), 10,20 (шир.с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,97-7,80 (м, 4H), 7,59 (уш.с, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 6,90-7,38 (м, 4H), 6,45-6,38 (м, 1H), 6,28-6,23 (м, 1H), 5,75 (дд, J = 10,0 Гц, J = 1,6 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,61 (уш.с, 3H, слитый с пиком воды ДМСO). |
| 271 | | К ₂ | 486,1 | δ 10,29 (с, 1H), 9,62 (уш.с, 1H), 8,97 (уш.с, 1H), 8,27-8,17 (м, 1H), 7,82-7,81 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53-6,91 (м, 3H), 6,45-6,38 (м, 2H), 6,28-6,24 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 1,72 (уш.с, 6H). |
| 272 | | К ₂ | 475,3 | δ 10,29 (с, 1H), 9,84 (уш.с, 1H), 8,94 (уш.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 - 7,88 (м, 1H), 7,57 (уш.с, 1H), 7,43 (уш.с, 2H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 6,49 - 6,41 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 2H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 4,91 - 4,83 (м, 2H), 4,78 - 4,77 (м, 2H), 1,75 (уш.с, 6H). |

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [М+Н] | ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------------|--|
| 273 | | К ₂ | 491,1 | δ 10,26 (с, 1Н), 9,41 (уш.с, 1Н), 8,91 (уш.с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,81 - 7,78 (м, 1Н), 7,65 (уш.с, 1Н), 7,34 - 7,30 (м, 1Н), 7,21-6,95 (м, 3Н), 6,45-6,39 (м, 1Н), 6,28-6,23 (м, 1Н), 5,78-5,75 (м, 1Н), 3,70 (уш.с, 3Н), 0,94 (с, 6Н). |
| 274 | | К ₂ | 490,1 | δ 11,21 (уш.с, 1Н), 8,05 (уш.с, 2Н), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 2Н), 7,67 (д, J = 13,6 Гц, 3Н), 7,53 (с, 1Н), 7,38-7,28 (м, 5Н), 6,89 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,54-6,50 (м, 2Н), 5,87-5,84 (м, 1Н), 3,90-3,88 (м, 3Н). |

Схема 87: Синтез N-(3-((5-хлор-4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 275)



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-хлор-N-(2-фтор-3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (369)

[0595] К раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (0,50 г, 2,73 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат калия (0,94 г, 6,81 ммоль) и 1-метил-1Н-

пиразол-4-амин (22) (0,265 г, 2,73 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 3 часов. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ и ЖХ-МС) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь добавляли к ледяной воде (50 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, сушили и использовали для дальнейших стадий без какой-либо очистки. ЖХ-МС [M+H]⁺ 244,0.

Стадия 2: Синтез 5-хлор-N4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N2-(3-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина (370)

[0596] К раствору 2,5-дихлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина (420) (0,25 г, 1,02 ммоль) в изопропаноле (10 мл) добавляли 3- нитроанилин (0,141 г, 1,02 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,078 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 100°С в течение 12 часов. Через 12 часов (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали ледяным изопропанолом (5 мл). Твердое вещество сушили и использовали для дальнейших стадий без какой-либо очистки. ЖХ-МС [M+H]⁺ 346,1.

Стадия 3: Синтез N2-(3-аминофенил)-5-хлор-N4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (371)

[0597] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике L, с получением требуемого соединения (371) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 316,1.

Стадия 4: Синтез N-(3-((5-хлор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида (соединение 275)

[0598] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике K₂, с получением требуемого соединения (соединение 275) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0599] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,11 (с, 1H), 9,46 (уш.с, 1H), 9,29 (уш.с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,36 - 7,32 (м, 2H), 7,26 - 6,90 (м, 2H), 6,49 - 6,42 (м, 1H), 6,26 - 6,21 (м, 1H), 5,75 - 5,72 (м, 1H), 3,75 (с, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 370,1.

[0600] **Таблица 23:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|-----------|----------------|-------|--|
|---------|-----------|----------------|-------|--|

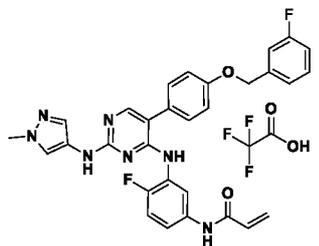
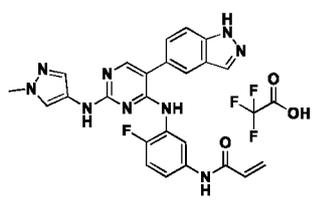
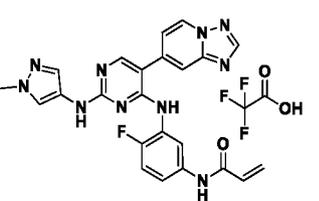
| | | | [M+H] | |
|-----|--|----------------|-------|---|
| 276 |  | К ₂ | 554,2 | δ 10,28 (с, 1H), 9,95 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 7,87–7,85 (м, 2H), 7,58 (уш.с, 1H), 7,49 - 7,44 (м, 3H), 7,37 - 7,26 (м, 4H), 7,21 - 7,09 (м, 5H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,25 (дд, J = 1,6 Гц, J = 16,8 Гц, 1H), 5,77 (дд, J = 2,0 Гц, J = 10,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,60 (уш.с, 3H). |
| 277 |  | К ₂ | 470,2 | δ 13,20 (уш.с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,93 (уш.с, 1H), 9,31 (уш.с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,92-7,85 (м, 3H), 7,70-7,50 (м, 2H), 7,49–6,90 (м, 5H), 6,44–6,38 (м, 1H), 6,25 (дд, J = 16,8 Гц, J = 2,0 Гц, 1H), 5,77 (дд, J = 10 Гц, J = 1,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H). |

Таблица 39: Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| Соед. № | Структура | Общая методика | ЖХ-МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|---------|---|----------------|-------------|--|
| 278 |  | К ₂ | 471,2 | δ 10,32 (с, 1H), 10,21 (уш.с, 1H), 9,53 (уш.с, 1H), 9,06 (дд, J = 7,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,13 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (уш.с, 1H), 7,56 (уш.с, 1H), 7,38 - 6,95 (м, 4H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 2H), 5,7 (дд, J = 12,0 Гц, J = 4,0 Гц, 1H), 3,57 (уш.с, 3H). |

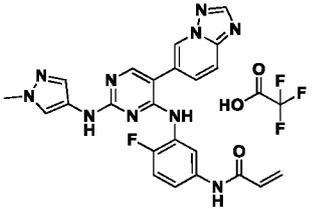
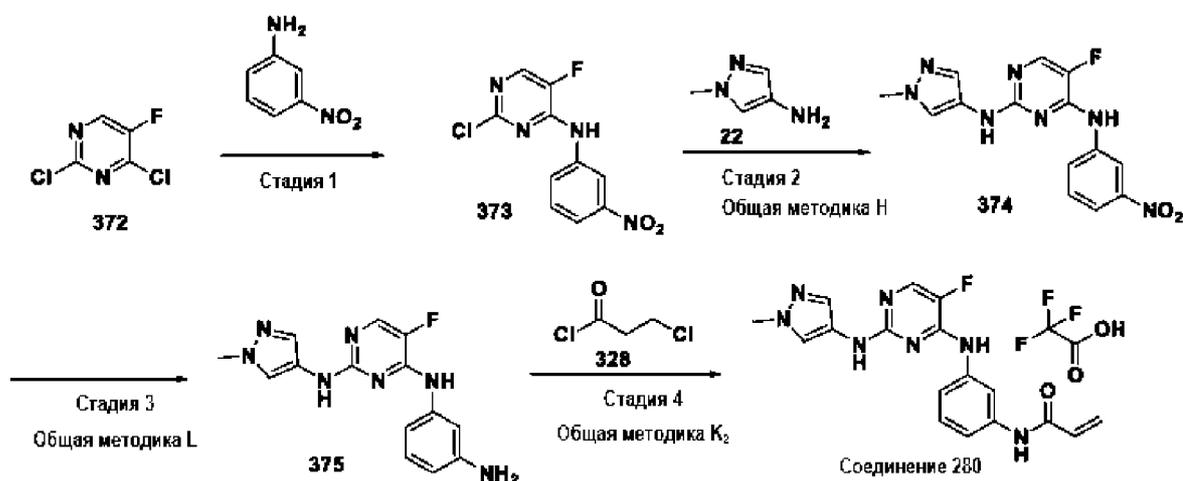
| | | | | |
|-----|---|----------------|-------|--|
| 279 |  | K ₂ | 471,2 | <p>δ 10,30 (с, 1H), 9,43 (уш.с, 2H), 9,13 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,71 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 3H), 6,42 - 6,36 (м, 1H), 6,23 (дд, J = 17,2 Гц, J = 1,2 Гц, 1H), 5,75 (дд, J = 10,0 Гц, J = 1,6 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H).</p> |
|-----|---|----------------|-------|--|

Схема 88: Синтез N-[3-({5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 280)



Стадия 1: Синтез 2-хлор-5-фтор-N-(3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (373)

[0601] К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (372) (1 г, 5,99 ммоль), 3-нитроанилина (0,91 г, 6,59 ммоль) в изопропанол (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,33 г, 18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший твердый осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили с получением 2-хлор-5-фтор-N-(3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (373) (1,25 г, 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 269,1.

Стадия 2: Синтез 2-хлор-5-фтор-N-(3-нитрофенил)пиримидин-4-амина (374)

[0602] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в общей методике Н, с получением требуемого соединения (374) в виде

бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 330,2.

Стадия 3: Синтез N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (375)

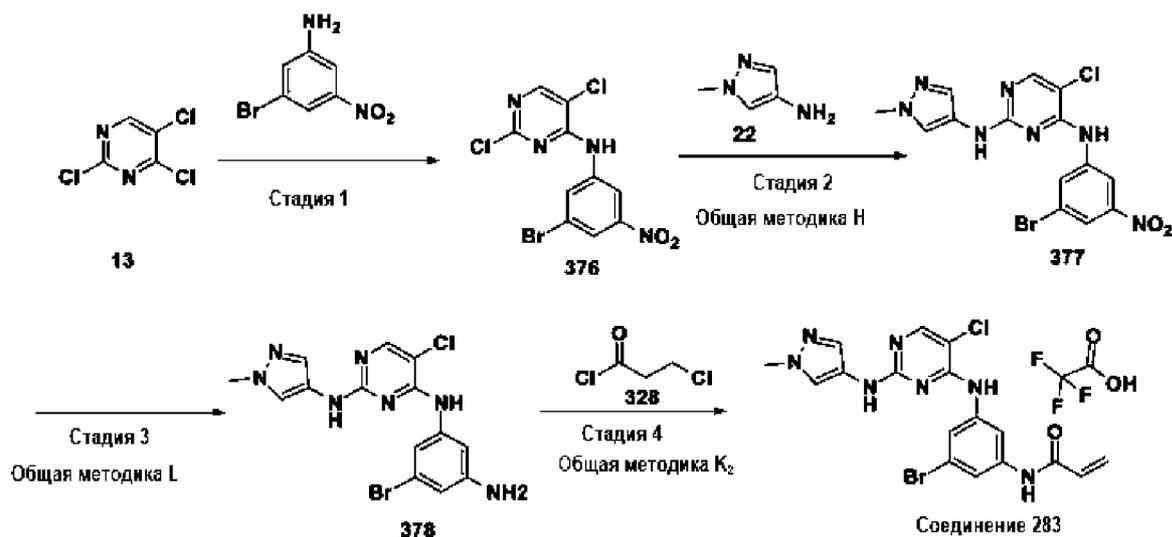
[0603] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (375) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $[M+H]^+$ 300,2.

Стадия 4: Синтез N-[3-({5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 280)

[0604] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K₂**, с получением требуемого соединения (соединение 280) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0605] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,27 (м, 2H), 8,20 (уш.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 - 7,34 (м, 6H), 6,64 - 6,49 (с, 1H), 6,42 - 6,23 (м, 1H), 6,07 - 6,03 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 2,83 (с, 3H); ЖХ-МС $[M+H]^+$ 354,2.

Схема 89: Синтез N-[3-бром-5-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида (соединение 283)



Стадия 1: Синтез N-(3-бром-5-нитрофенил)-2,5-дихлорпиримидин-4-амина (376)

[0606] К перемешиваемому раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (13) (0,5 г, 2,73 ммоль), 3-бром-5-нитроанилина (0,651 г, 3,0 ммоль) в диметилформамиде (5,0 мл) добавляли карбонат калия (0,94 г, 6,81 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 12 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и

ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 75% гептаном в этилацетате с получением N-(3-бром-5-нитрофенил)-2,5-дихлорпиримидин-4-амин (0,6 г, 62%)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (376) в виде желтого твердого вещества (0,8 г, 33%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 364,9.

Стадия 2: Синтез N4-(3-бром-5-нитрофенил)- 5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (377)

[0607] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике Н**, с получением требуемого соединения (377) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 424.

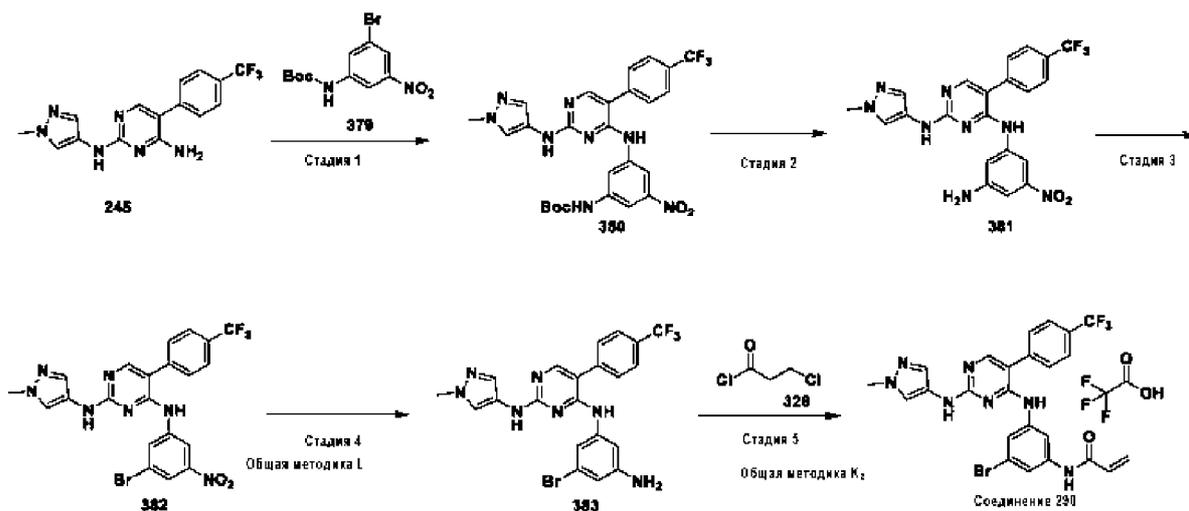
Стадия 3: Синтез N4-(3-амино-5- бромфенил)-5-хлор-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (378)

[0608] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (378) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 394,2.

Стадия 4: Синтез N-[3-бром-5-({5-хлор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп- 2-енамид (соединение 283)

[0609] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике К₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 283**) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 9,35 (уш.с, 1H), 9,12 (уш.с, 1H), 8,17 - 8,07 (м, 1H), 7,86 - 7,78 (м, 2H), 7,49 - 7,31 (м, 4H), 6,44 - 6,39 (м, 1H), 6,35 - 6,26 (м, 1H), 5,81-5,78 (м, 1H), 3,65 (с, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 448,1.

[0610] **Таблица 24:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:



Стадия 1: Синтез трет-бутил N-[3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-5-нитрофенил]карбамата (380)

[0611] К перемешиваемому раствору N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (245) (1 г, 2,99 ммоль) в 1,4-диоксан (20 мл), добавляли трет-бутил-N-(3-бром-5-нитрофенил)карбамат (379) (1,42 г, 4,49 ммоль), карбонат цезия (2,92 г, 8,97 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, затем добавляли трис(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (0,137 г, 0,150 ммоль), [5-(дифенилфосфанил)-9,9-диметил-9H-ксантен-4-ил]дифенилфосфан (0,086 г, 0,150 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 105 °С в течение 12 часов. Затем реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением трет-бутил N-[3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-5-нитрофенил]карбамата (380) в виде коричневого твердого вещества (1 г, 46%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 571,1.

Стадия 2: Синтез N4-(3-амино-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (381)

[0612] К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)-5-нитрофенил]карбамата (380) (0,980 г, 1,72 ммоль) в дихлорметане (10 мл), медленно по каплям добавляли при комнатной температуре HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали в течение 6 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали эфиром с

получением N4-(3-амино-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (381) (0,8 г, 69%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 471,0

Стадия 3: Синтез N4-(3-бром-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (382)

[0613] К перемешиваемому раствору N4-(3-амино-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (381) (0,8 г, 1,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл), воде (10 мл), добавляли бромтрихлорметан (4,19 мл, 42,5 ммоль), нитрит натрия (0,587 г, 8,5 ммоль) и уксусную кислоту (2,92 мл, 51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал промывали эфиром с получением N4-(3-бром-5-нитрофенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (382) (0,8 г, 62%). ЖХ-МС [M+H]⁺ 536,0.

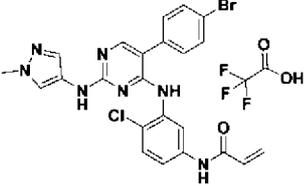
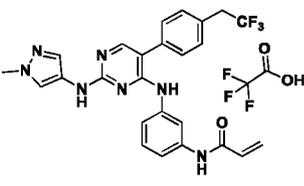
Стадия 4: Синтез N4-(3-амино-5-бромфенил)-N2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (383)

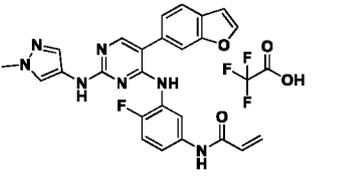
[0614] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике L**, с получением требуемого соединения (383) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]⁺ 506,0.

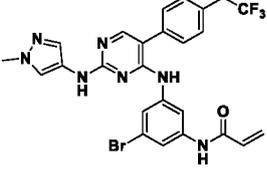
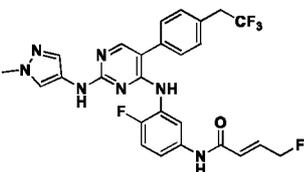
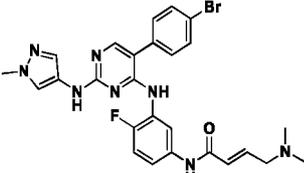
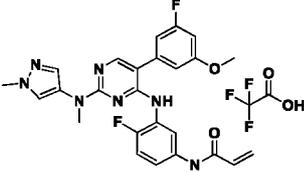
Стадия 5: Синтез N-[3-бром-5-({2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-5-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)фенил]проп-2-енамида соль ТФУ (соединение 290):

[0615] Титульное соединение получали способом, по существу аналогичным способу, упомянутому в **общей методике K₂**, с получением требуемого соединения (**соединение 2290**) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 9,70 (уш.с, 1H), 9,13 (уш.с, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,84 - 7,72 (м, 6H), 7,47 - 7,38 (м, 3H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,29 - 6,24 (м, 1H), 5,81-5,78 (м, 1H), 3,68 (уш.с, 3H). ЖХ-МС [M+H]⁺ 560,1.

[0616] **Таблица 25:** Следующие соединения были получены с использованием методик, описанных выше:

| № соед. | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 291 |  | K ₂ | 438,2 | δ 10,49 (с, 1H), 9,50 - 9,10 (м, 2H), 8,20 - 7,98 (м, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,45 - 6,90 (м, 3H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,30 - 6,26 (м, 1H), 5,82 - 5,79 (м, 1H), 3,55 (уш.с, 3H). |
| 292 |  | K ₂ | 525,1 | δ 10,38 (с, 1H), 9,93 (уш.с, 1H), 9,34 (уш.с, 1H), 7,93 - 7,88 (м, 2H), 7,71 - 7,47 (м, 7H), 7,17 (уш.с, 1H), 7,07 (уш.с, 1H), 6,43 - 6,39 (м, 1H), 6,24 - 6,21 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,53 (уш.с, 3H). |
| 293 |  | K ₂ | 493,0 | δ 10,43 (уш.с, 1H), 10,28 (с, 1H), 9,77 (уш.с, 1H), 7,92 - 7,87 (м, 2H), 7,58 - 7,40 (м, 6H), 7,34 - 7,25 (м, 3H), 7,17 (уш.с, 1H), 6,48 - 6,41 (м, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 2H), 3,62 (уш.с, 3H). |
| 294 |  | K ₂ | 538,2 | δ 10,28 (с, 1H), 9,95 (уш.с, 1H), 9,31 (уш.с, 1H), 7,93 - 7,92 (м, 2H), 7,59 - 7,52 (м, 4H), 7,40 - 7,00 (м, 5H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,25 - 6,21 (м, 1H), 5,76 - 5,73 (м, 1H), 3,56 (уш.с, 3H), 1,40 - 1,37 (м, 2H), 1,21 - 1,12 (м, 2H). |

| № соед. | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 299 |  | К ₂ | 470,2 | <p>δ 10,29 (с, 1H), 10,02 (уш.с, 1H), 9,39 (уш.с, 1H), 8,09 - 7,78 (м, 5H), 7,58 (уш.с, 1H), 7,40 - 7,36 (м, 2H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,06 - 7,05 (м, 2H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,28 - 6,23 (м, 1H), 5,78 - 5,75 (м, 1H), 3,60 (с, 3H).</p> |
| 300 |  | К ₂ | 540,2 | <p>δ 10,32 (с, 1H), 10,17 (уш.с, 1H), 9,49 (уш.с, 1H), 7,93 - 7,88 (м, 2H), 7,62 - 7,56 (м, 3H), 7,54 - 7,38 (м, 2H), 7,22 - 7,12 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 7,01 - 6,97 (м, 2H), 6,92 - 6,89 (м, 2H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 6,26 - 6,21 (м, 1H), 5,77 - 5,74 (м, 1H), 3,57 (уш.с, 3H).</p> |
| 301 |  | К ₂ | 569,4 | <p>δ 10,10 (с, 1H), 9,11 (уш.с, 1H), 8,27 (уш.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,78 - 7,77 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 - 7,51 (м, 2H), 7,47 - 7,45 (м, 2H), 7,28 - 7,19 (м, 3H), 6,76 - 6,69 (м, 1H), 6,27 - 6,23 (м, 1H), 3,74 - 3,63 (м, 2H), 3,56 (уш.с, 3H), 3,06 - 3,05 (м, 2H), 2,22 - 2,12 (м, 6H).</p> |

| № соед. | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [M+H] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|---|-------------------|--------------------|---|
| 302 |  | К ₂ | 572,2 | <p>δ 10,32 (с, 1H), 9,87 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 - 7,71 (м, 2H), 7,66 - 7,35 (м, 7H), 7,21 - 6,95 (м, 1H), 6,42 - 6,38 (м, 1H), 6,26 - 6,22 (м, 1H), 5,79 - 5,76 (м, 1H), 3,74 - 3,66 (м, 5H).</p> |
| 303 |  | J | 544,3 | <p>δ 10,22 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 - 7,42 (дд, J = 8,4 Гц, J = 28,8 Гц, 1H), 6,89 (м, 6H), 6,34 (с, 1H), 6,32 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,53 (уш.с, 3 H).</p> |
| 304 |  | J | 565,0 | <p>δ 10,53 (с, 1H), 10,37 (уш.с, 1H), 10,07 (уш.с, 1H), 9,39 (уш.с, 1H), 7,99 (уш.с, 1H), 7,84 - 7,83 (м, 1H), 7,73 - 7,64 (м, 3H), 7,49 - 7,38 (м, 3H), 7,27 - 7,02 (м, 2H), 6,78 - 6,71 (м, 1H), 6,48 - 6,40 (м, 1H), 4,18 - 4,16 (с, 2H), 3,95 (уш.с, 3H), 3,10 (с, 6H).</p> |
| 305 |  | К ₂ | 492,3 | <p>δ 10,25 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,94 (уш.с, 2H), 7,62 (уш.с, 1H), 7,49 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 6,92 - 6,87 (м, 4H), 6,46 - 6,39 (м, 1H), 6,25 (дд, J = 16,8 Гц, J = 1,6 Гц, 1H), 5,76 (дд, J = 10,0 Гц, J = 1,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 6H),</p> |

| № соед. | Структура | Общая методика | ЖХ- МС [М+Н] | ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) |
|------------|-----------|-------------------|--------------------|--|
| | | | | 3,17 (с, 3H). |

Пример 2: Анализы клеточной пролиферации (Alamar Blue).

Детали клеточной линии:

1. EGFR(D770_N771insSVD), экспрессирующий стабильную клеточную линию Ва/Ф3
2. EGFR (A767_dupASV), экспрессирующий стабильную клеточную линию Ва/Ф3
3. клетки А431
4. EGFR (H773insNPH), экспрессирующий стабильную клеточную линию Ва/Ф3
5. HER2 (A775_G776insYVMA), экспрессирующий стабильную клеточную линию Ва/Ф3

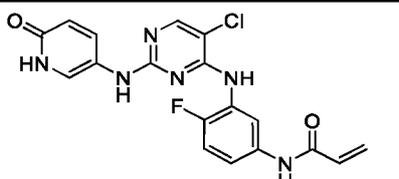
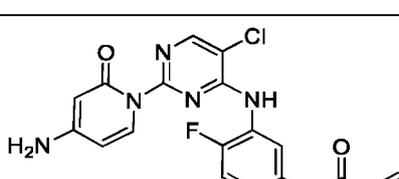
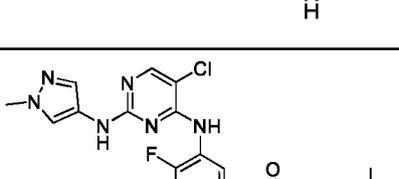
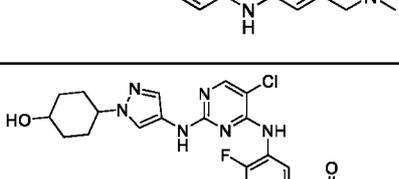
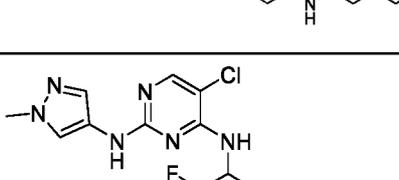
Процедура анализа:

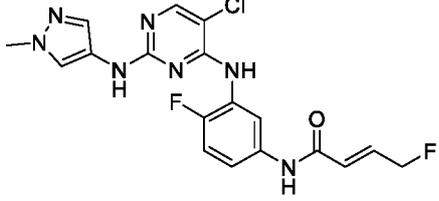
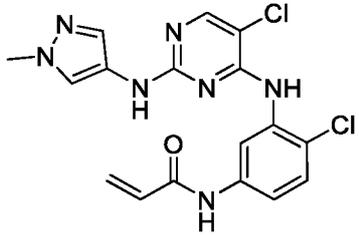
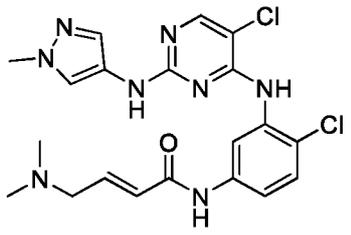
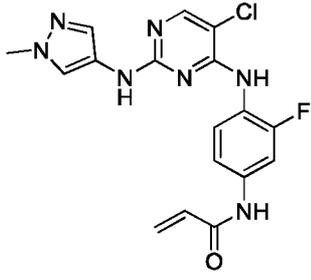
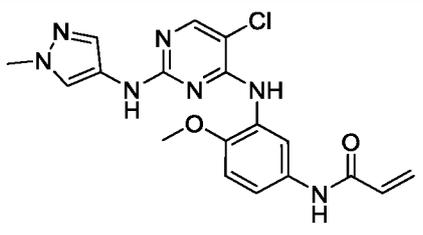
1. Клетки посевного материала в количестве 5000 для А431 и 15000 клеток для Ва/Ф3 высевают в 100 мкл/лунки в полной среде (для А431: DMEM с 10% FBS и для клеток Ва/Ф3: RPMI с 10% FBS) в 96-луночном планшете для тканевых культур. Внешние лунки оставляют без клеток для фоновых измерений. Инкубируют при 37 градусах Цельсия в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ в течение 16-18 часов.
2. Добавляют 0,025 мл 5-кратного разбавления соединения или контроля ДМСО. Диапазон конечных концентраций соединения составляет 10-0,0005 мкМ, приготовленных в 3-кратных серийных разведениях. Инкубируют в течение 72 часов при 37 градусах Цельсия в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.
3. Добавляют 0,0125 мл реагента Alamar Blue™ в каждую лунку с помощью многоканальной пипетки и осторожно постукивают по каждой стороне планшета для перемешивания. Инкубируют в течение 3 часов при 37 градусах Цельсия в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.
4. Планшеты считывают на флуоресцентном ридере (Tecan Spark Control, устройство: Spark, серийный номер: 1801006040) при длине волны возбуждения 540 нм, длине волны эмиссии 590 нм.

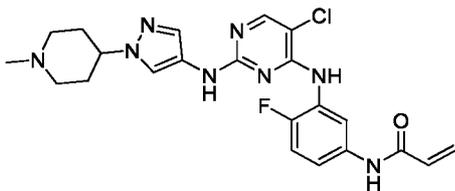
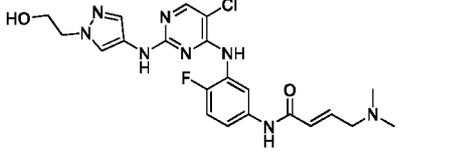
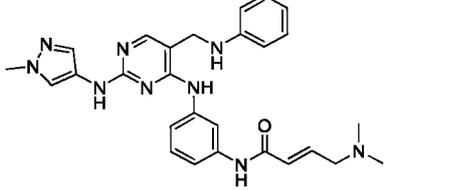
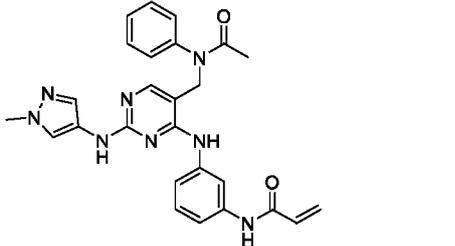
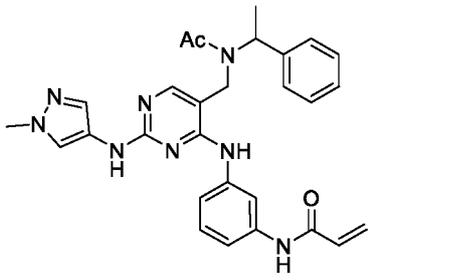
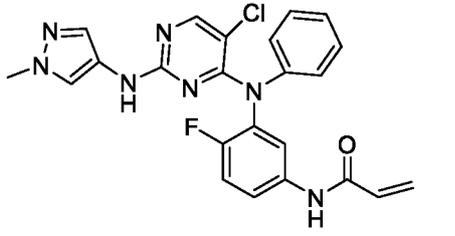
5. Анализ данных был выполнен с использованием XLfit 5.5.0.5.

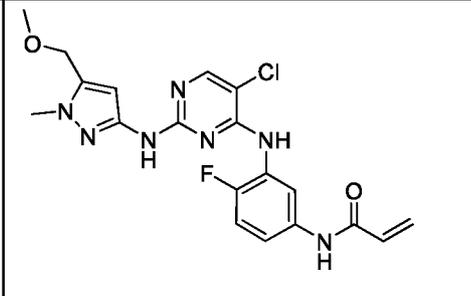
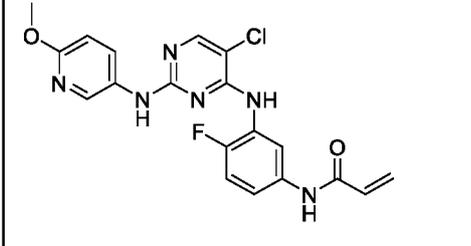
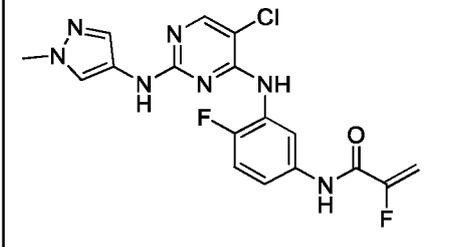
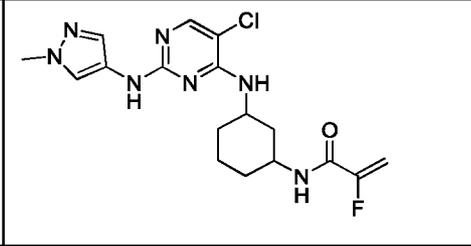
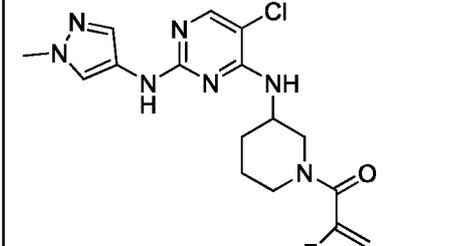
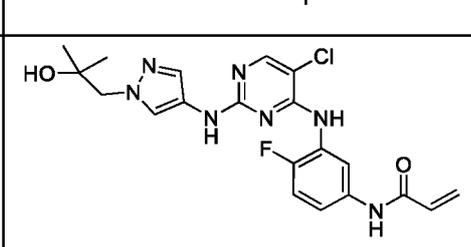
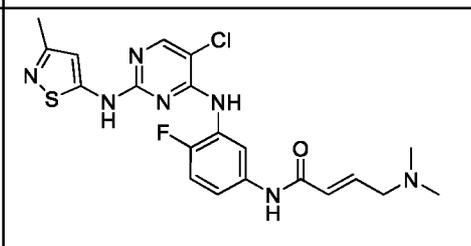
[0617] В таблице 26 показана активность соединений по настоящему изобретению в анализах клеточной пролиферации EGFR и HER2.

[0618] Таблица 26: Данные клеточной пролиферации.

| № соед. | Структура | A431 IC ₅₀ (нМ) | A767 IC ₅₀ (нМ) | D770 IC ₅₀ (нМ) | NPH IC ₅₀ (нМ) | YV MA IC ₅₀ (нМ) |
|------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1 |  | 3920 | 930 | 1032 | 796 | HO |
| 2 |  | >10000 | >10000 | 9244 | HO | HO |
| 3 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 4 |  | 6589 | 1755 | 2999 | HO | HO |
| 5 |  | >10000 | 7379 | 5583 | HO | 4278 |
| 6 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 9014 |

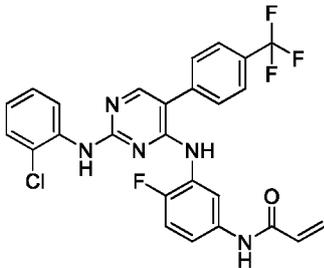
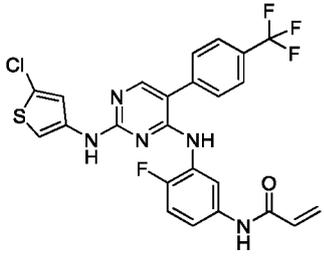
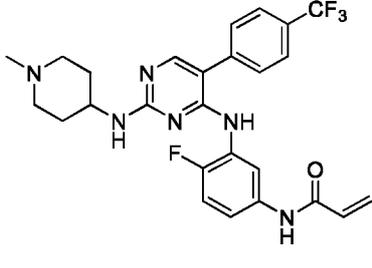
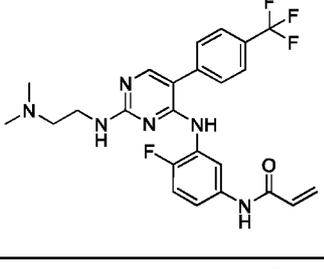
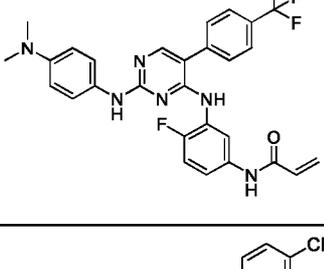
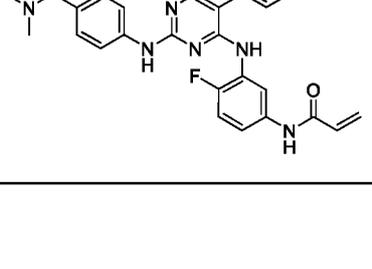
| | | | | | | |
|----|---|--------|--------|--------|----|--------|
| 7 |  | 8728 | 995 | 3272 | HO | 3222 |
| 8 |  | 8585 | 7580 | 7454 | HO | 4991 |
| 9 |  | 8025 | >10000 | 9480 | HO | 7486 |
| 10 |  | 3009 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 11 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 4720 |
| 12 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 7031 |
| 13 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |

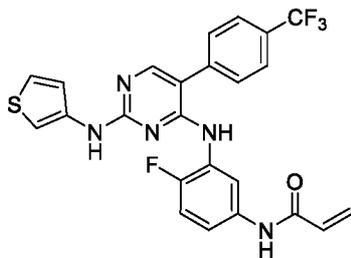
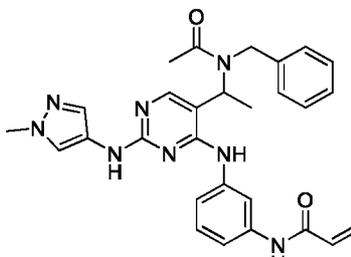
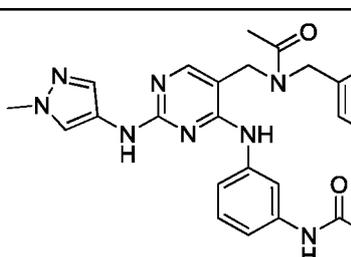
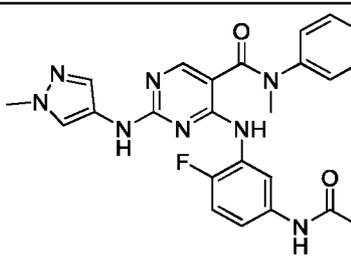
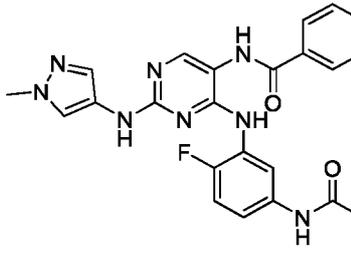
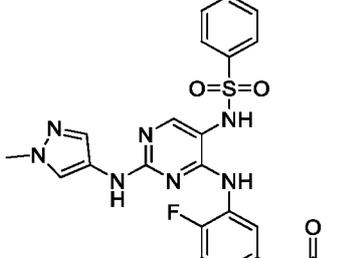
| | | | | | | |
|----|---|--------|--------|--------|-----|--------|
| 14 |  | 1827 | 170 | 320 | 192 | 756 |
| 15 |  | 4221 | 371 | 373 | HO | 543 |
| 16 |  | 9041 | 8841 | 9055 | HO | 1704 |
| 17 |  | 7742 | 1020 | 1527 | HO | 1881 |
| 18 |  | >10000 | 7157 | >10000 | HO | >10000 |
| 19 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |
| 20 |  | >10000 | HO | 2411 | HO | HO |

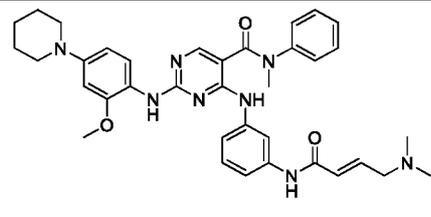
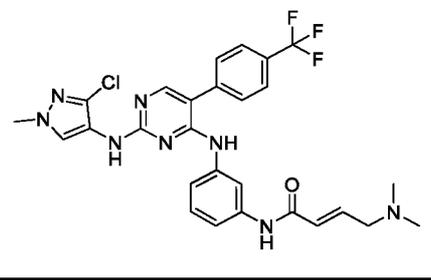
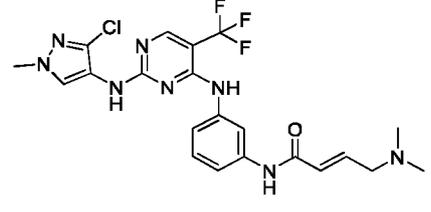
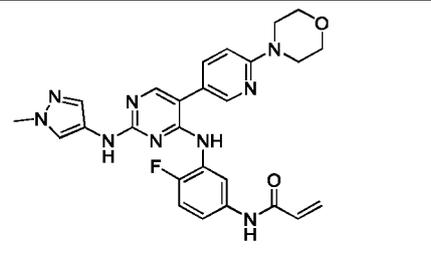
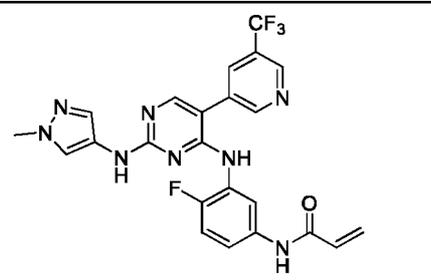
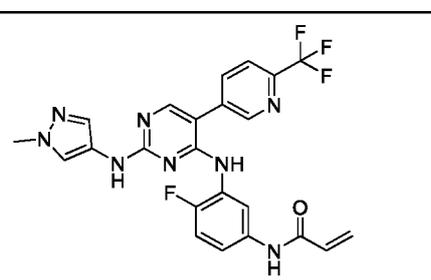
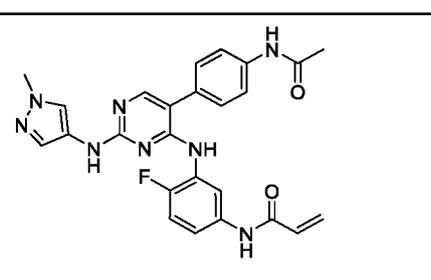
| | | | | | | |
|----|---|--------|--------|--------|--------|----|
| 21 |  | >10000 | HO | 4757 | HO | HO |
| 22 |  | 7104 | 3000 | 7954 | 4738 | HO |
| 23 |  | >10000 | 9918 | >10000 | 4473 | HO |
| 24 |  | >10000 | >10000 | >10000 | 4126 | HO |
| 25 |  | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 | HO |
| 26 |  | 7407 | 2453 | 4857 | 2092 | HO |
| 27 |  | >10000 | 1987 | 2617 | HO | HO |

| | | | | | | |
|----|--|--------|--------|--------|------|--------|
| 28 | | >10000 | 2240 | 3128 | 3005 | HO |
| 29 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |
| 30 | | >10000 | 9626 | >10000 | HO | 2641 |
| 31 | | 9802 | 9872 | 9961 | HO | 5183 |
| 32 | | >10000 | 885 | 824 | HO | 1610 |
| 33 | | 4011 | 4067 | 2979 | HO | 3027 |

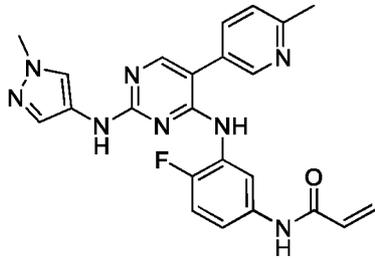
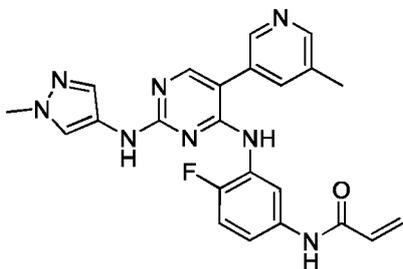
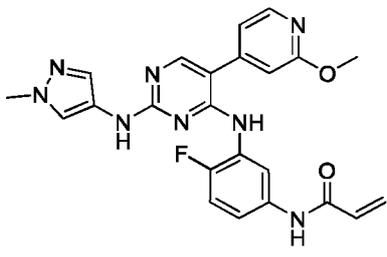
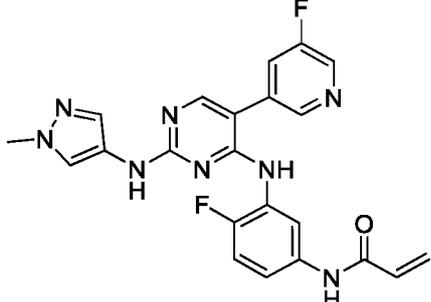
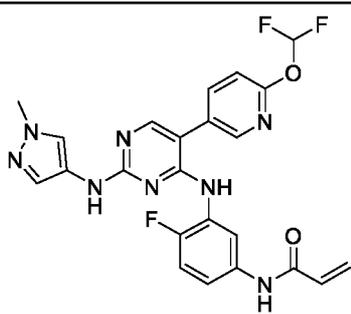
| | | | | | | |
|----|--|--------|--------|--------|------------|------------|
| 34 | | >10000 | 9314 | 9517 | >100 00 | HO |
| 35 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >100 00 |
| 36 | | 8150 | 332 | 357 | HO | 416 |
| 37 | | 185 | 73 | 34 | 85 | 974 |
| 38 | | 1356 | 947 | 360 | HO | HO |
| 39 | | 2925 | 8294 | 3040 | HO | HO |

| | | | | | | |
|----|---|------|--------|--------|-----|-----|
| 40 |  | 3834 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 41 |  | 7330 | >10000 | 1661 | HO | HO |
| 42 |  | 8993 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 43 |  | 3674 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 44 |  | 484 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 45 |  | 27 | 238 | 105 | 149 | 134 |

| | | | | | | |
|----|---|--------|--------|--------|----|--------|
| 46 |  | 523 | 2737 | 973 | HO | HO |
| 47 |  | >10000 | 7076 | 8846 | HO | >10000 |
| 48 |  | >10000 | >10000 | 8798 | HO | >10000 |
| 49 |  | >10000 | 3293 | 8621 | HO | HO |
| 50 |  | >10000 | 1469 | 1727 | HO | 8622 |
| 51 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |

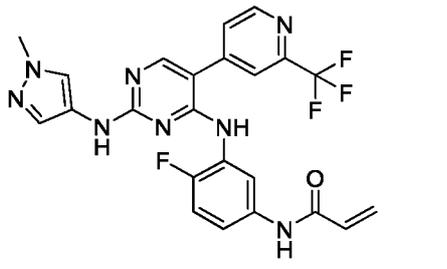
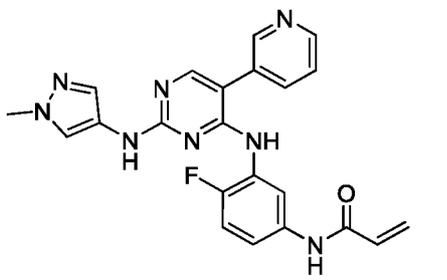
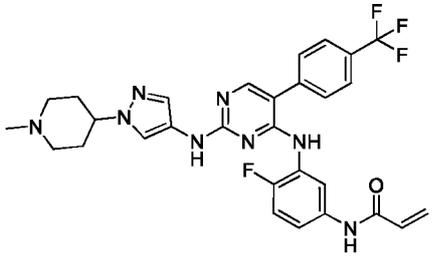
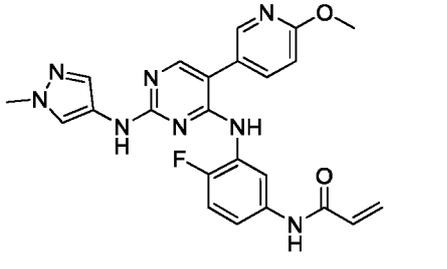
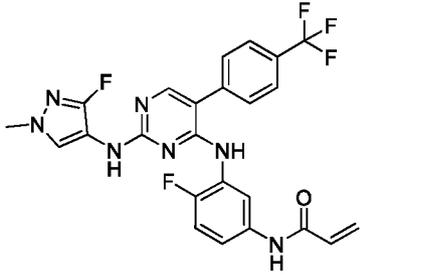
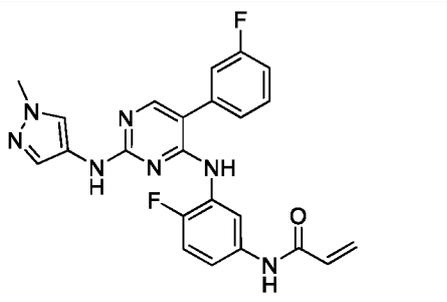
| | | | | | | |
|----|---|--------|------|------|------------|------|
| 52 |  | 6562 | 982 | 3265 | >100 00 | HO |
| 53 |  | 7295 | 1022 | 873 | 1890 | HO |
| 54 |  | 4533 | 1041 | 296 | 380 | HO |
| 55 |  | >10000 | 492 | 945 | HO | 1869 |
| 56 |  | 34 | 33 | 33 | 41 | 92 |
| 57 |  | 1944 | 71 | 44 | 82 | 177 |
| 58 |  | >10000 | 2659 | 2888 | HO | HO |

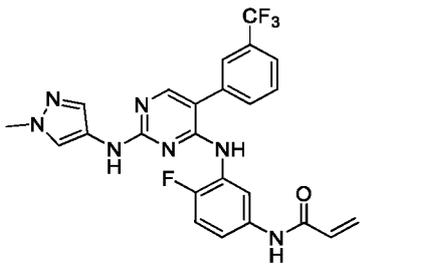
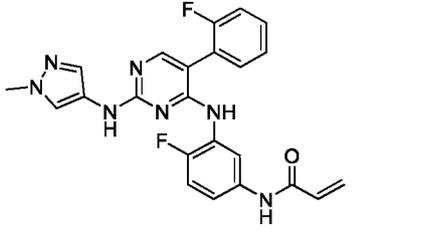
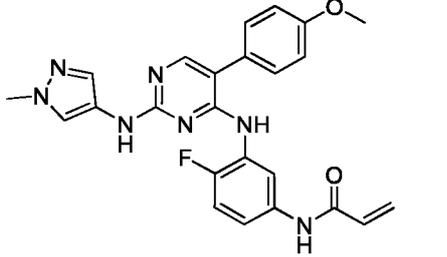
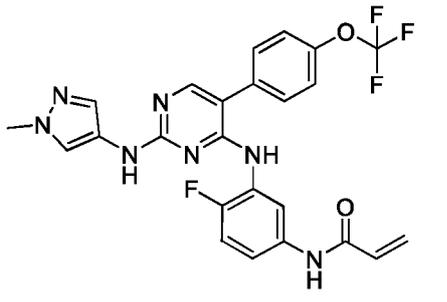
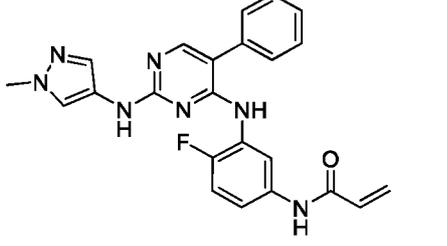
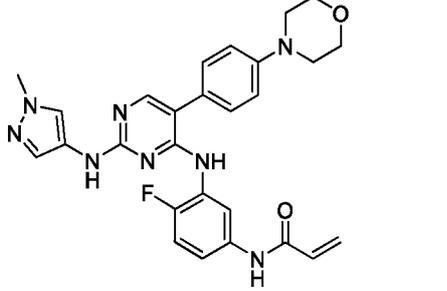
| | | | | | | |
|----|--|--------|--------|--------|-----|-------|
| 59 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 10000 |
| 60 | | >10000 | 7651 | 7941 | HO | 6577 |
| 61 | | 261 | 99 | 56 | 91 | 219 |
| 62 | | >10000 | 307 | 323 | HO | 2586 |
| 63 | | 1276 | 102 | 60 | 116 | 344 |
| 64 | | >10000 | 2998 | 7866 | HO | HO |

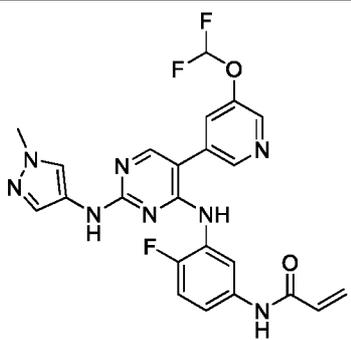
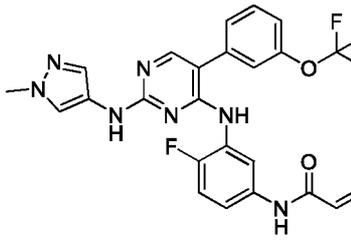
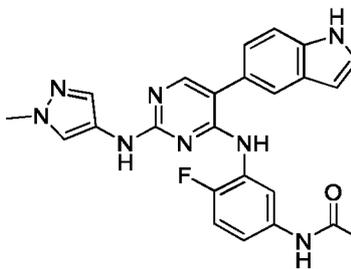
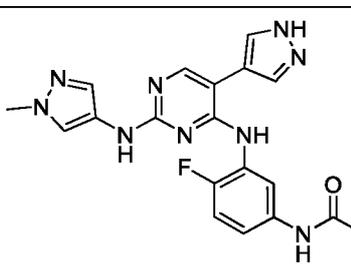
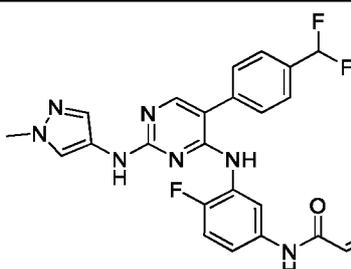
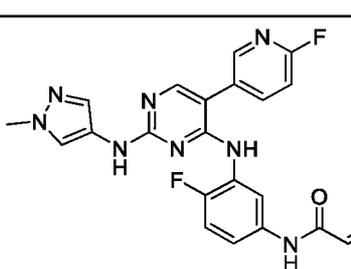
| | | | | | | |
|----|---|------|------|------|-----|-----|
| 65 |  | 1936 | 2743 | 1004 | HO | HO |
| 66 |  | 138 | 35 | 33 | 73 | 50 |
| 67 |  | 120 | 36 | 30 | 41 | 26 |
| 68 |  | 223 | 108 | 101 | 107 | 128 |
| 69 |  | 65 | 14 | 11 | 21 | 19 |
| 70 |  | 77 | 36 | 35 | 88 | 123 |

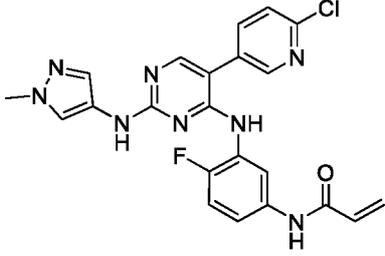
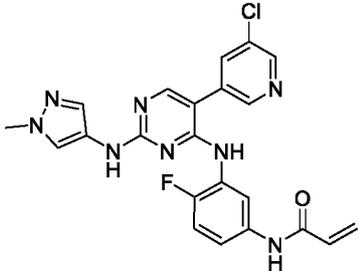
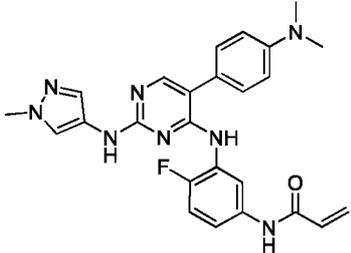
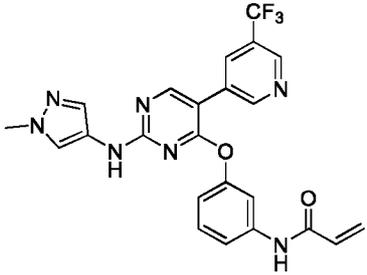
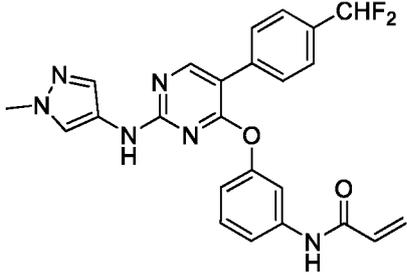
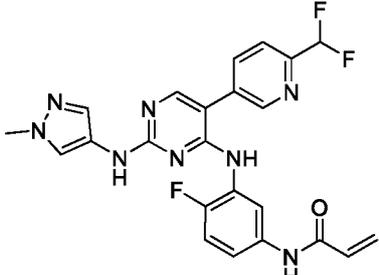
| | | | | | | |
|----|--|-----|-----|-----|-----|------|
| 71 | | 150 | 107 | 107 | 103 | 226 |
| 72 | | 80 | 108 | 99 | 95 | 129 |
| 73 | | 252 | 45 | 39 | 100 | 113 |
| 74 | | 236 | 38 | 36 | 43 | 70 |
| 75 | | 37 | 74 | 35 | 43 | 100 |
| 76 | | 156 | 308 | 265 | HO | 3148 |

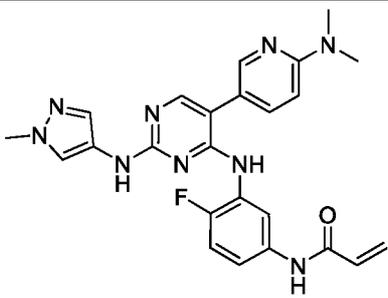
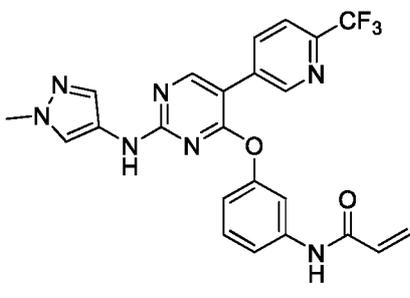
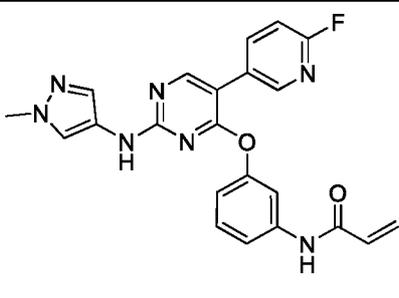
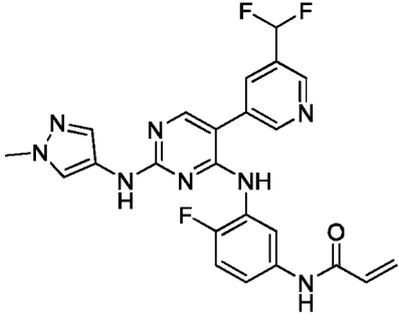
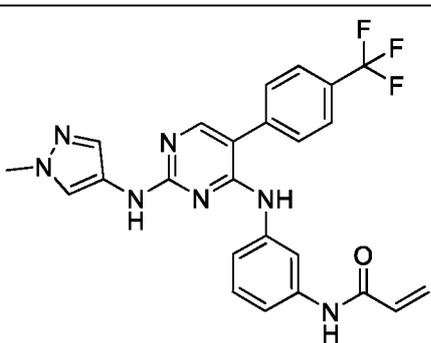
| | | | | | | |
|----|--|--------|--------|--------|----|------|
| 77 | | 1033 | 774 | 299 | HO | 2748 |
| 78 | | >10000 | 93 | 84 | 53 | 266 |
| 79 | | >10000 | 887 | 934 | HO | 896 |
| 80 | | 82 | 751 | 256 | HO | HO |
| 81 | | HO | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 82 | | 590 | 103 | 38 | 57 | 226 |

| | | | | | | |
|----|---|------|-----|-----|-----|-----|
| 83 |  | 53 | 88 | 61 | 51 | 255 |
| 84 |  | 191 | 83 | 64 | 50 | 119 |
| 85 |  | 5439 | 249 | 109 | 119 | 378 |
| 86 |  | 49 | 39 | 36 | 33 | 185 |
| 87 |  | 97 | 239 | 171 | 234 | 413 |
| 88 |  | 929 | 48 | 35 | 49 | 198 |

| | | | | | | |
|----|---|--------|-----|-----|-----|------|
| 89 |  | 84 | 106 | 101 | 58 | 665 |
| 90 |  | 320 | 237 | 103 | 103 | 358 |
| 91 |  | 950 | 108 | 62 | 91 | 479 |
| 92 |  | 133 | 75 | 102 | 89 | 612 |
| 93 |  | >10000 | 315 | 121 | 148 | 465 |
| 94 |  | >10000 | 109 | 542 | 448 | 1269 |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|-----|-----|----|------|
| 95 |  | 102 | 27 | 38 | 45 | 101 |
| 96 |  | 1075 | 790 | 345 | HO | 7727 |
| 97 |  | 586 | 862 | 546 | HO | 403 |
| 98 |  | >10000 | 942 | 671 | HO | HO |
| 99 |  | 67 | 96 | 37 | 75 | 171 |
| 100 |  | 472 | 72 | 38 | 53 | 203 |

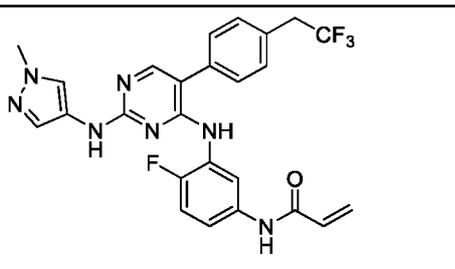
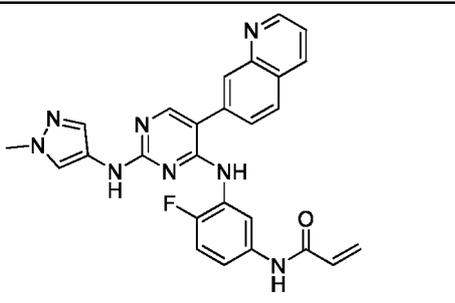
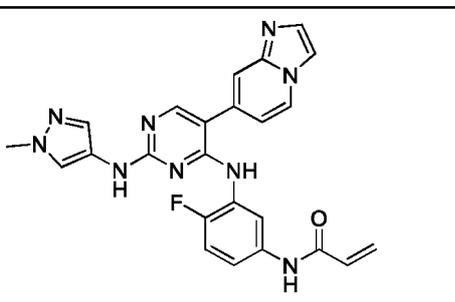
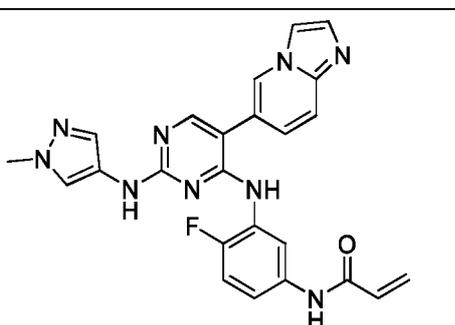
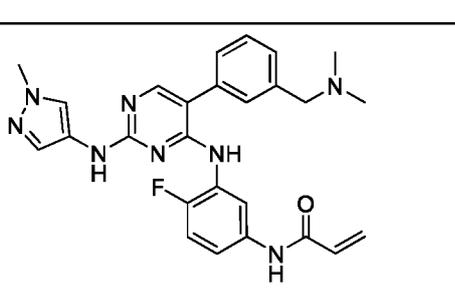
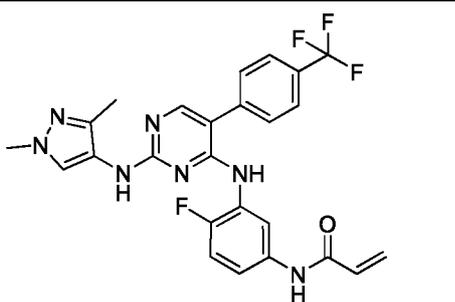
| | | | | | | |
|-----|---|------|-----|-----|-----|-----|
| 101 |  | 56 | 13 | 12 | 30 | 35 |
| 102 |  | 168 | 31 | 35 | 48 | 35 |
| 103 |  | 493 | 287 | 157 | 281 | 461 |
| 104 |  | 1117 | 104 | 107 | 101 | 115 |
| 105 |  | 171 | 49 | 37 | 75 | 105 |
| 106 |  | 94 | 35 | 16 | 25 | 38 |

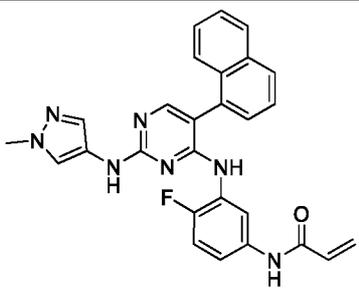
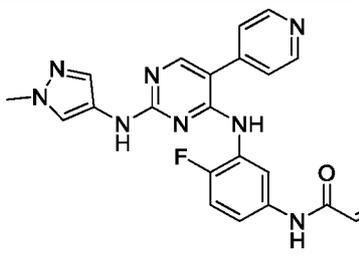
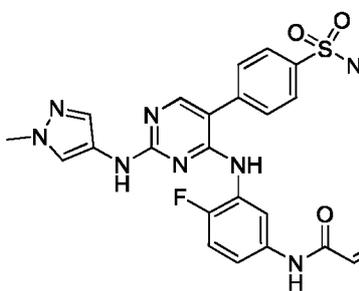
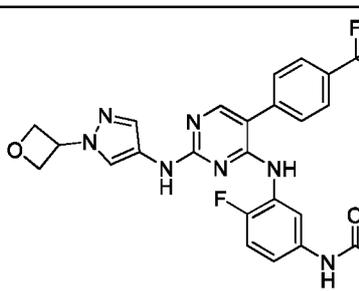
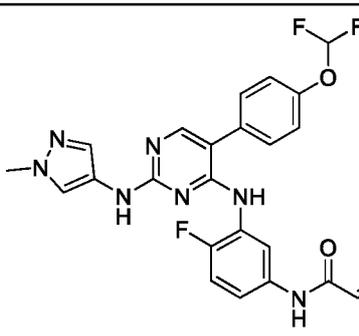
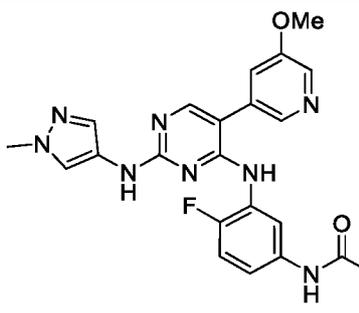
| | | | | | | |
|-----|---|-----|--------|--------|-----|-----|
| 107 |  | HO | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 108 |  | 341 | 56 | 104 | 294 | 300 |
| 109 |  | 613 | 53 | 100 | 112 | 344 |
| 110 |  | 309 | 33 | 34 | 34 | 30 |
| 111 |  | 27 | 41 | 48 | 103 | 138 |

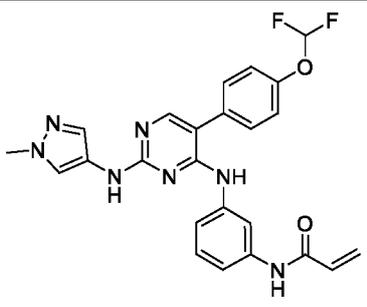
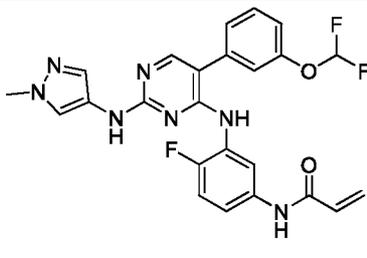
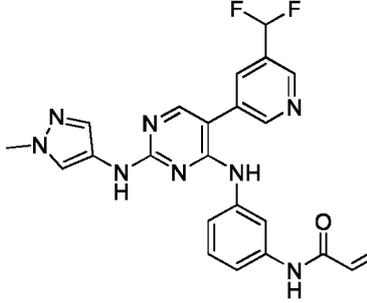
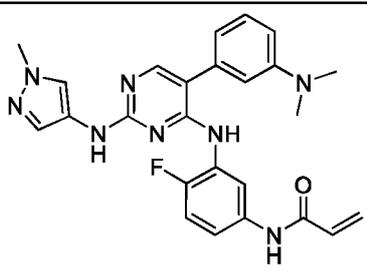
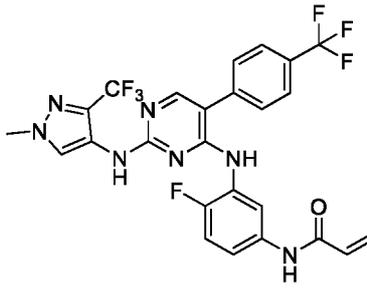
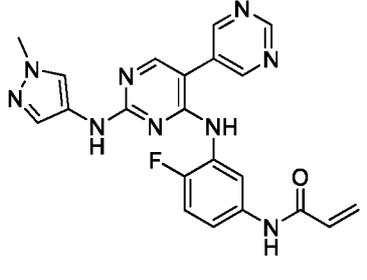
| | | | | | | |
|-----|--|-----|-----|------|-----|-----|
| 112 | | 88 | 80 | 93 | 138 | 288 |
| 113 | | 201 | 263 | 317 | HO | HO |
| 114 | | 816 | 964 | 1838 | HO | HO |
| 115 | | 100 | 39 | 16 | 30 | 25 |
| 116 | | 108 | 94 | 108 | 136 | 251 |
| 117 | | 85 | 57 | 86 | 107 | 160 |

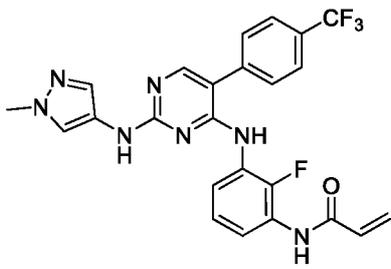
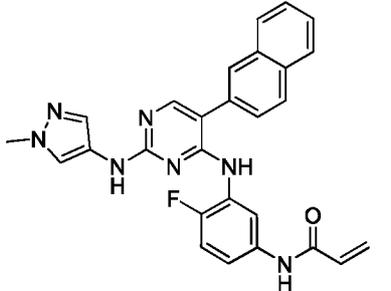
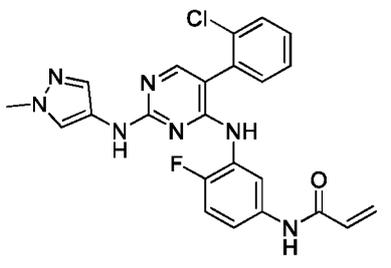
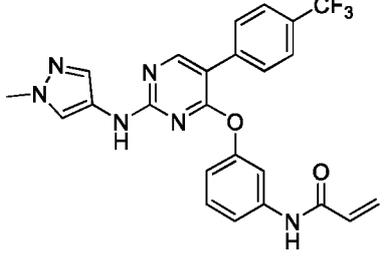
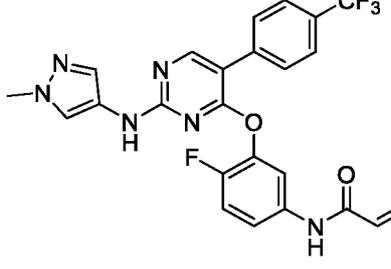
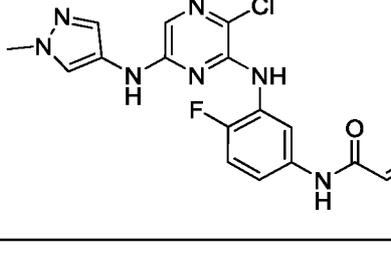
| | | | | | | |
|-----|--|--------|--------|--------|----|----|
| 118 | | 163 | 36 | 33 | 29 | 57 |
| 119 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 120 | | 3801 | 875 | 967 | HO | HO |
| 121 | | 1275 | >10000 | 2871 | HO | HO |
| 122 | | 3693 | >10000 | 1993 | HO | HO |
| 123 | | HO | 16 | 24 | 30 | 35 |

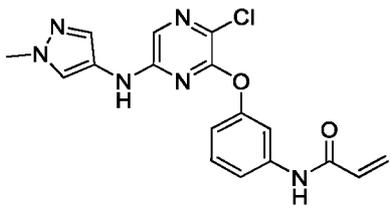
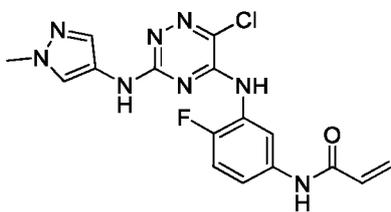
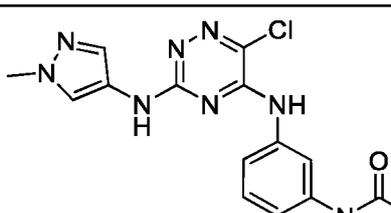
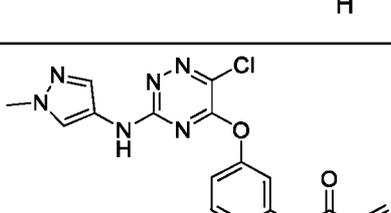
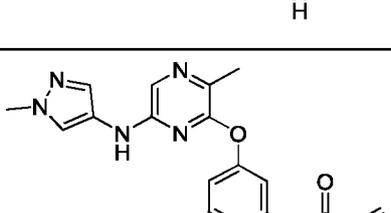
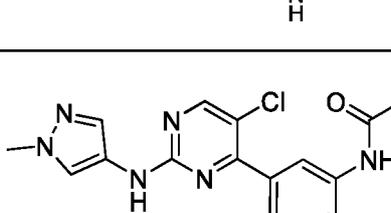
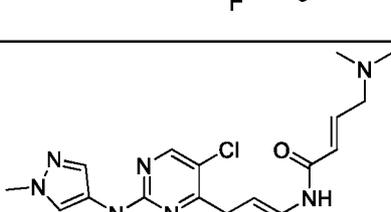
| | | | | | | |
|-----|--|--------|--------|--------|------------|------|
| 124 | | 1530 | 284 | 328 | HO | HO |
| 125 | | >10000 | >10000 | >10000 | >100 00 | HO |
| 136 | | 40 | 299 | 106 | HO | 412 |
| 127 | | 258 | 565 | 971 | HO | 5280 |
| 128 | | 64 | 114 | 101 | HO | 654 |
| 129 | | HO | HO | HO | HO | 2144 |

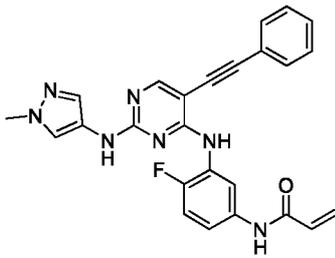
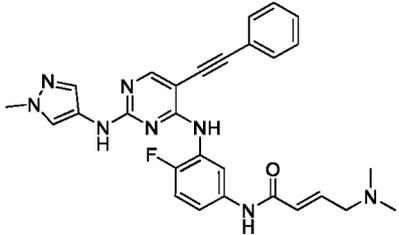
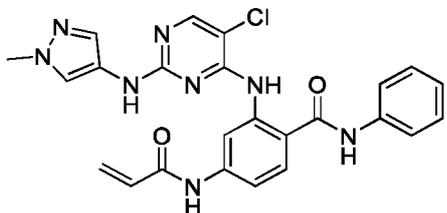
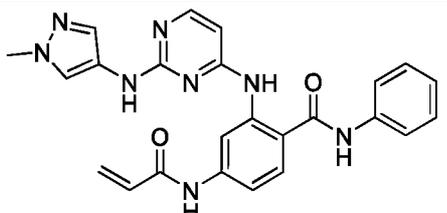
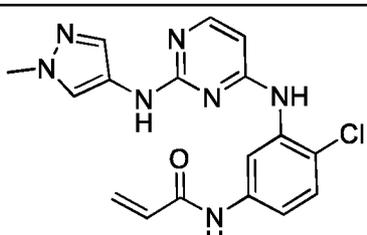
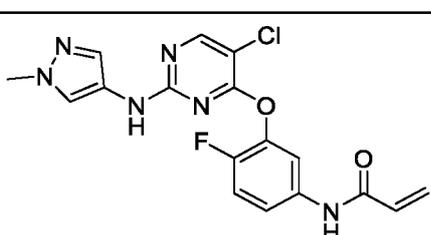
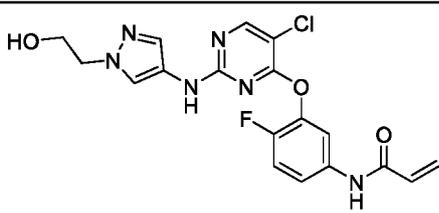
| | | | | | | |
|-----|---|------|------|--------|-----|-------|
| 130 |  | 8 | 27 | 26 | HO | 83 |
| 131 |  | 365 | 758 | 202 | HO | 348 |
| 132 |  | 504 | 368 | 203 | HO | 150,5 |
| 133 |  | 158 | 388 | 294 | 323 | HO |
| 134 |  | 3277 | 8415 | >10000 | HO | HO |
| 135 |  | 94 | 257 | 120 | 235 | 413 |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|------|------|-----|-----|
| 136 |  | HO | HO | HO | HO | HO |
| 137 |  | >10000 | 325 | 254 | HO | 751 |
| 138 |  | >10000 | 2880 | 3139 | HO | HO |
| 139 |  | >10000 | 125 | 116 | 148 | 690 |
| 140 |  | 22 | 34 | 32 | 58 | 269 |
| 141 |  | 141 | 100 | 101 | 49 | 201 |

| | | | | | | |
|-----|---|------|------|-----|-----|------|
| 142 |  | 169 | 34 | 16 | 24 | 50 |
| 143 |  | 235 | 300 | 276 | HO | HO |
| 144 |  | 122 | 70 | 37 | 101 | 38 |
| 145 |  | 3984 | 2016 | 911 | HO | HO |
| 146 |  | 274 | 279 | 342 | HO | 6132 |
| 147 |  | 466 | 101 | 105 | 68 | 100 |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|-----|------|
| 148 |  | 83 | 56 | 33 | HO | 349 |
| 149 |  | 469 | 747 | 308 | HO | 501 |
| 150 |  | HO | HO | HO | HO | 1807 |
| 151 |  | 375 | 129 | 105 | 226 | 354 |
| 152 |  | 3498 | 300 | 173 | 407 | 651 |
| 153 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |

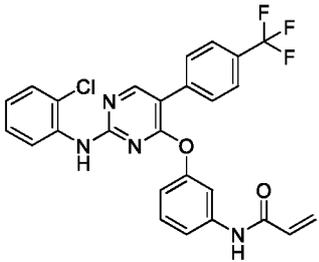
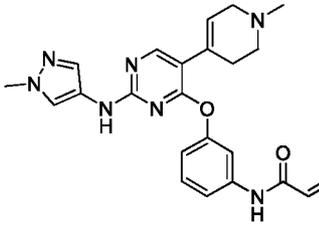
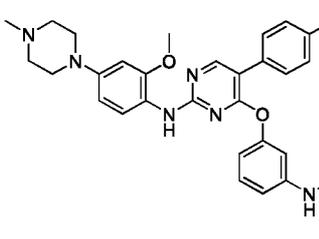
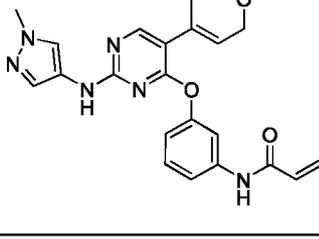
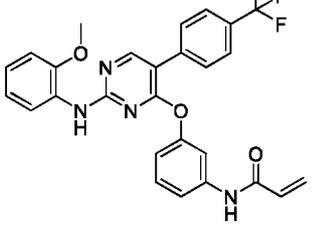
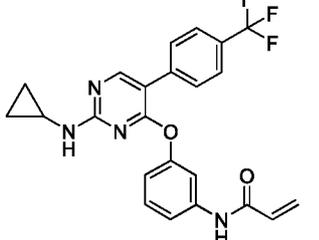
| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|----|------------|
| 154 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 155 |  | 6463 | 2477 | 1410 | HO | HO |
| 156 |  | 8022 | 2445 | 1893 | HO | 1516 |
| 157 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 3660 |
| 158 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >100 00 |
| 159 |  | >10000 | 2780 | 9550 | HO | >100 00 |
| 160 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >100 00 |

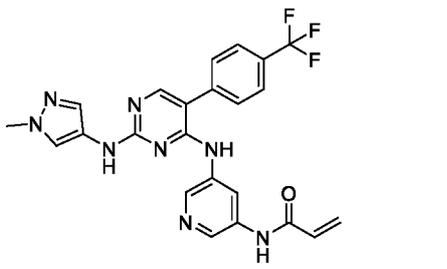
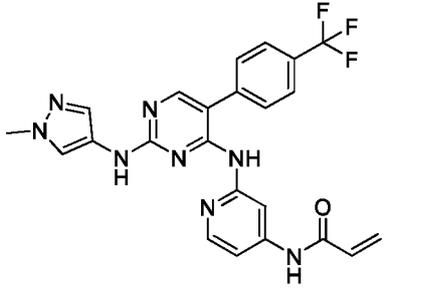
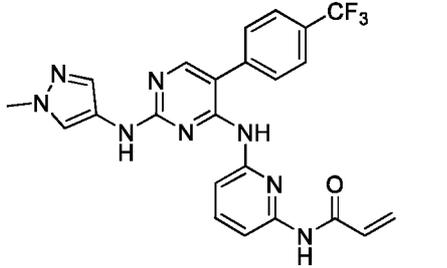
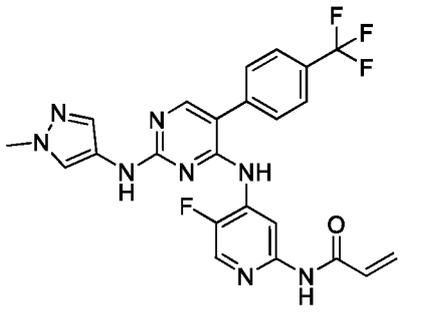
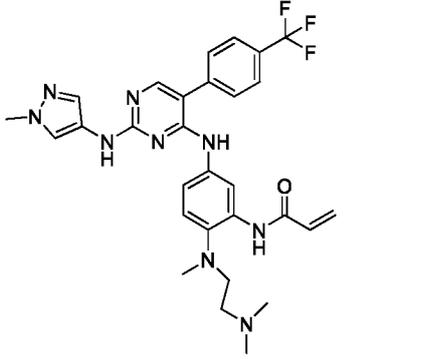
| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|----|------|
| 161 |  | >10000 | 289 | 288 | HO | 897 |
| 162 |  | 2854 | 656 | 1849 | HO | 1879 |
| 163 |  | 8251 | 9436 | >10000 | HO | HO |
| 164 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 9487 |
| 165 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 9931 |
| 166 |  | >10000 | 1251 | 1322 | HO | 1689 |
| 167 |  | >10000 | 1332 | 2154 | HO | 1754 |

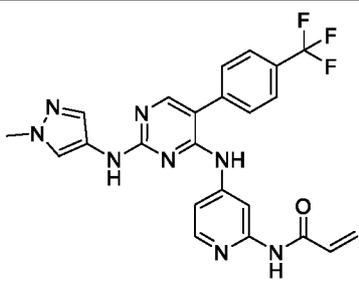
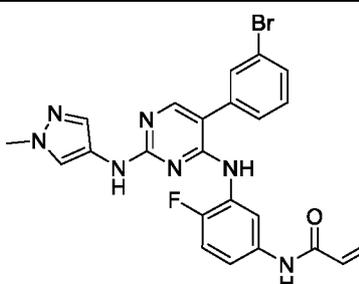
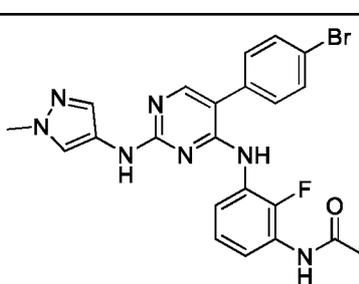
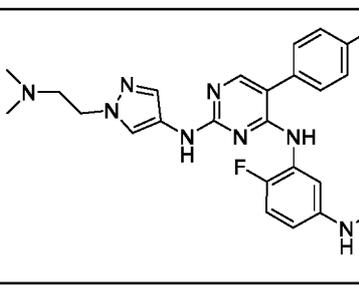
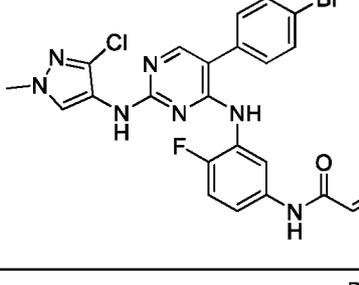
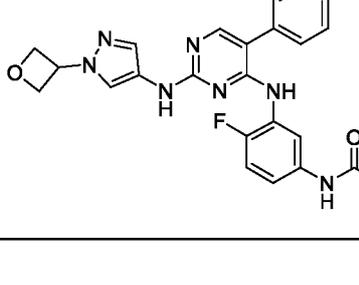
| | | | | | | |
|-----|--|--------|--------|--------|----|--------|
| 168 | | >10000 | 904 | 929 | HO | 2255 |
| 169 | | 9693 | 8950 | >10000 | HO | HO |
| 170 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 9710 |
| 171 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 172 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |
| 173 | | >10000 | >10000 | 9779 | HO | 2005 |
| 174 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 175 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |

| | | | | | | |
|-----|--|--------|--------|--------|----|--------|
| 176 | | >10000 | 8021 | >10000 | HO | >10000 |
| 177 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | >10000 |
| 178 | | 9973 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 179 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | 4028 |
| 180 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 181 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 182 | | 6107 | 7469 | 9983 | HO | HO |

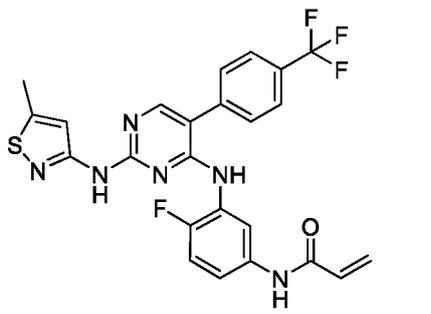
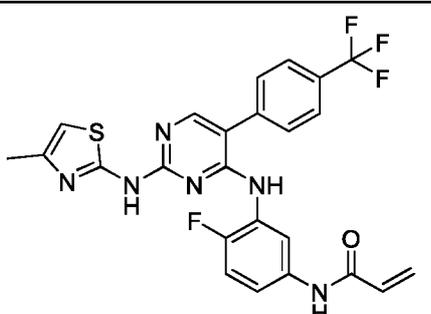
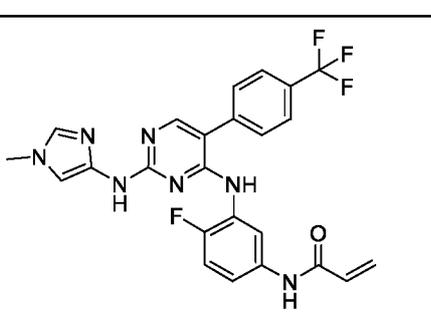
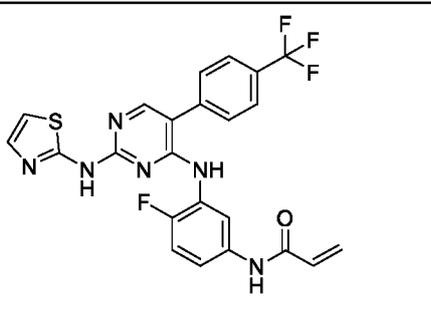
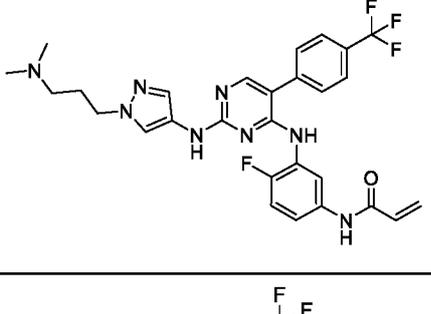
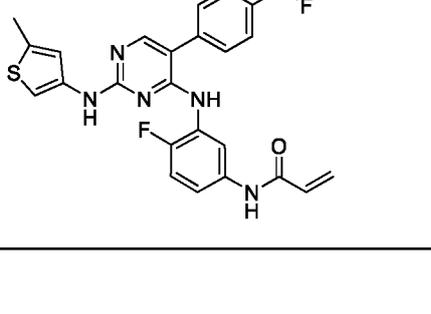
| | | | | | | |
|-----|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| 183 | | 292 | 286 | 320 | HO | HO |
| 184 | | 97 | 27 | 37 | 222 | 60 |
| 185 | | 522 | 37 | 40 | 97 | 113 |
| 186 | | 170 | 90 | 114 | 106 | 175 |
| 187 | | 281 | 61 | 40 | 99 | 226 |
| 188 | | 216 | 118 | 108 | 300 | 269 |

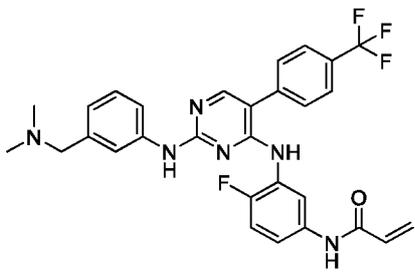
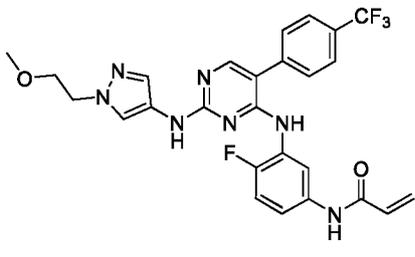
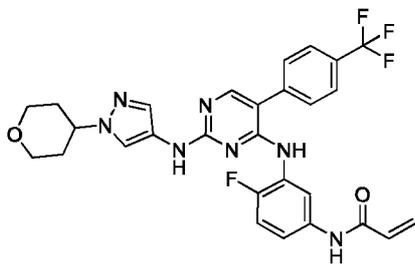
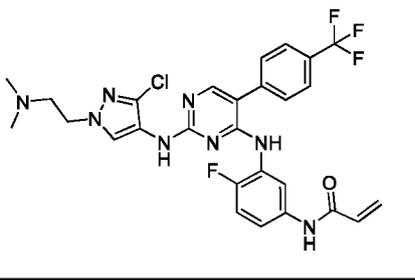
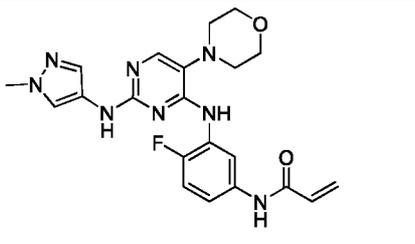
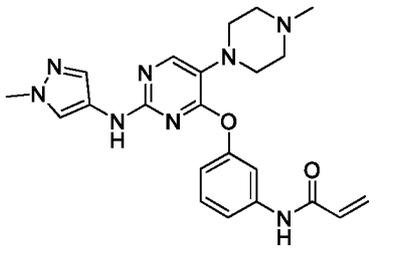
| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|----|----|
| 189 |  | 8133 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 190 |  | 6756 | 9038 | 8859 | HO | HO |
| 191 |  | 898 | 9650 | >10000 | HO | HO |
| 192 |  | 258 | 241 | 267 | HO | HO |
| 193 |  | 8755 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 194 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |

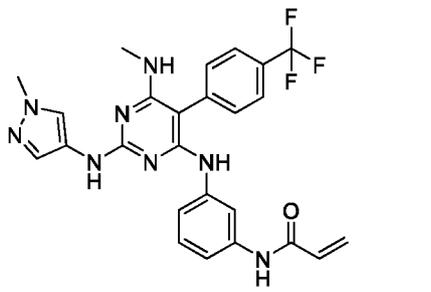
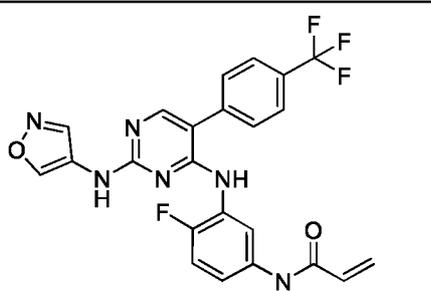
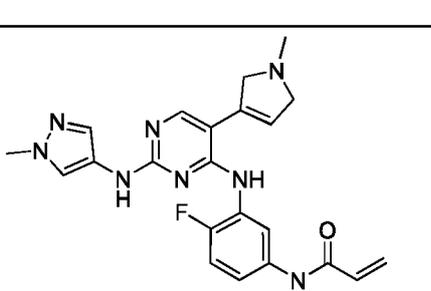
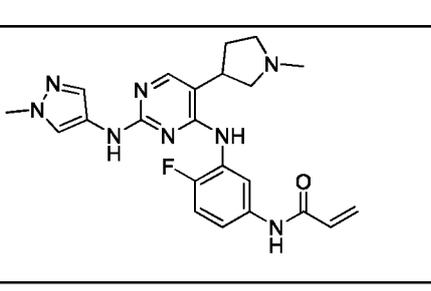
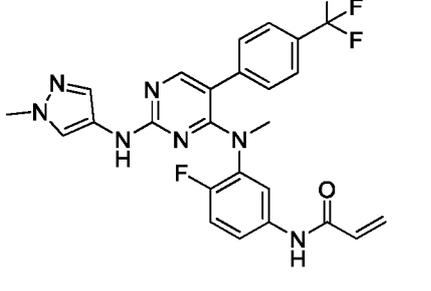
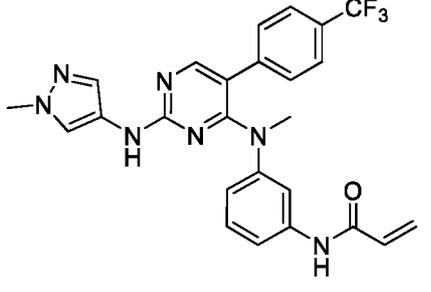
| | | | | | | |
|-----|---|------|------|------|-----|-----|
| 195 |  | 524 | 135 | 57 | 180 | 258 |
| 196 |  | 7553 | 8468 | 3215 | HO | HO |
| 197 |  | 373 | 448 | 395 | HO | HO |
| 198 |  | 2138 | 2639 | 1274 | HO | HO |
| 199 |  | 716 | 704 | 239 | HO | HO |

| | | | | | | |
|-----|---|------|------|------|-----|-----|
| 200 |  | 1282 | 2760 | 6023 | HO | HO |
| 201 |  | 1515 | 227 | 270 | HO | 424 |
| 202 |  | 44 | 34 | 35 | HO | 217 |
| 203 |  | 51 | 100 | 69 | 107 | 110 |
| 204 |  | 28 | 131 | 93 | HO | 688 |
| 205 |  | 132 | 73 | 39 | HO | 278 |

| | | | | | | |
|-----|--|------|------|------|----|------|
| 206 | | 36 | 44 | 35 | HO | 120 |
| 207 | | 49 | 31 | 32 | HO | HO |
| 208 | | 46 | 121 | 76 | HO | 402 |
| 209 | | 5413 | 9859 | 7975 | HO | HO |
| 210 | | 4482 | 2895 | 2841 | HO | 3584 |
| 211 | | 1599 | 667 | 404 | HO | HO |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|------|-----|-----|
| 212 |  | >10000 | 1566 | 884 | HO | HO |
| 213 |  | 1820 | 3684 | 1292 | HO | HO |
| 214 |  | >10000 | 543 | 308 | HO | HO |
| 215 |  | 2266 | >10000 | 991 | HO | HO |
| 216 |  | 115 | 335 | 185 | 131 | 233 |
| 217 |  | >10000 | 1130 | 916 | HO | HO |

| | | | | | | |
|-----|---|------|--------|--------|-----|-----|
| 218 |  | 1577 | 8466 | 1686 | HO | HO |
| 219 |  | 98 | 441 | 113 | HO | HO |
| 220 |  | 133 | 211 | 110 | HO | HO |
| 221 |  | 68 | 297 | 123 | 225 | 298 |
| 222 |  | 8151 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 223 |  | 3925 | 9695 | 9028 | HO | HO |

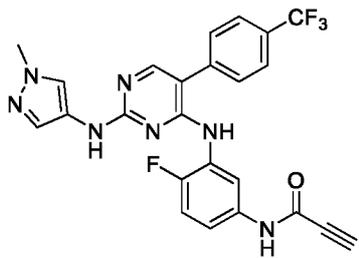
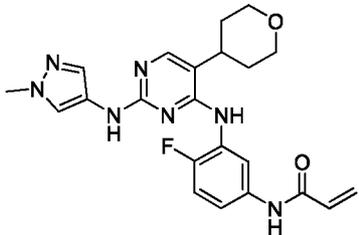
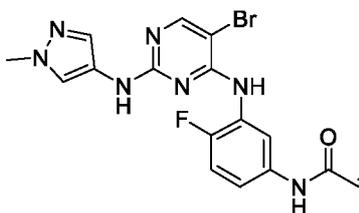
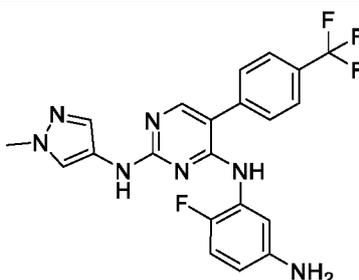
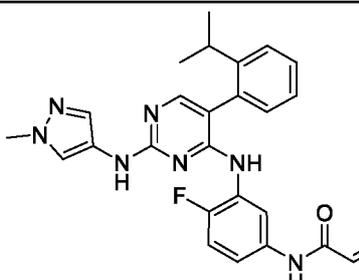
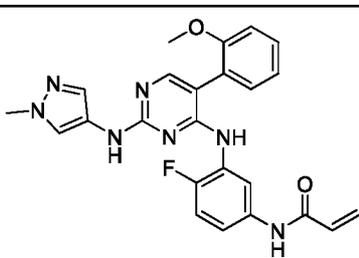
| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|----|------|
| 224 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 225 |  | 637 | 2686 | 1235 | HO | HO |
| 226 |  | 1779 | 1606 | 793 | HO | HO |
| 227 |  | 6059 | 7092 | >10000 | HO | HO |
| 228 |  | 4116 | 891 | 952 | HO | 1249 |
| 229 |  | 222 | 426 | 318 | HO | HO |

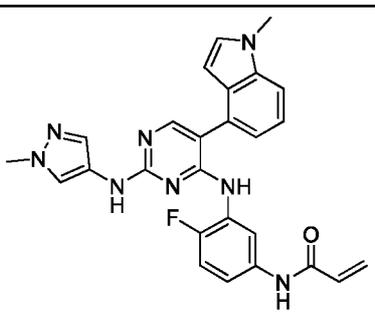
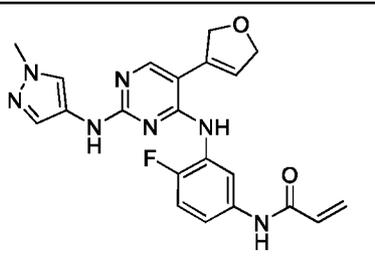
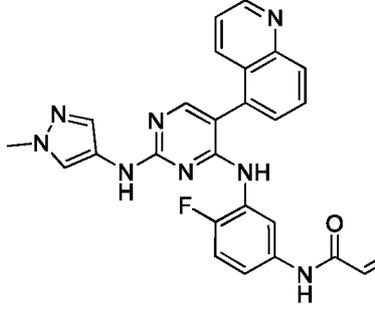
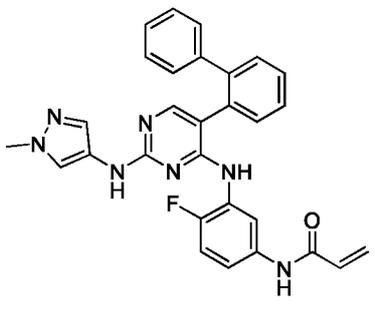
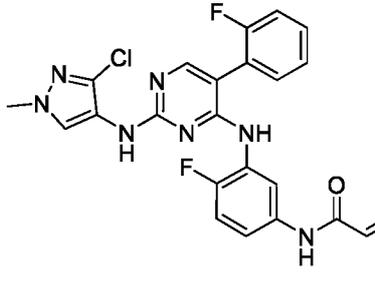
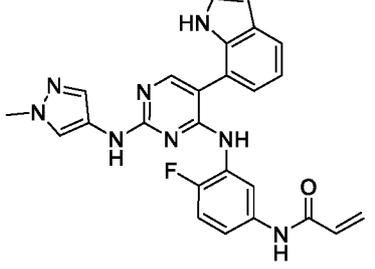
| | | | | | | |
|-----|--|------|------|------|-----|-----|
| 230 | | 109 | 63 | 63 | 41 | 54 |
| 231 | | 4209 | 3899 | 8550 | HO | HO |
| 232 | | 539 | 1126 | 724 | HO | HO |
| 233 | | 262 | 428 | 187 | 385 | 537 |
| 234 | | 1134 | 948 | 383 | HO | HO |
| 235 | | 1070 | 980 | 619 | HO | HO |

| | | | | | | |
|-----|--|--------|--------|--------|----|------|
| 236 | | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 237 | | HO | HO | HO | HO | HO |
| 238 | | 617 | 90 | 312 | HO | 3011 |
| 239 | | 229 | 91 | 36 | HO | 251 |
| 240 | | 441 | 861 | 395 | HO | 2012 |
| 241 | | 105 | 146 | 105 | HO | 343 |

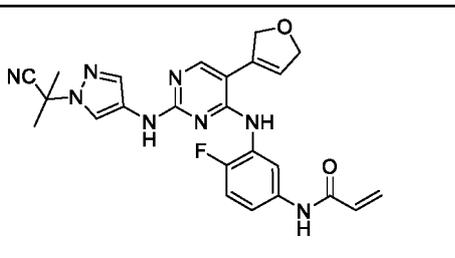
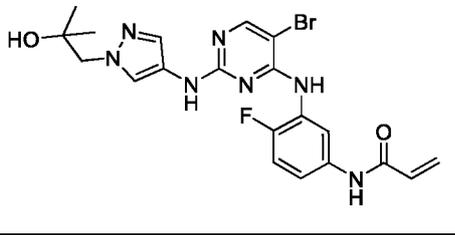
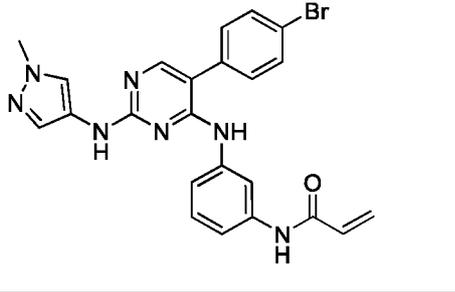
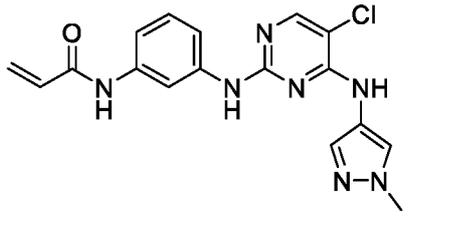
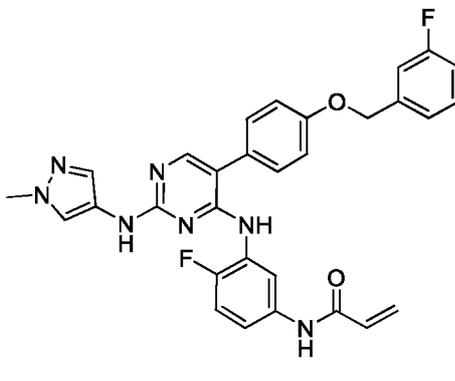
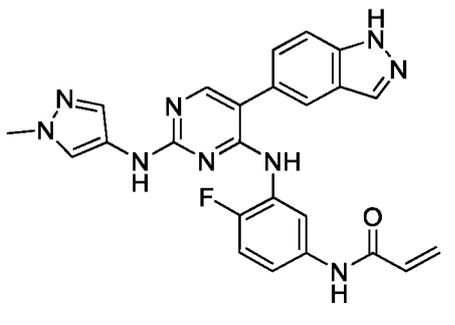
| | | | | | | |
|-----|--|------|------|------|-----|------|
| 242 | | 129 | 101 | 98 | 101 | 133 |
| 243 | | 2605 | 135 | 88 | 121 | 237 |
| 244 | | 1806 | 2183 | 1891 | HO | 2254 |
| 245 | | 63 | 115 | 91 | HO | 202 |
| 246 | | 368 | 303 | 299 | HO | 2068 |
| 247 | | 3000 | 123 | 86 | 144 | 270 |

| | | | | | | |
|-----|--|--------|------|------|------------|------|
| 248 | | 222 | 143 | 109 | 64 | 250 |
| 249 | | 123 | 261 | 101 | HO | 1046 |
| 250 | | 65 | 47 | 34 | HO | 204 |
| 251 | | 9771,5 | 9876 | 9995 | HO | HO |
| 252 | | 1175 | 5963 | 1420 | 2809 | HO |
| 253 | | 3981 | 8747 | 8445 | >100 00 | HO |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|----|------------|
| 254 |  | 1004 | 9465 | 8457 | HO | 8674 |
| 255 |  | HO | HO | HO | HO | >100 00 |
| 256 |  | 1024 | 411 | 923 | HO | 755 |
| 257 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |
| 258 |  | HO | HO | HO | HO | HO |
| 259 |  | HO | HO | HO | HO | HO |

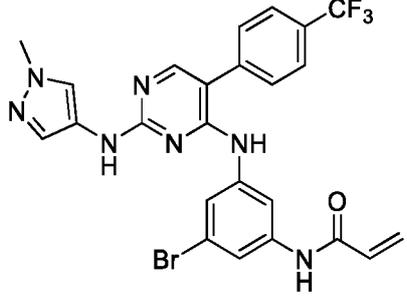
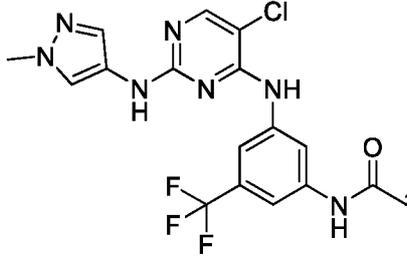
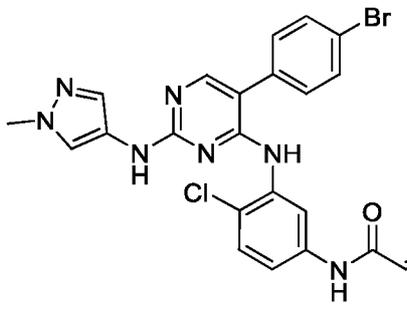
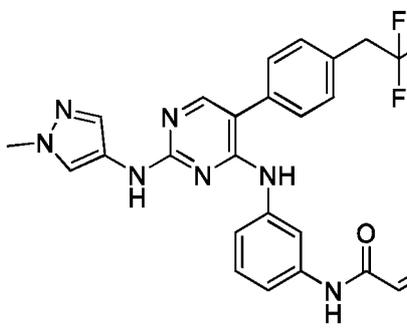
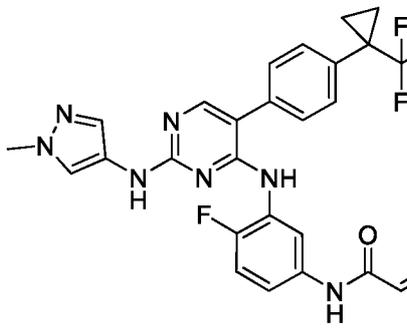
| | | | | | | |
|-----|---|------|----|----|----|------|
| 260 |  | HO | HO | HO | HO | HO |
| 261 |  | 195 | HO | HO | HO | 222 |
| 262 |  | HO | HO | HO | HO | 4429 |
| 263 |  | 6225 | HO | HO | HO | HO |
| 264 |  | 145 | HO | HO | HO | 465 |
| 265 |  | 4890 | HO | HO | HO | HO |

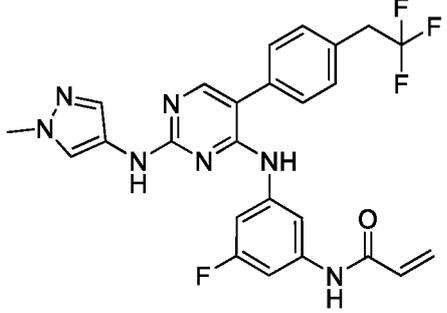
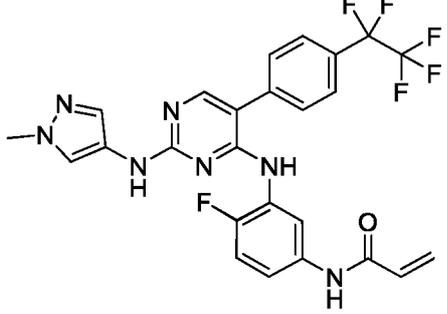
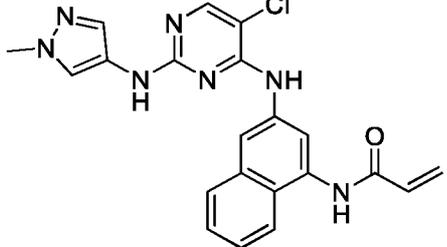
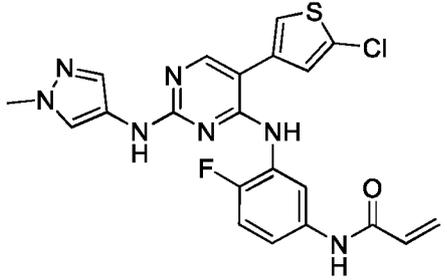
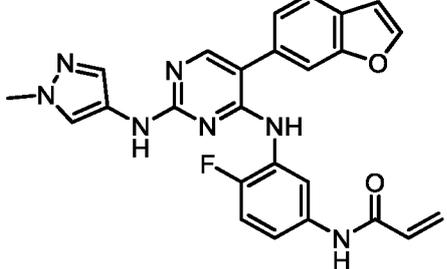
| | | | | | | |
|-----|--|------|----|----|----|------------|
| 266 | | 768 | HO | HO | HO | 1379 |
| 267 | | 5804 | HO | HO | HO | >100 00 |
| 268 | | 3439 | HO | HO | HO | >100 00 |
| 269 | | 5608 | HO | HO | HO | >100 00 |
| 270 | | 190 | HO | HO | HO | 985 |
| 271 | | 2962 | HO | HO | HO | 2159 |

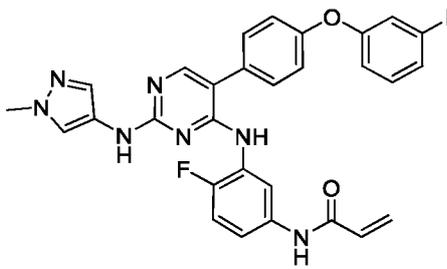
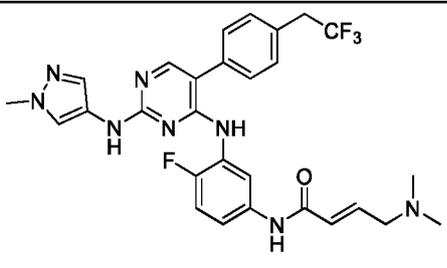
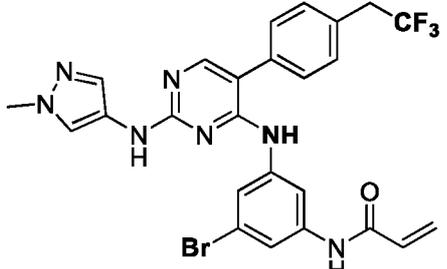
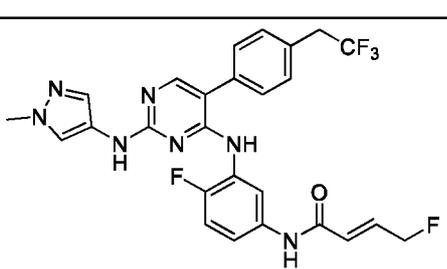
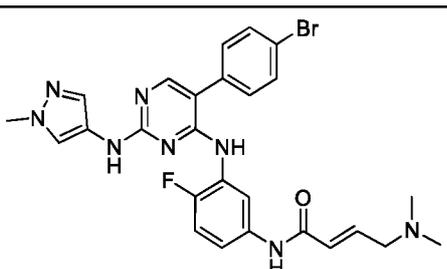
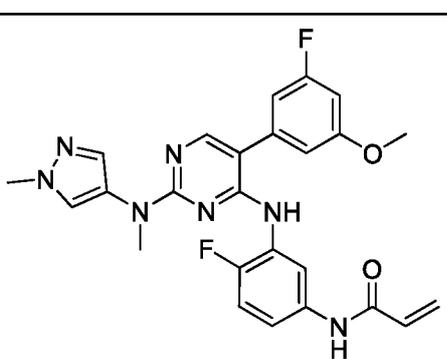
| | | | | | | |
|-----|---|------|----|----|----|------|
| 272 |  | 1011 | HO | HO | HO | 602 |
| 273 |  | 3930 | HO | HO | HO | 2628 |
| 274 |  | 22 | 33 | 29 | HO | 120 |
| 275 |  | 1434 | HO | HO | HO | 3046 |
| 276 |  | 278 | HO | HO | HO | 861 |
| 277 |  | 293 | HO | HO | HO | 645 |

| | | | | | | |
|-----|--|-----|-----|-----|----|------|
| 278 | | 73 | HO | HO | HO | 444 |
| 279 | | 93 | 328 | 149 | HO | 471 |
| 280 | | 520 | HO | HO | HO | 5155 |
| 281 | | HO | HO | HO | HO | HO |
| 282 | | HO | HO | HO | HO | HO |

| | | | | | | |
|-----|--|------|----|----|----|------|
| 283 | | 617 | HO | HO | HO | 1485 |
| 284 | | 536 | HO | HO | HO | 874 |
| 285 | | HO | HO | HO | HO | HO |
| 286 | | HO | HO | HO | HO | HO |
| 287 | | 473 | HO | HO | HO | 764 |
| 288 | | 4913 | HO | HO | HO | 3044 |
| 289 | | HO | HO | HO | HO | HO |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|----|-----|----|------|
| 290 |  | >9785 | HO | HO | HO | 2923 |
| 291 |  | >10000 | HO | HO | HO | 1836 |
| 292 |  | 1024 | HO | HO | HO | 8827 |
| 293 |  | 4 | 28 | 21 | HO | 110 |
| 294 |  | 45 | 80 | 100 | HO | 803 |

| | | | | | | |
|-----|---|------|-----|----|----|------------|
| 295 |  | 6 | 38 | 34 | HO | 210 |
| 296 |  | 32 | 106 | 84 | HO | 971 |
| 297 |  | 7786 | HO | HO | HO | >100 00 |
| 298 |  | 120 | 128 | 99 | HO | 402 |
| 299 |  | 173 | 257 | 99 | HO | 339 |

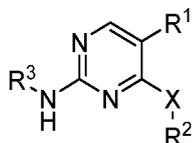
| | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|----|------|
| 300 |  | 229 | 289 | 1156 | HO | 9739 |
| 301 |  | 16 | 68 | 193 | HO | 187 |
| 302 |  | 12 | 67 | 99 | HO | 653 |
| 303 |  | 20 | 248 | 111 | HO | HO |
| 304 |  | 790 | 969 | 1520 | HO | HO |
| 305 |  | >10000 | >10000 | >10000 | HO | HO |

HO: не определено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение по формуле I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

X представляет собой –NH– или –O–;

R¹ представляет собой –(C(R⁴)₂)_nR⁵, где R⁵ незамещен или замещен 1 R^{5'};

n равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксиль, алкокси или гетероалкил;

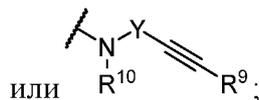
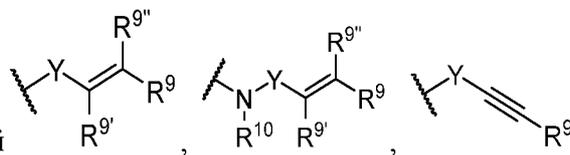
R⁵ представляет собой C₄₋₁₀циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{5'} независимо представляет собой дейтерий, арил, гетероарил, алкил, C₃-C₆циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, оксо, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксиль, амина, –NH₂, –NHR⁶, –N(CH₃)R₆, –N(R⁶)₂, –C(=O)NH₂, –C(=O)NHR⁶, –C(=O)N(R⁶)₂, –NR⁶C(=O)R⁶, –NHC(=O)R⁶, –S(=O)₂алкил, –S(=O)₂арил, –S(=O)₂NH₂, –S(=O)₂NHR⁶, –S(=O)₂N(R⁶)₂, –S(=O)₂гетероарил, алкокси или галогеналкокси;

каждый R⁶ независимо представляет собой алкил, аминаалкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R² представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен по меньшей мере одним R⁷ и 0, 1 или 2 R⁸;

каждый R⁷ независимо представляет собой



Y представляет собой –C(=O)–, –S(=O)– или –S(=O)₂–;

R⁹, R^{9'} и R^{9''} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероалкил или (алкил)гетероциклоалкил;

R¹⁰ представляет собой водород, алкил, галогеналкил или циклоалкил;

каждый R^8 независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксигруппа, аминогруппа, $-N(R^{11})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси;

каждый R^{11} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;
 R^3 представляет собой гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, алкокси, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или циклоалкил, где каждый арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил независимо незамещен или замещен 0, 1 или 2 R^{14} ;

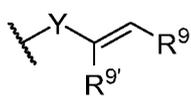
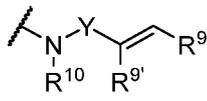
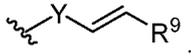
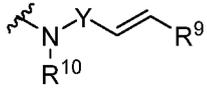
каждый R^{13} независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{14} независимо представляет собой дейтерий, арил, гетероарил, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, циано, гидроксигруппа, аминогруппа, $-N(R^{15})_2$, $-S(=O)_2$ алкил, $-S(=O)_2$ арил, $-S(=O)_2$ гетероарил или алкокси; и

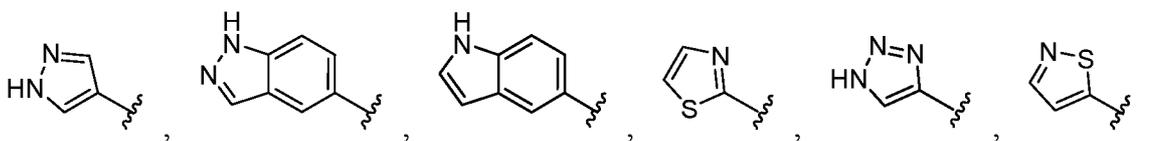
каждый R^{15} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил.

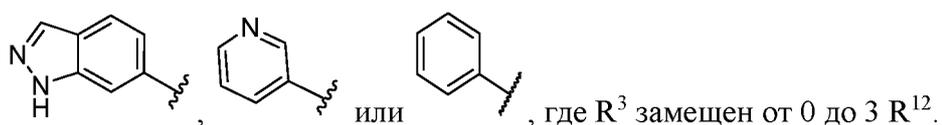
2. Соединение по п. 1, где X представляет собой $-NH-$.
3. Соединение по любому из пп. 1 – 2, где n равно 0.
4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где R^5 представляет собой фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, C-связанный пиридил, C-связанный пиримидинил, C-связанный пирозолил, C-связанный имидазолил или C-связанный индолил; где R^5 незамещен или замещен 1 $R^{5'}$.
5. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где R^5 является незамещенным.
6. Соединение по любому из пп. 1 - 4, где R^5 замещен 1 $R^{5'}$.
7. Соединение по п. 6, где каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, гидроксигруппа, аминогруппа, $-N(R^6)_2$, $-C(=O)NHR^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2NH_2$, алкокси или галогеналкокси.

8. Соединение по п. 7, где каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой метил, этил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, фтор, хлор, циано, гидроксигруппа, $-N(R^6)_2$, $-N(CH_3)R_6$, $-C(=O)NHR^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-S(=O)_2NH_2$, метокси, этокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторметокси, дифторметокси или трифторметокси.
9. Соединение по п. 8, где каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой метил, морфолинил, фтор, хлор, циано, $-C(=O)NHMe$, $-NHC(=O)Me$, $-S(=O)_2NH_2$, метокси, фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или трифторметокси.
10. Соединение по любому из пп. 1 - 4 или пп. 6 - 9, где каждый R^6 независимо представляет собой алкил или арил.
11. Соединение по п. 10, где каждый R^6 независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фенил или нафтил.
12. Соединение по п. 11, где каждый R^6 независимо представляет собой метил или фенил.
13. Соединение по любому из пп. 1 - 12, где R^2 является моноциклическим.
14. Соединение по любому из пп. 1 - 13, где R^2 представляет собой фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил или триазинил; где фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил или триазинил замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 .
15. Соединение по любому из пп. 1 - 14, где R^2 представляет собой фенил, циклогексил или пирролил; где фенил, циклогексил или пирролил замещен по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 .

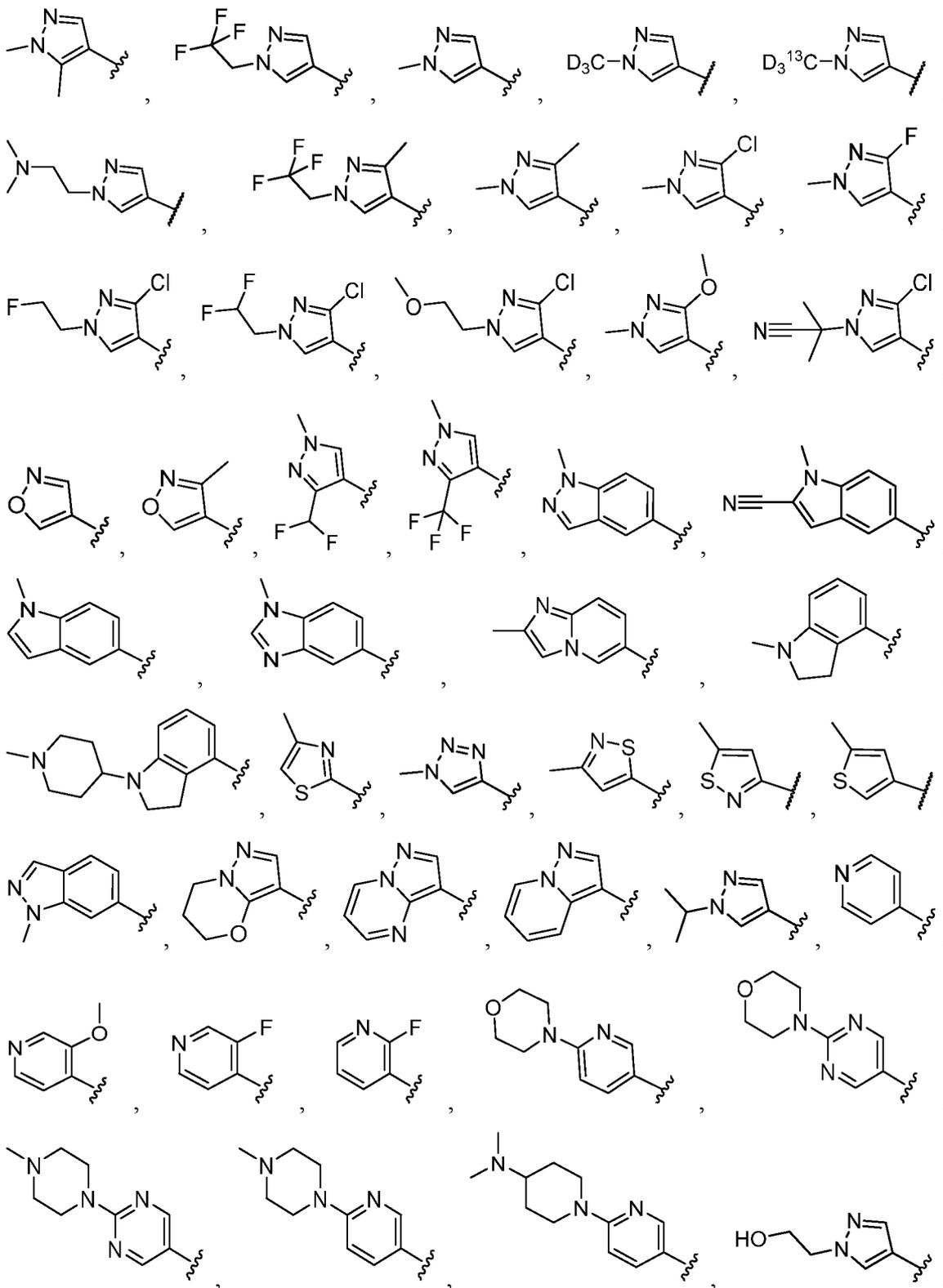
16. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где R^7 представляет собой 
17. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где R^7 представляет собой 
18. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где R^7 представляет собой 
19. Соединение по любому из пп. 1 - 15, где R^7 представляет собой 
20. Соединение по любому из пп. 1 - 19, где Y представляет собой $-C(=O)-$.
21. Соединение по любому из пп. 1 - 19, где Y представляет собой $-S(=O)_2-$.
22. Соединение по любому из пп. 1 - 21, где R^9 , $R^{9'}$ и $R^{9''}$ независимо представляют собой водород, галоген, алкил, гетероалкил, галогеналкил или (алкил)гетероциклоалкил.
23. Соединение по любому из пп. 1 - 22, где R^9 , $R^{9'}$ и $R^{9''}$ независимо представляют собой водород, фтор, хлор, метил, гидроксипропил, метоксиэтил, метоксиметил, диметиламиноэтил, 1-пиперидинилметил, 1-морфолинилметил или фторметил.
24. Соединение по любому из пп. 1 - 15, 17 или 19 - 23, где R^{10} представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, трифторметил или циклопропил.
25. Соединение по любому из пп. 24, где R^{10} представляет собой водород или метил.
26. Соединение по любому из пп. 1 - 25, где R^2 замещен 1 или 2 R^8 .
27. Соединение по любому из пп. 1-26, где каждый R^8 независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фтор, хлор, гетероалкил, циано, гидроксипропил, амина, $-N(R^{11})_2$, метокси, этокси или трифторметокси.

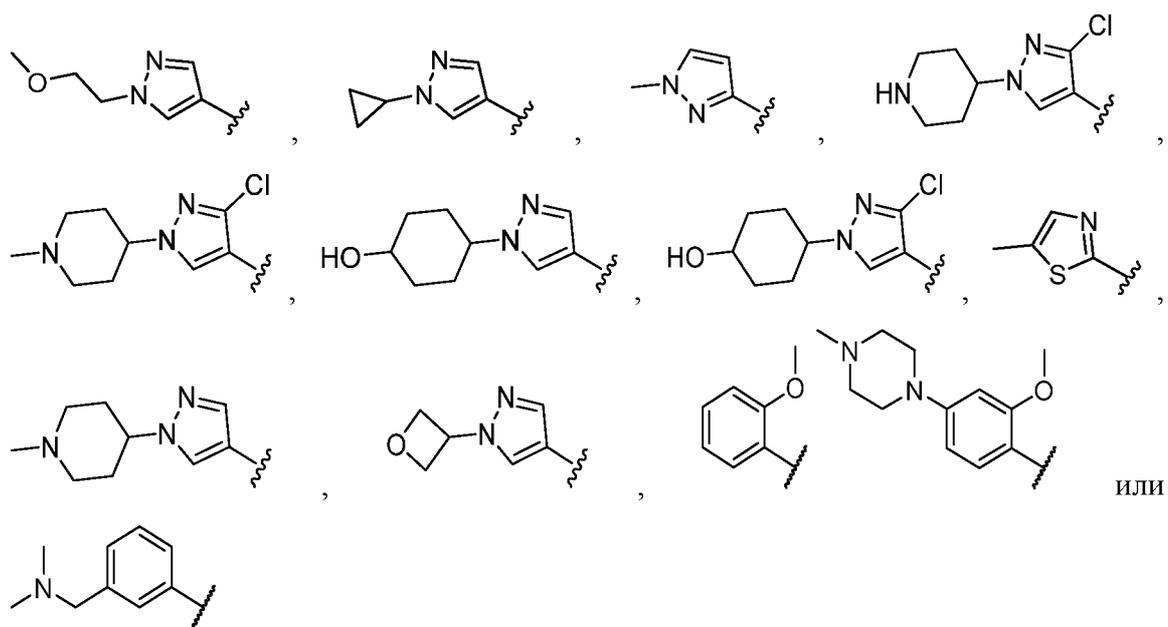
28. Соединение по любому из пп. 1 - 27, где каждый R^8 независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фтор, хлор, $-N(R^{11})_2$, гидроксиэтил, метоксиэтил или циано.
29. Соединение по любому из пп. 1 - 28, где каждый R^{11} независимо представляет собой алкил или арил.
30. Соединение по любому из пп. 1–29, где каждый R^{11} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, фенил, нафтил, антраценил или фенантренил.
31. Соединение по любому из пп. 1–30, где каждый R^{11} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, фенил или нафтил.
32. Соединение по любому из пп. 1–31, где каждый R^{11} независимо представляет собой метил или фенил.
33. Соединение по любому из пп. 1 - 25, где R^2 является незамещенным.
34. Соединение по любому из пп. 1–33, где R^3 представляет собой фенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индолил, индазолил, бензимидазолил, азаиндолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил или нафтиридинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} .
35. Соединение по любому из пп. 1 - 34, где R^3 представляет собой фенил, имидазолил, пиразолил, триазолил, индолил, индазолил, тиазолил, изотиазолил или пиридинил; где R^3 замещен 0, 1, 2 или 3 R^{12} .
36. Соединение по любому из пп. 1 - 35, где R^3 представляет собой:



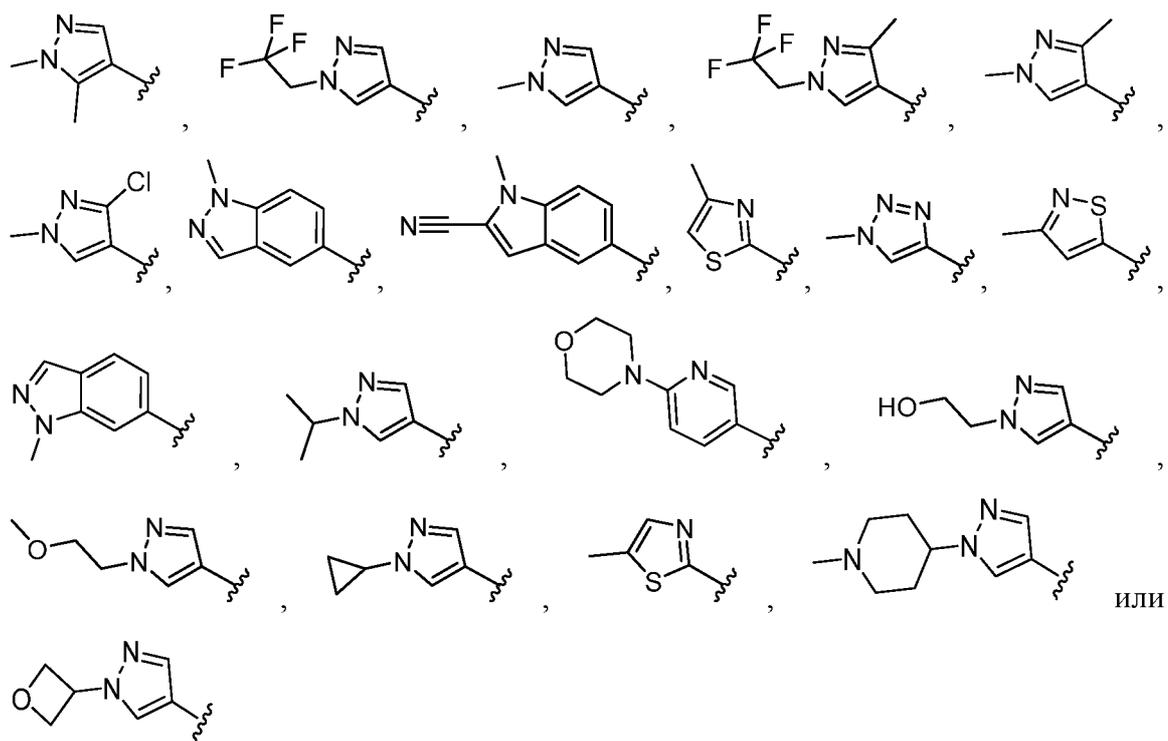


37. Соединение по любому из пп. 1 - 33, где R³ представляет собой:





38. Соединение по п. 37, где R^3 представляет собой:



39. Соединение по любому из пп. 1 - 36, где R^3 является незамещенным.

40. Соединение по любому из пп. 1 - 36, где R^3 замещен по меньшей мере 1 R^{12} .

41. Соединение по п. 40, где R^3 замещен по меньшей мере 2 R^{12} .

42. Соединение по любому из пп. 1 - 36, п. 40 или п. 41, где каждый R^{12} независимо представляет собой арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, гетероциклоалкил, $-N(R^{13})_2$, $-S(=O)_2NH_2$ или циклоалкил.
43. Соединение по п. 42, где каждый R^{12} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, трифторэтил, пентафторэтил, фтор, хлор, циано, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, $-N(R^{13})_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.
44. Соединение по п. 43, где каждый R^{12} независимо представляет собой метил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторметил, трифторэтил, хлор, циано, морфолинил или циклопропил.
45. Соединение по п. 44, где каждый R^{12} независимо представляет собой метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторэтил или хлор.
46. Соединение по п. 45, где каждый R^{12} независимо представляет собой метил или хлор.
47. Соединение по любому из пп. 1 - 36 или пп. 40 - 43, где каждый R^{13} независимо представляет собой алкил или циклоалкил.
48. Соединение по п. 47, где каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.
49. Соединение по п. 48, где каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил.
50. Соединение по п. 49, где каждый R^{13} независимо представляет собой метил, циклопропил или циклогексил.
51. Соединение по любому из пп. 1 - 42, где арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} является незамещенным.

52. Соединение по любому из пп. 1 - 42, где арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил R^{12} замещен 1 или 2 R^{14} .
53. Соединение по любому из пп. 1 - 42 или п. 52, где каждый R^{14} независимо представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, $-N(R^{15})_2$ или алкокси.
54. Соединение по п. 53, где каждый R^{14} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, фтор, хлор, циано, $-N(R^{15})_2$, метокси, этокси или трифторметокси.
55. Соединение по п. 54, где каждый R^{14} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, фтор, хлор, $-N(R^{15})_2$ или метокси.
56. Соединение по любому из пп. 1 - 42 или пп. 52 - 55, где каждый R^{15} независимо представляет собой алкил или циклоалкил.
57. Соединение по п. 56, где каждый R^{15} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.
58. Соединение по любому из пп. 1 - 42 или пп. 52 - 57, где каждый R^{13} независимо представляет собой метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, циклопропил, циклопентил или циклогексил.
59. Соединение по п. 58, где каждый R^{13} независимо представляет собой метил, циклопропил или циклогексил.
60. Соединение по любому из пп. 1 - 59, где:
X представляет собой $-NH-$ или $-O-$;
n равно 0;

R^5 представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 $R^{5'}$;

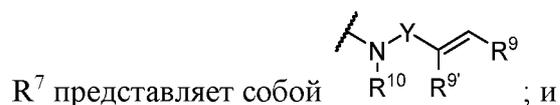
R^2 представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним R^7 и 0, 1 или 2 R^8 ; и

R^3 представляет собой пиразолил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R^{12} .

61. Соединение по п. 60, где X представляет собой –NH–.

62. Соединение по любому из пп. 60 или 61, где $R^{5'}$ представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил.

63. Соединение по любому из пп. 60 - 62, где:



R^8 представляет собой галоген.

64. Соединение по любому из пп. 60 - 63, где:

R^8 представляет собой фтор;

Y представляет собой –C(=O)–;

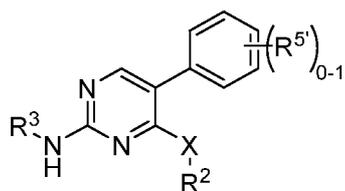
R^9 , $R^{9'}$ и $R^{9''}$ представляют собой водород; и

R^{10} представляет собой водород.

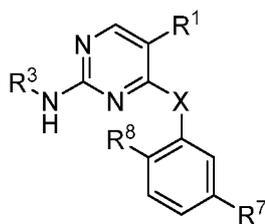
65. Соединение по любому из пп. 60 - 64, где R^{12} представляет собой алкил.

66. Соединение по любому из пп. 60 - 65, где R^{12} представляет собой метил.

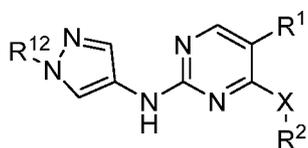
67. Соединение по любому из пп. 60 - 66, причем соединение представляет собой соединение по Формуле I-A, Формуле I-B, Формуле I-C, Формуле I-D, Формуле I-E, Формуле I-F или Формуле I-G:



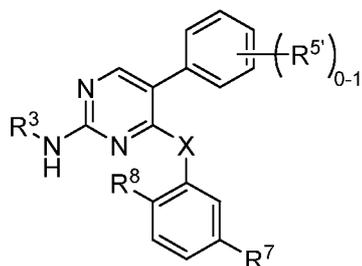
Формула I-A;



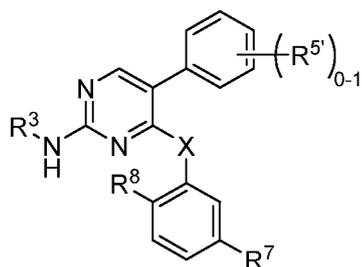
Формула I-B;



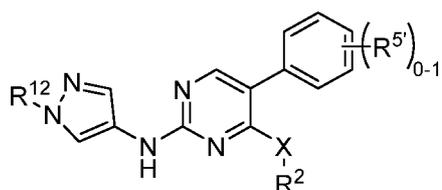
Формула I-C;



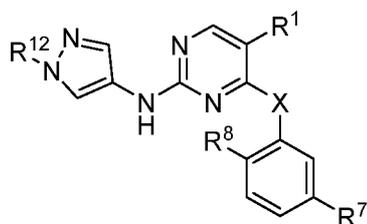
Формула I-D;



Формула I-E;



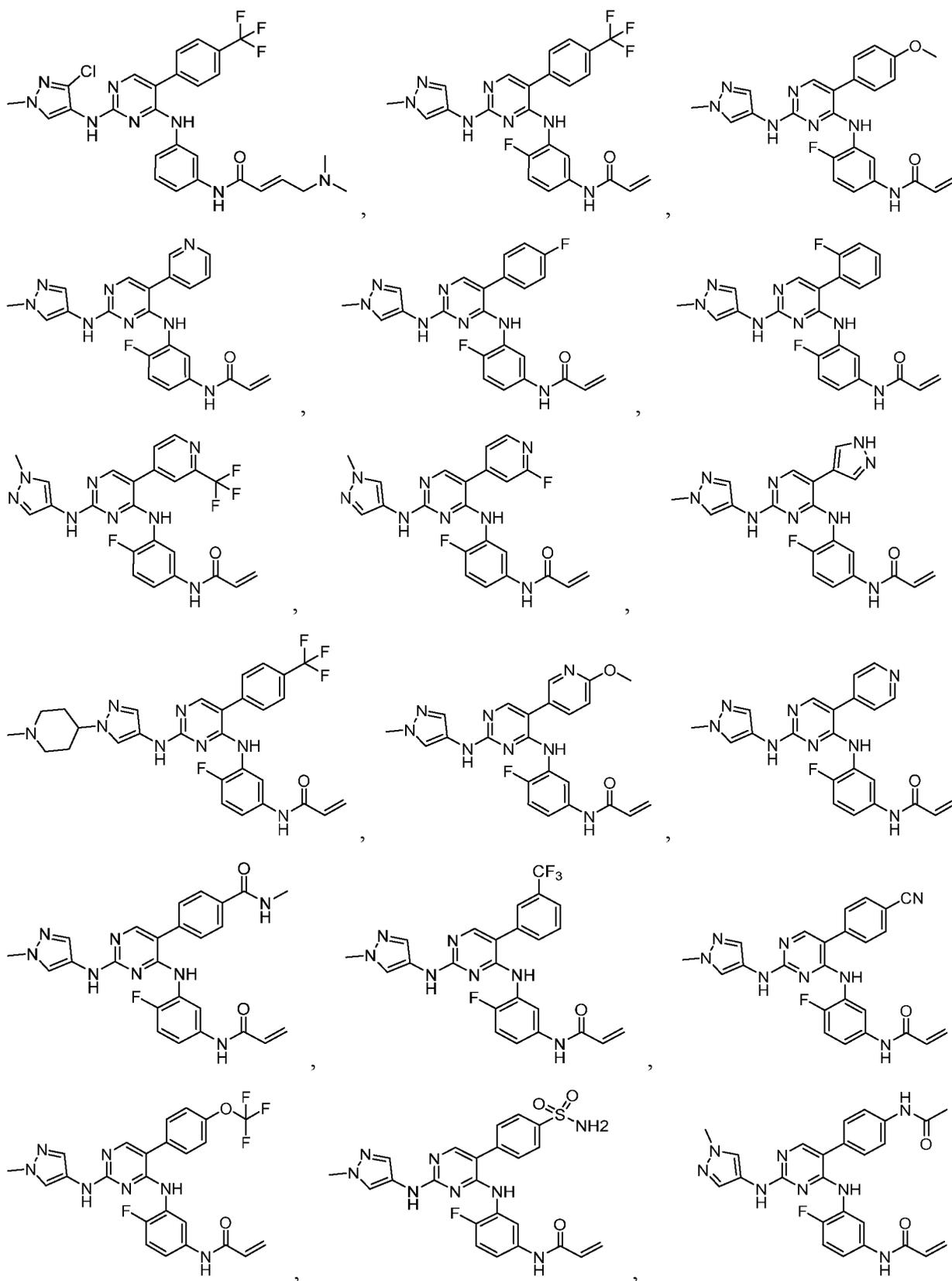
Формула I-F;

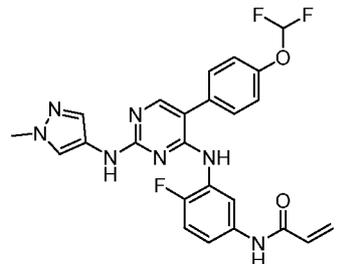
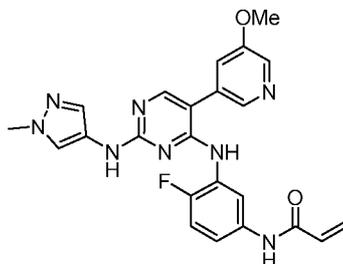
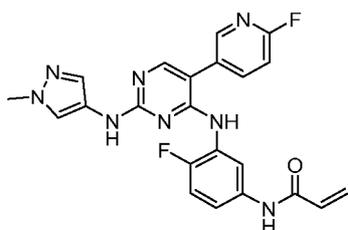
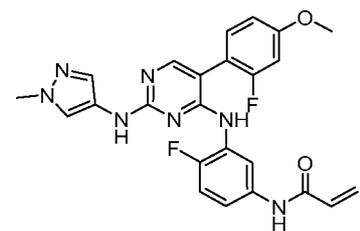
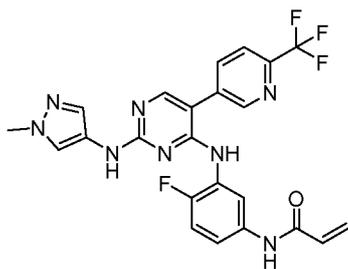
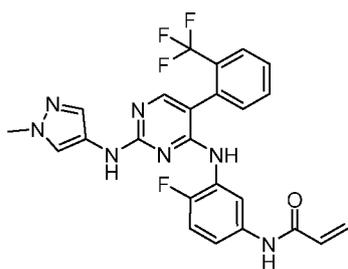
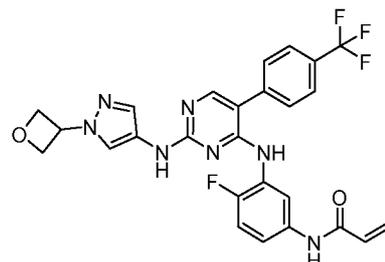
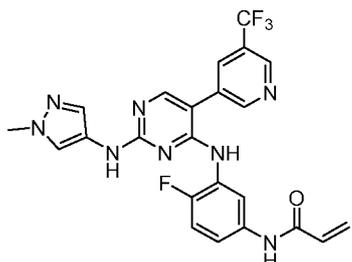
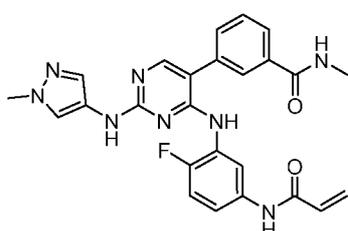
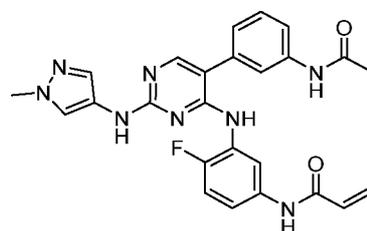
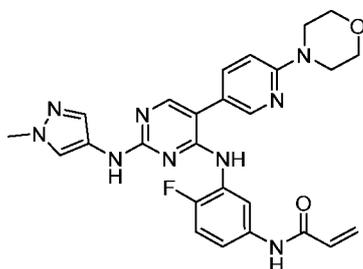
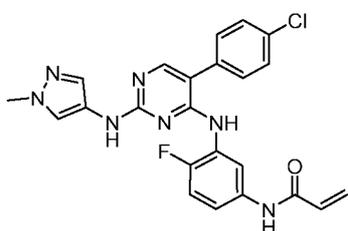
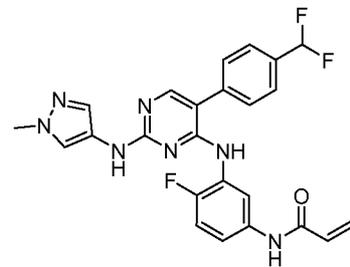
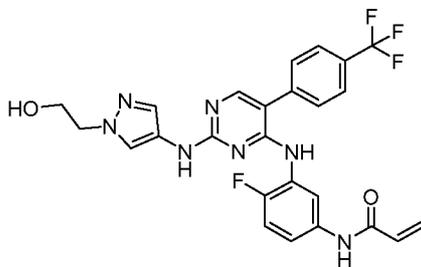
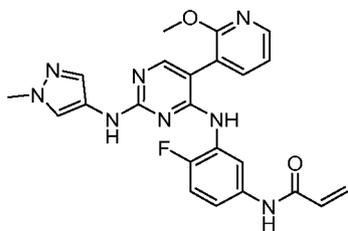
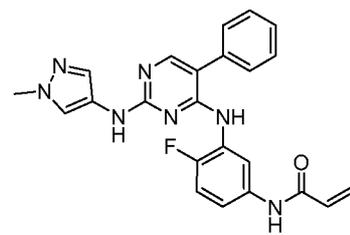
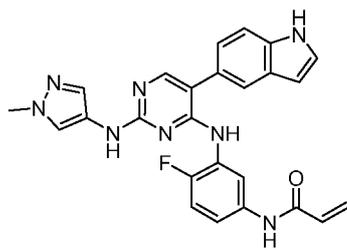
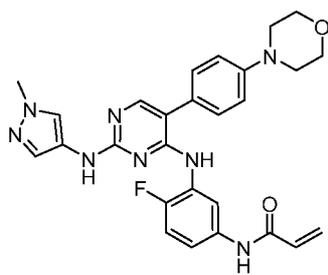


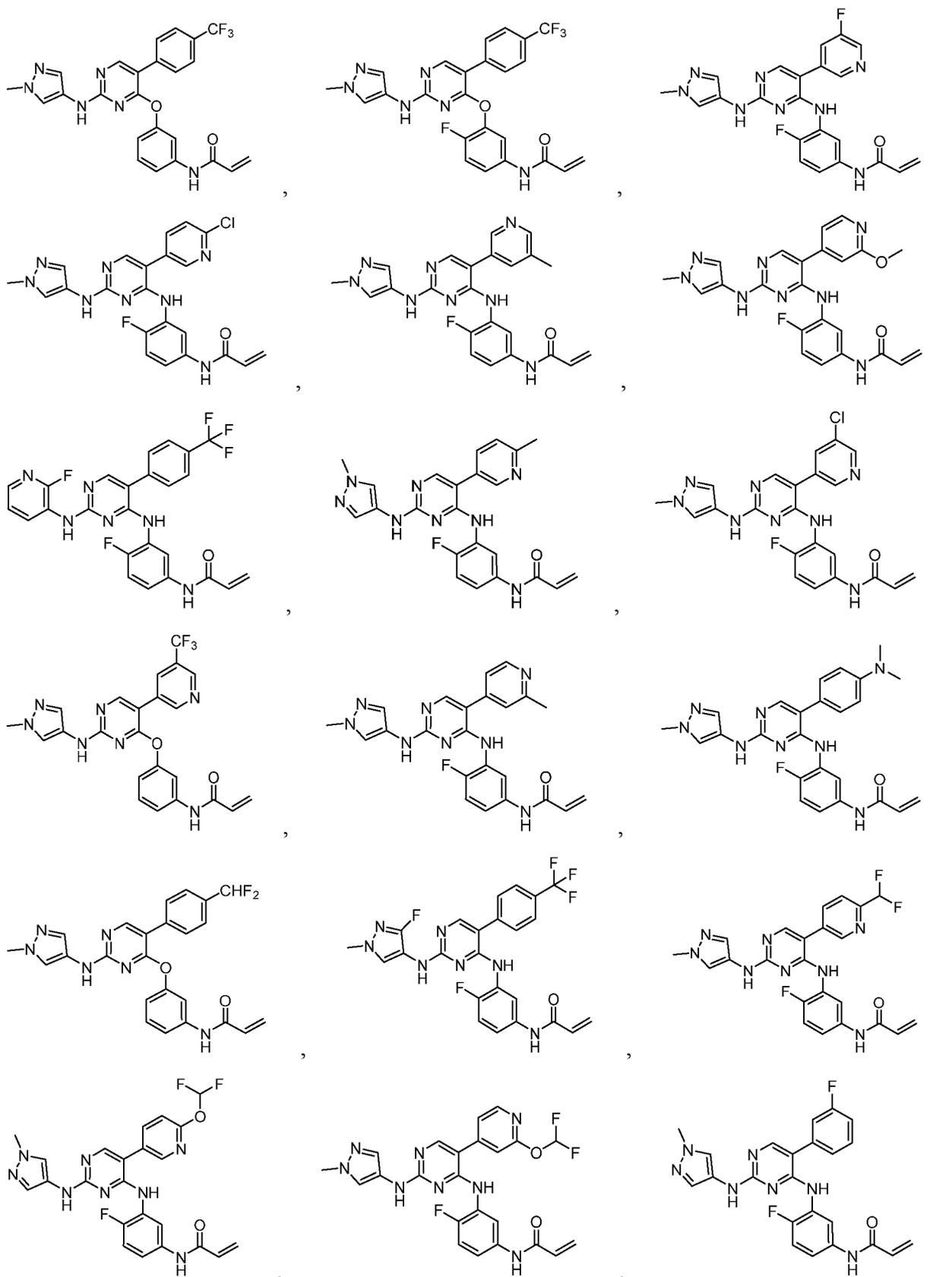
Формула I-G;

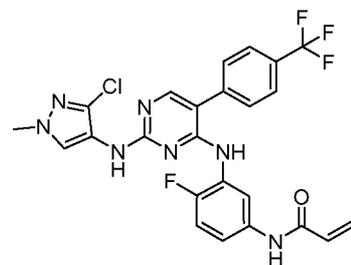
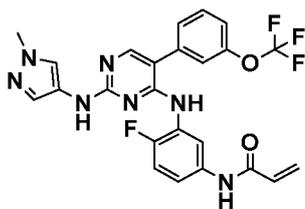
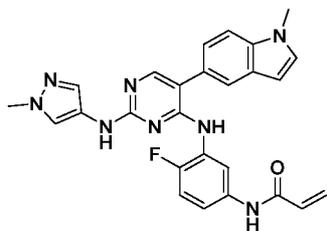
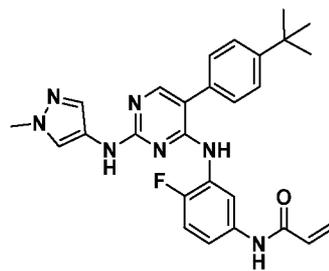
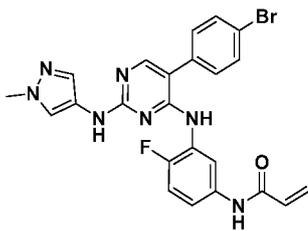
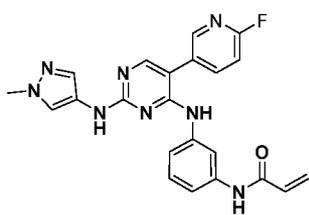
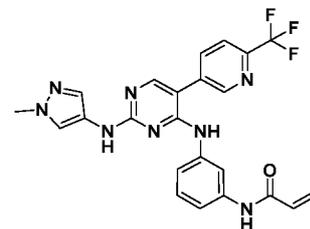
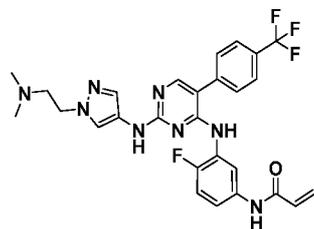
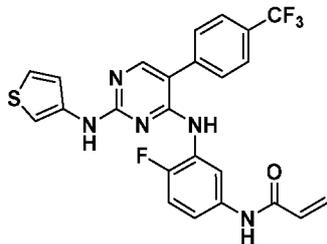
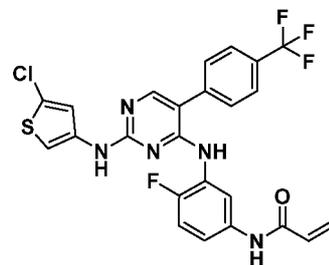
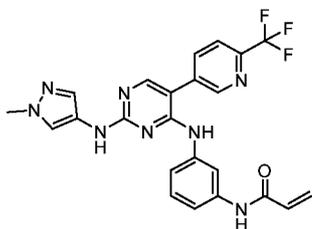
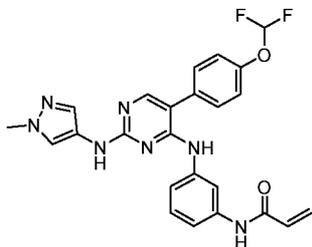
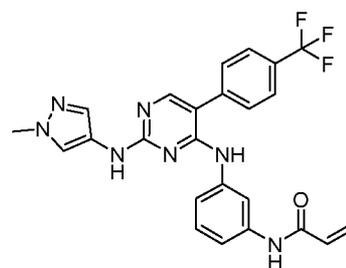
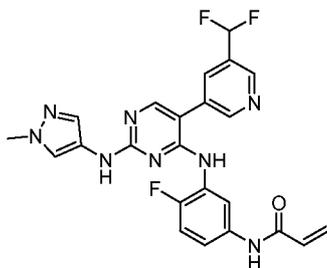
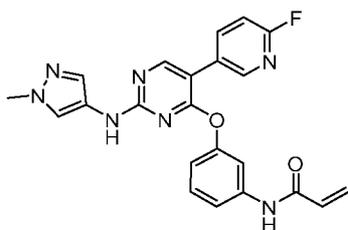
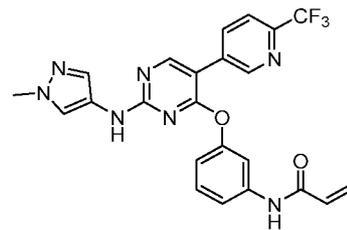
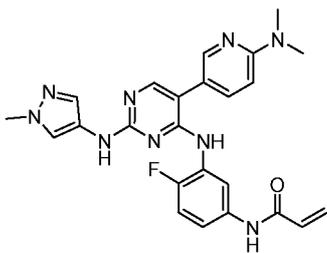
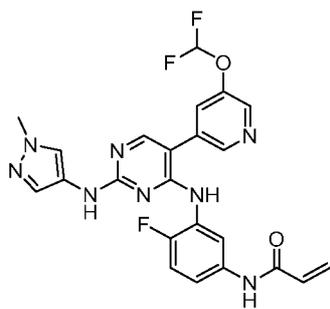
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

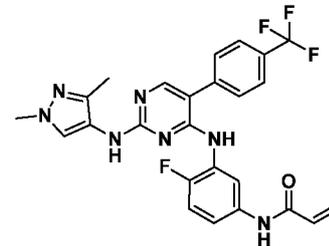
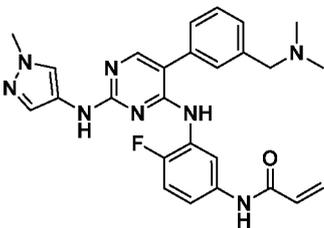
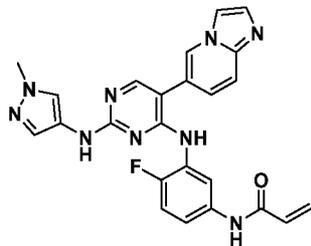
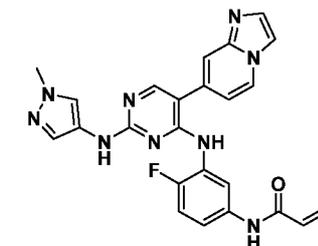
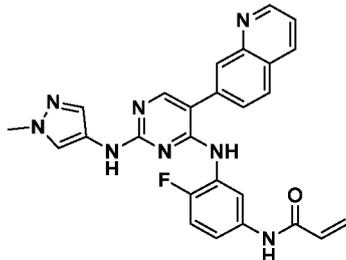
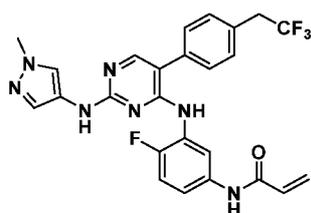
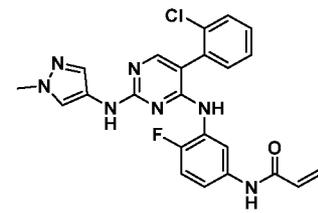
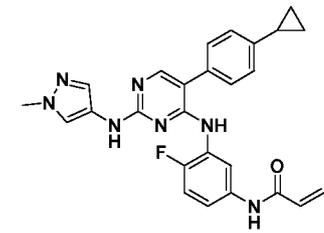
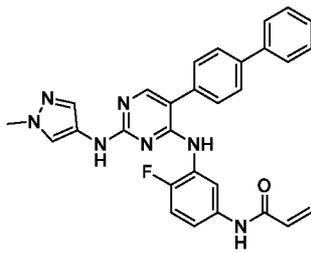
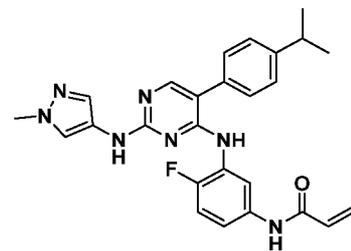
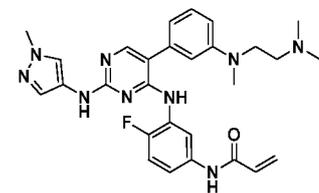
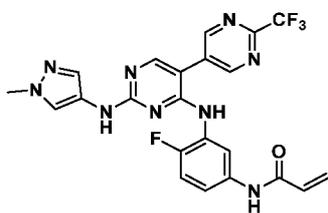
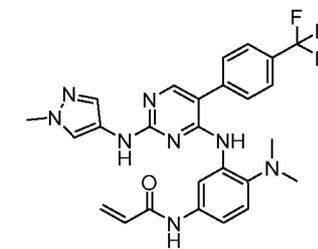
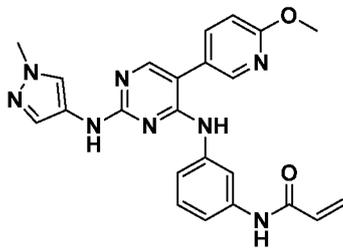
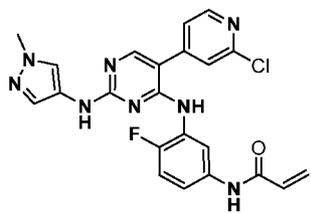
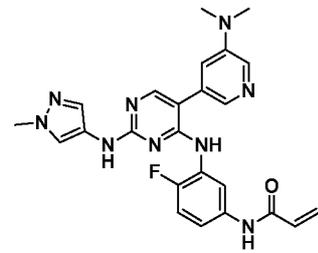
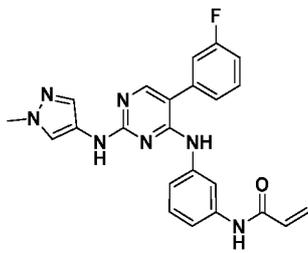
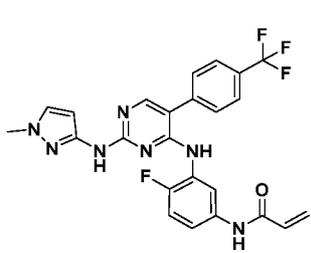
68. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой:

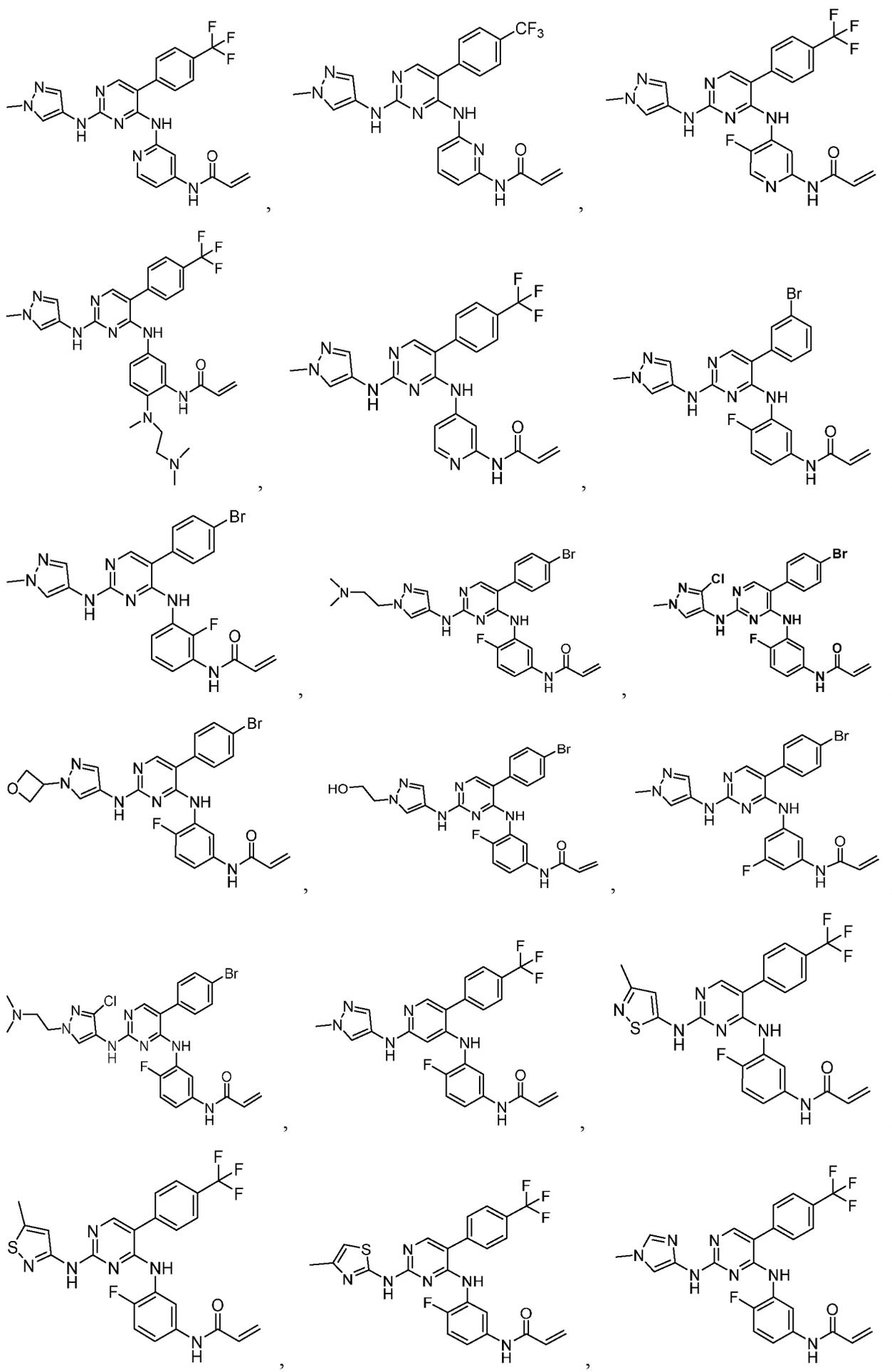


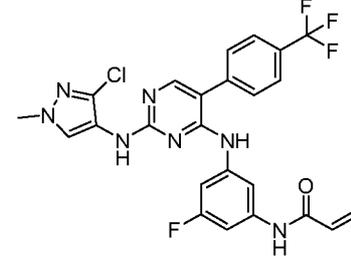
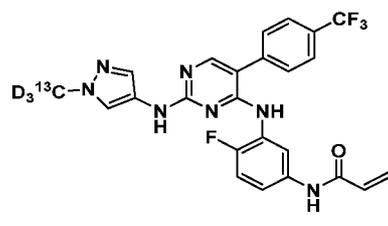
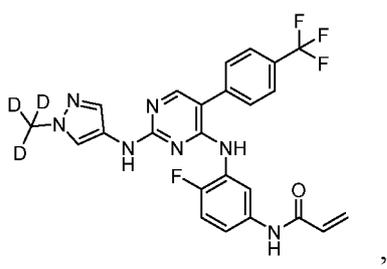
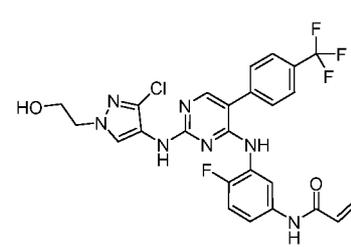
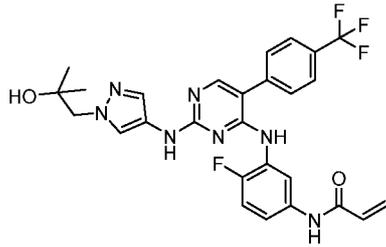
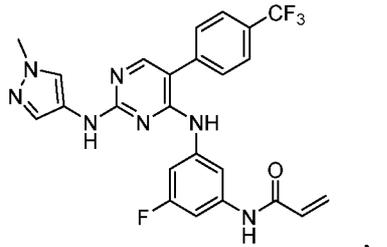
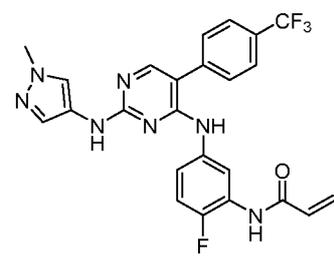
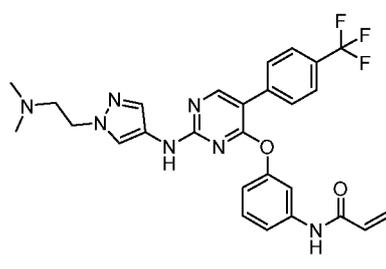
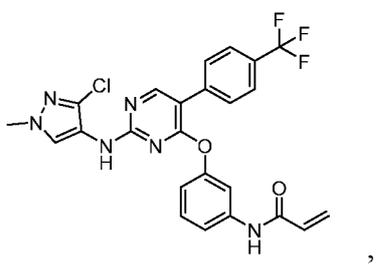
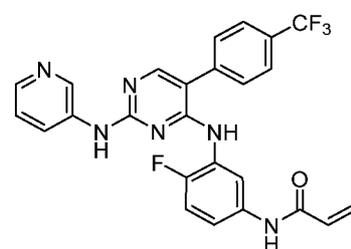
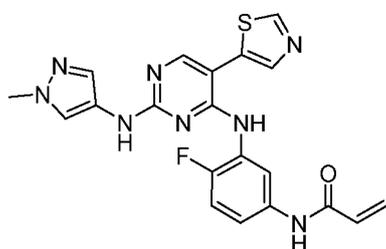
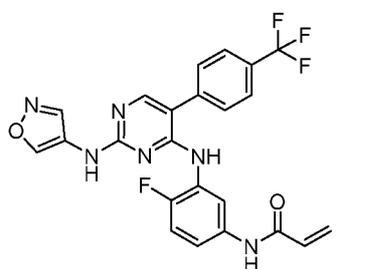
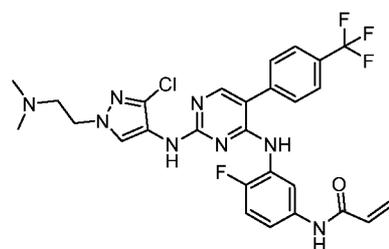
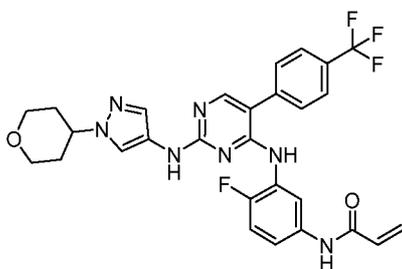
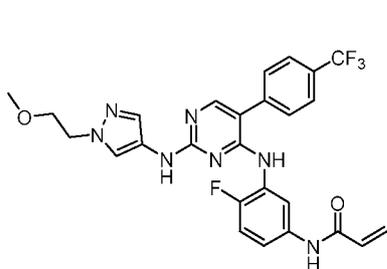
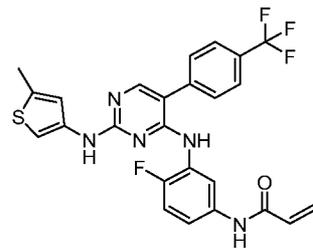
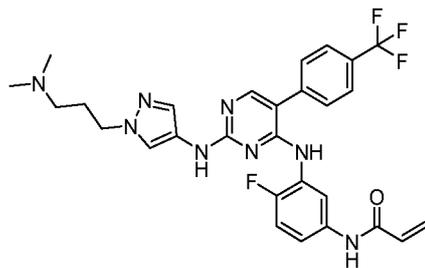
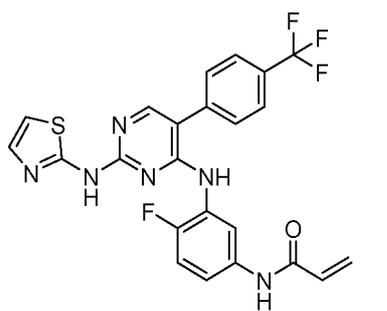


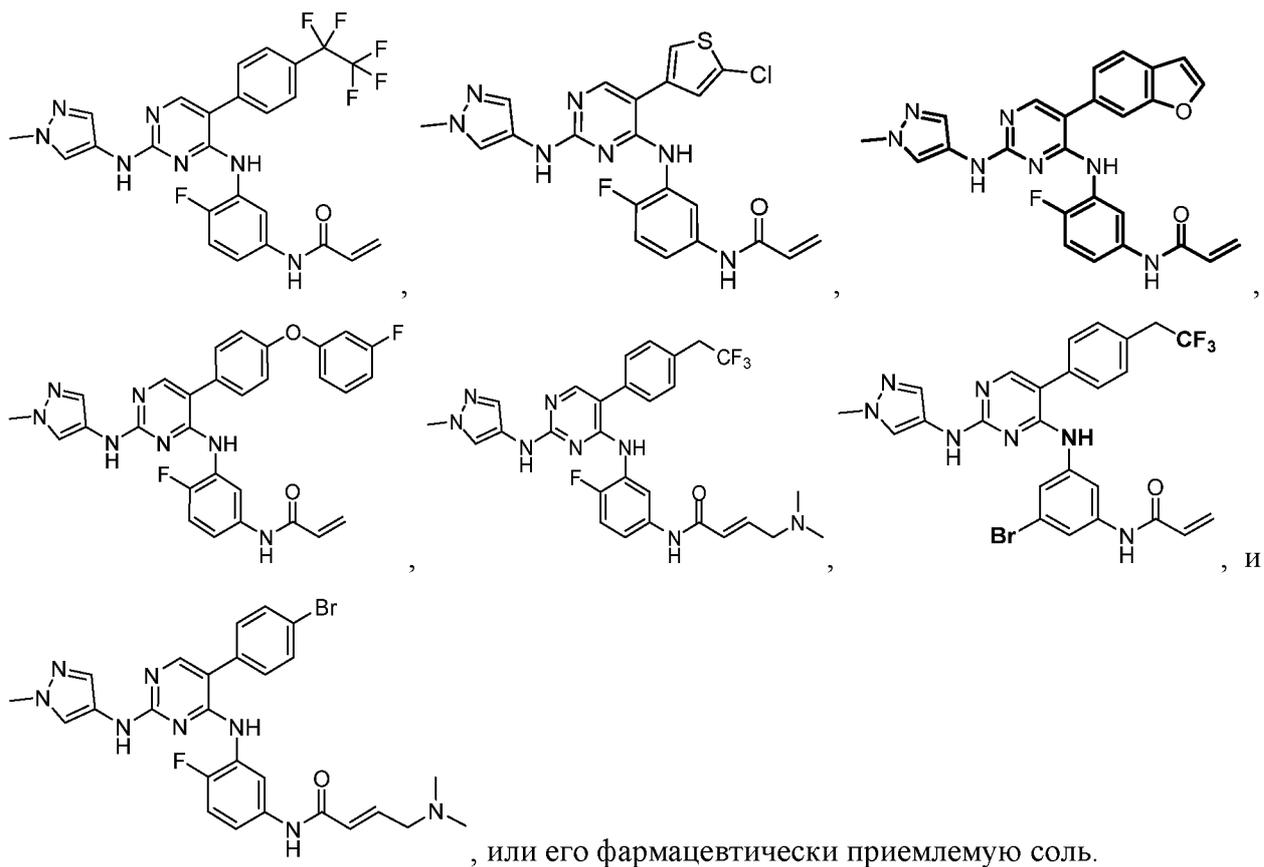




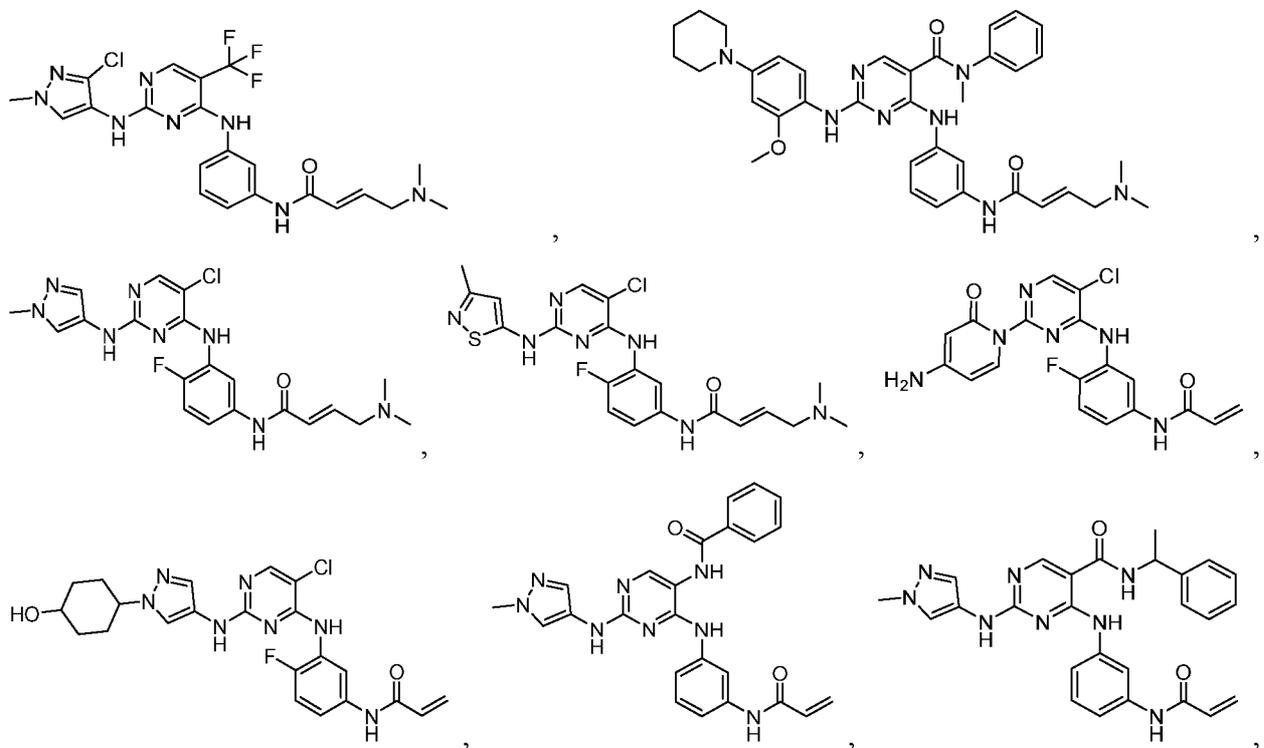


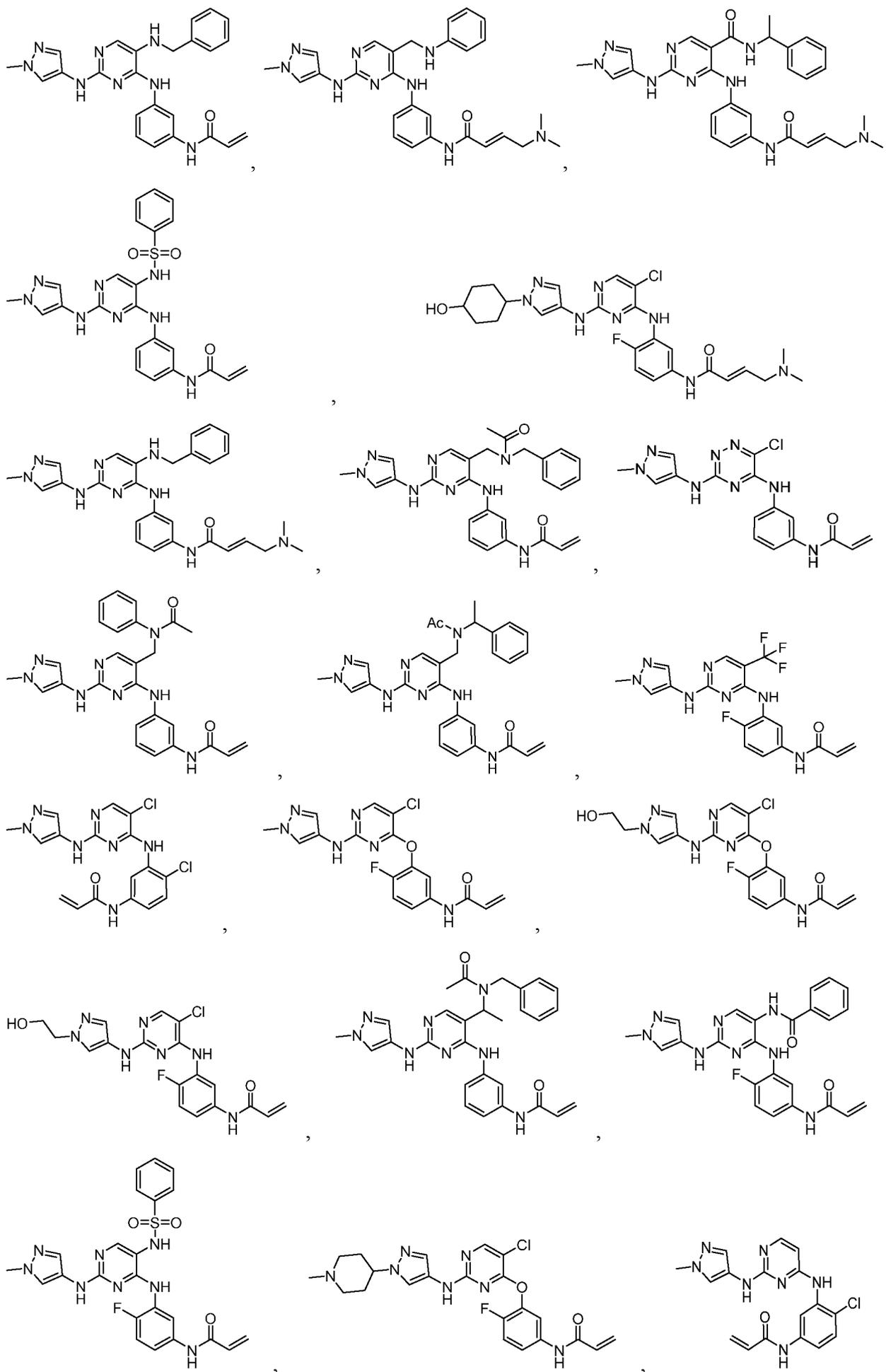


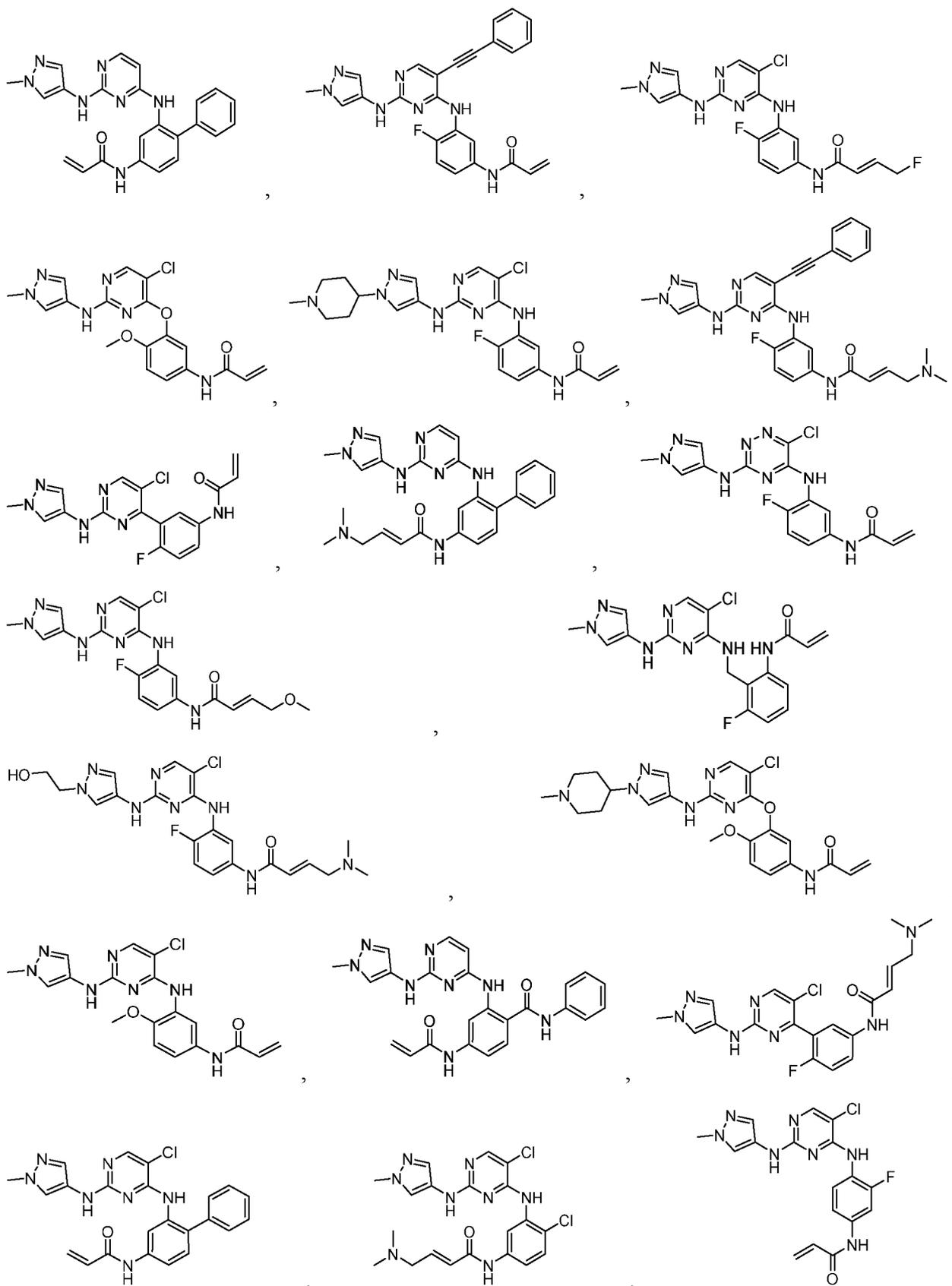


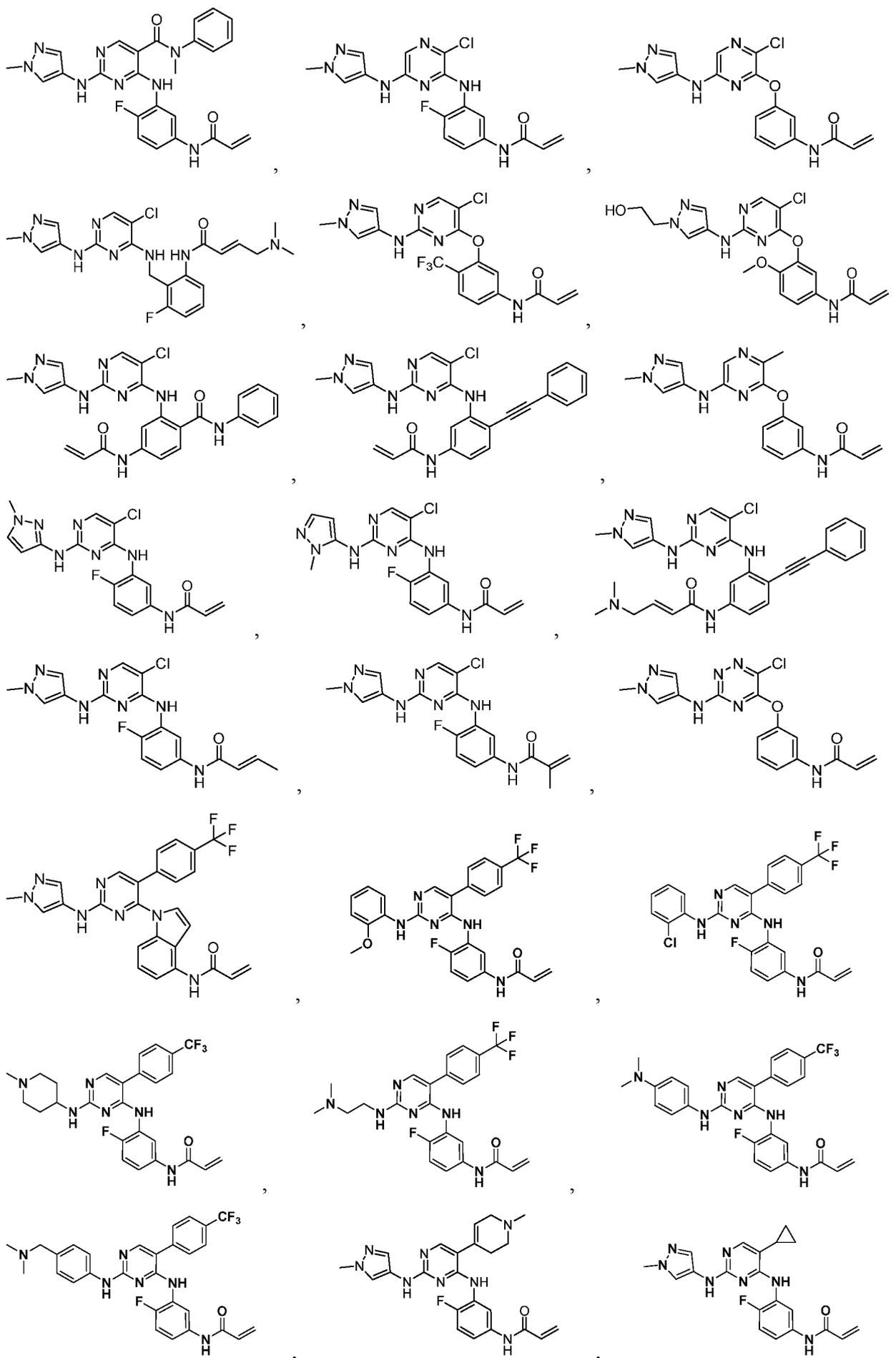


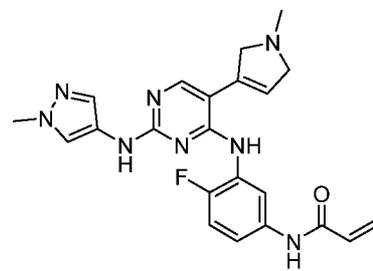
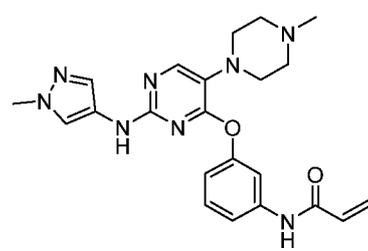
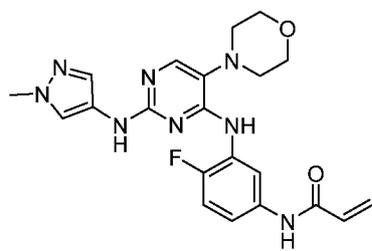
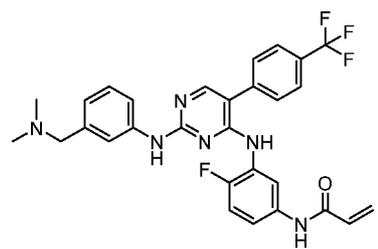
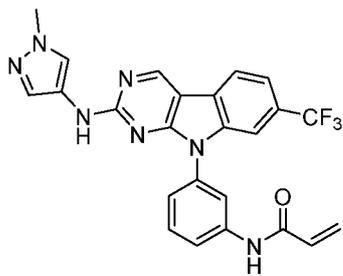
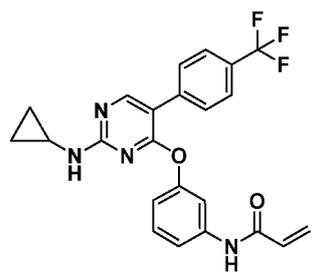
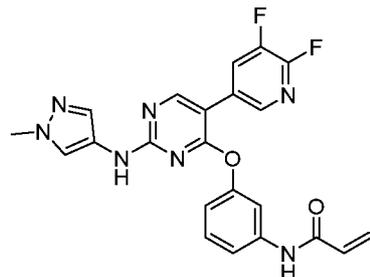
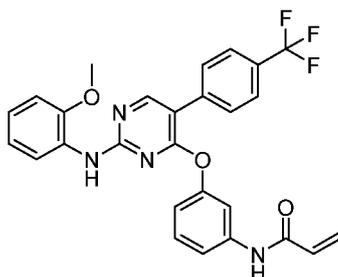
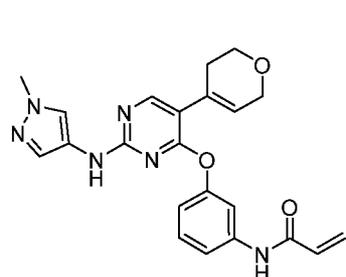
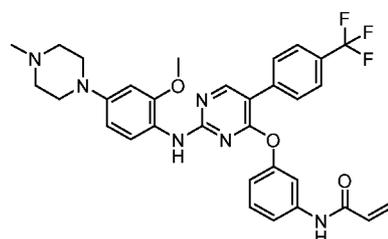
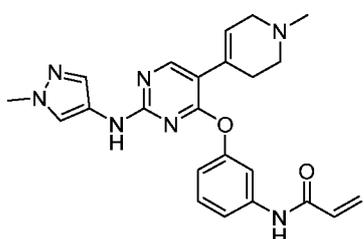
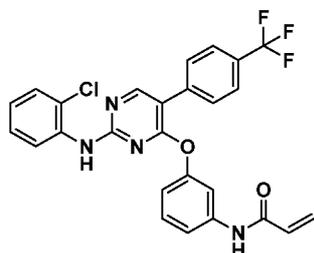
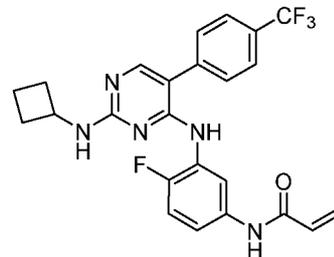
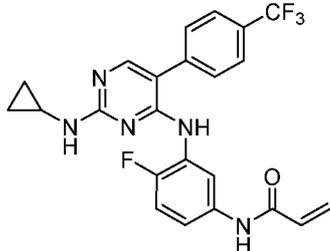
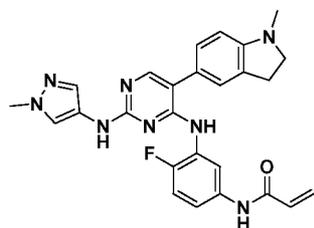
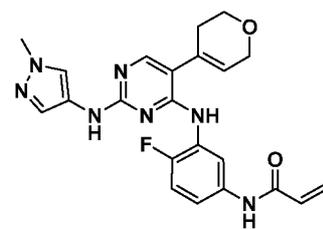
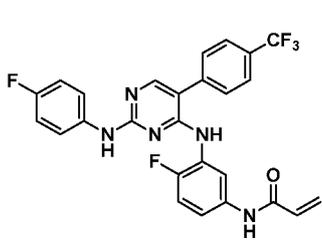
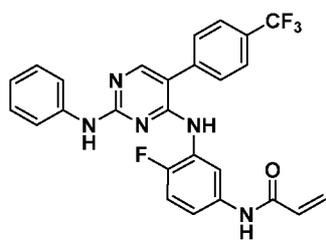
69. Соединение, причем соединение выбрано из:

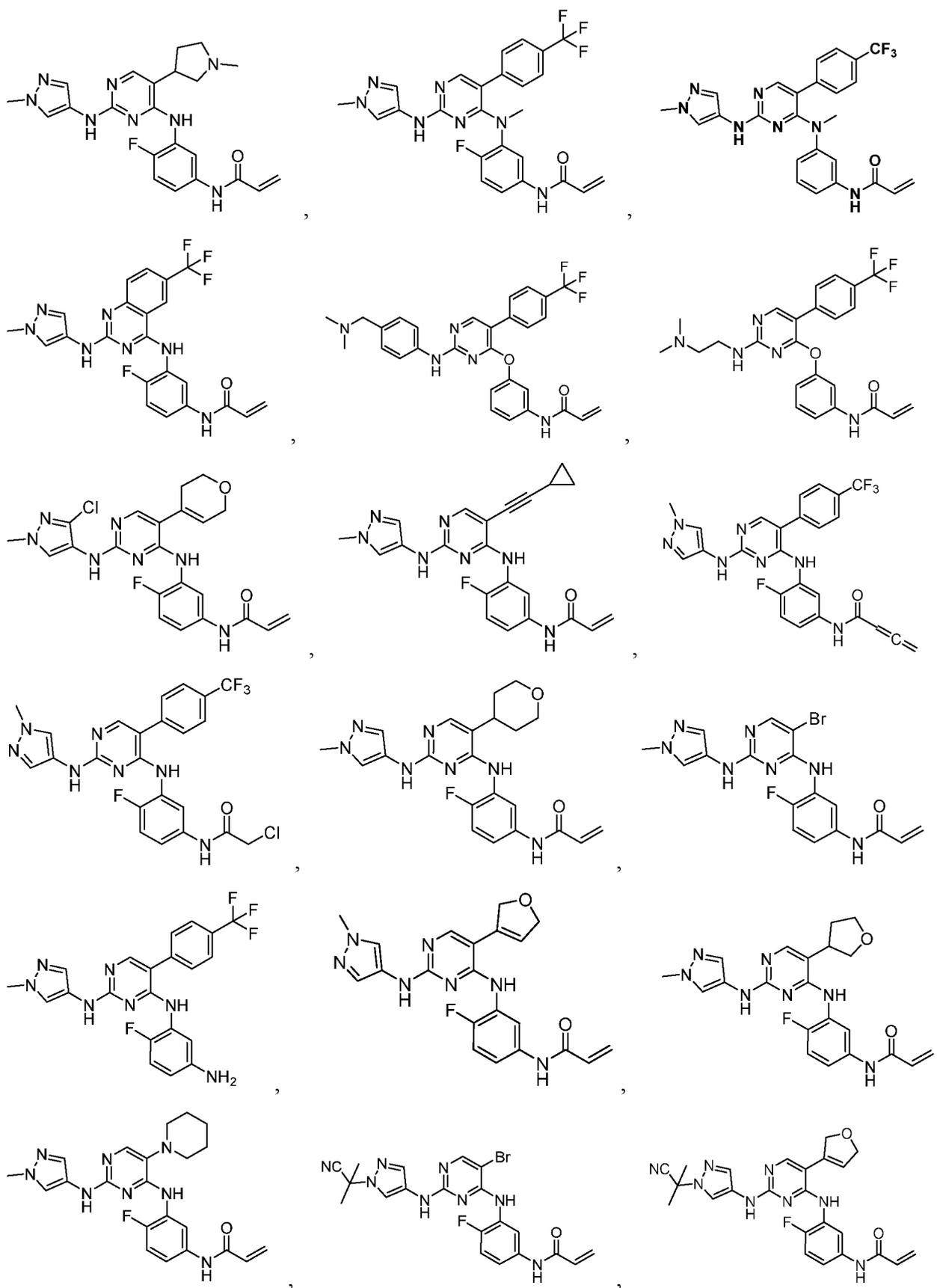


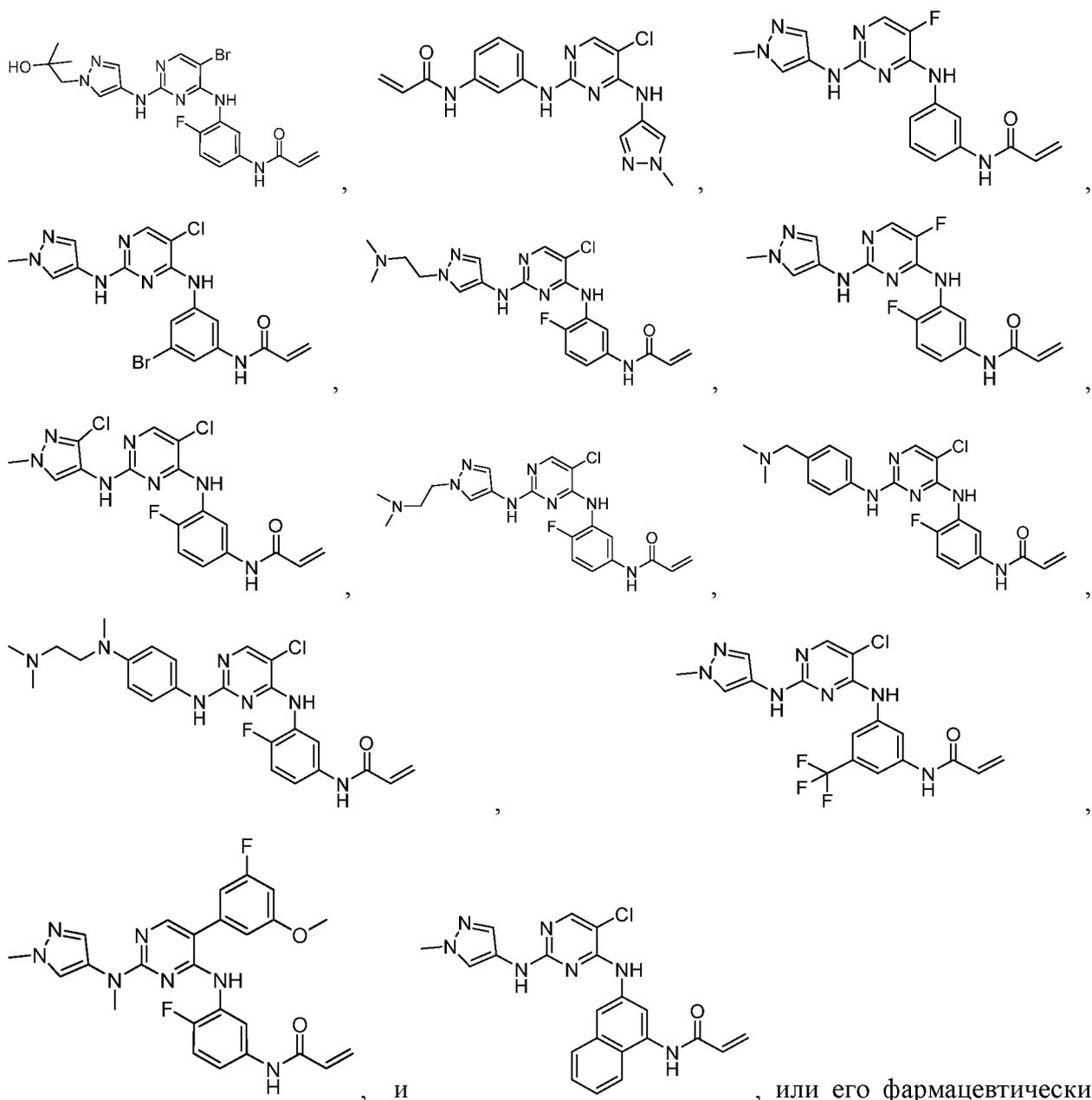












, и , или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель.

71. Способ ингибирования мутанта киназы семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что мутант киназы семейства EGFR включает

замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне.

73. Способ по любому из пп. 71 или 72, отличающийся тем, что мутант киназы семейства EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.
74. Способ ингибирования мутанта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.
75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что мутант EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне.
76. Способ по любому из пп. 74 или 75, отличающийся тем, что мутант EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.
77. Способ ингибирования мутанта лекарственно-устойчивого рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.

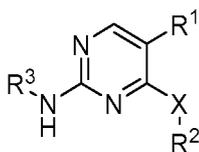
78. Способ по п. 77, отличающийся тем мутант лекарственно-устойчивого EGFR представляет собой del19/T790M EGFR или L858R/T790M EGFR.
79. Способ ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом соединение проявляет большее ингибирование мутанта EGFR по сравнению с EGFR дикого типа.
80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что мутант EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне.
81. Способ по п.80, отличающийся тем, что мутант EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.
82. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с киназой семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.
83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что заболевание или нарушение у субъекта включает мутацию EGFR.
84. Способ по п. 83, отличающийся тем, мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне.

85. Способ по п.84, отличающийся тем, что мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.
86. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.
87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому, рак головы и шеи, рак легкого или немелкоклеточный рак легкого.
88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак головы и шеи, рак молочной железы, колоректальный рак или глиобластому.
89. Способ по любому из пп. 86 - 88, отличающийся тем, что рак у субъекта включает мутацию EGFR.
90. Способ по п. 89, отличающийся тем, мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне.
91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что мутация EGFR выбран из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.

92. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 69 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.
93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой псориаз, экзему или атеросклероз.
94. Способ по п. 92, отличающийся тем, что воспалительное заболевание у субъекта включает мутацию EGFR.
95. Способ по п. 94, отличающийся тем, мутация EGFR включает замену в 18 экзоне, делецию в 19 экзоне, замену в 20 экзоне, инсерцию в 20 экзоне, мутацию во внеклеточном домене или замену в 21 экзоне.
96. Способ по п.95, отличающийся тем, что мутация EGFR выбрана из del19/T790M EGFR, L858R/T790M EGFR, L858R EGFR, L861Q EGFR, G719X EGFR, 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, EGFRvii, EGFRviii, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

R¹ представляет собой $-(C(R^4)_2)_nR^5$;

X представляет собой $-NH$;

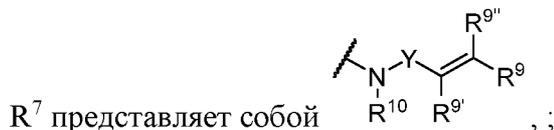
n равно 0;

R⁵ представляет собой фенил, замещенный 0 или 1 R^{5'};

R² представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним R⁷ и 0, 1 или 2 R⁸; и

R³ представляет собой пирозолил, замещенный 0, 1, 2 или 3 R¹².

каждый R^{5'} независимо представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклоалкил, галоген, гидроксильный или алкоксильный;



R⁷ представляет собой ;

R⁸ представляет собой фтор;

Y представляет собой $-C(=O)-$;

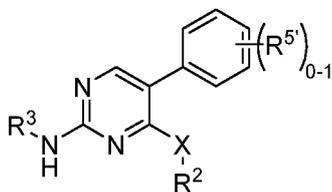
R⁹, R^{9'} и R^{9''} представляют собой водород;

R¹⁰ представляет собой водород; и

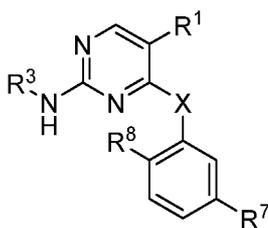
каждый R¹² независимо представляет собой метил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, гидроксильный, метоксильный, трифторметил, трифторэтил, хлор, циано, морфолинил или циклопропил.

2. Соединение по п. 1, где каждый R^{5'} независимо представляет собой метил, этил, *трет*-бутил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, фтор, хлор, гидроксильный, метокси, этокси, фторметил, дифторметил или трифторметил.
3. Соединение по п. 2, где каждый R^{5'} независимо представляет собой метил, морфолинил, фтор, хлор, метокси, фторметил, дифторметил или трифторметил.

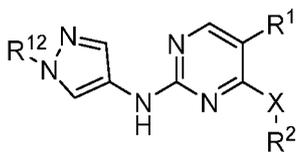
4. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где R^2 замещен 1 или 2 R^8 .
5. Соединение по любому из пп. 1 - 3, где R^2 является незамещенным.
6. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где R^3 является незамещенным.
7. Соединение по любому из пп. 1 - 5, где R^3 замещен по меньшей мере 1 R^{12} .
8. Соединение по п. 7, где R^3 замещен по меньшей мере 2 R^{12} .
9. Соединение по п. 8, где каждый R^{12} независимо представляет собой метил, гидроксиэтил, метоксиэтил, трифторэтил или хлор.
10. Соединение по п. 9, где каждый R^{12} независимо представляет собой метил или хлор.
11. Соединение по любому из пп. 1 - 10, где $R^{5'}$ представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил.
12. Соединение по любому из пп. 1 - 11, где R^{12} представляет собой метил.
13. Соединение по любому из пп. 1 - 12, причем соединение представляет собой соединение по Формуле I-A, Формуле I-B, Формуле I-C, Формуле I-D, Формуле I-E, Формуле I-F или Формуле I-G:



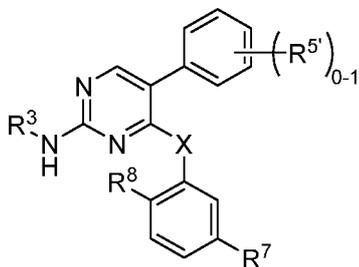
Формула I-A;



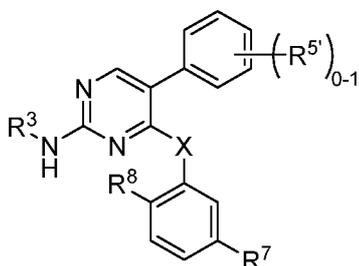
Формула I-B;



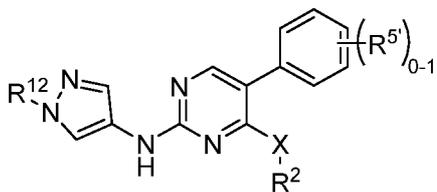
Формула I-C;



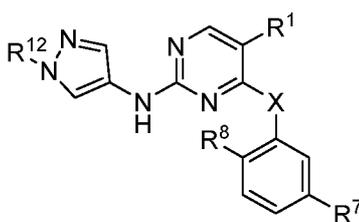
Формула I-D;



Формула I-E;



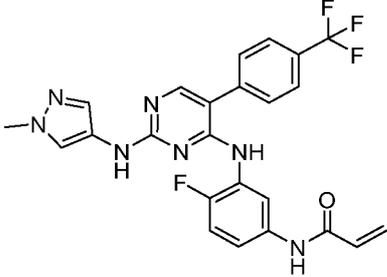
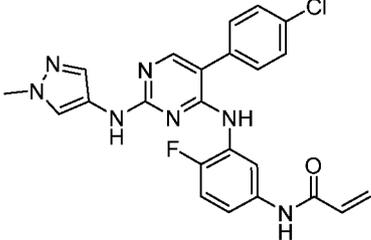
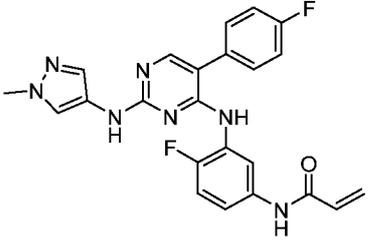
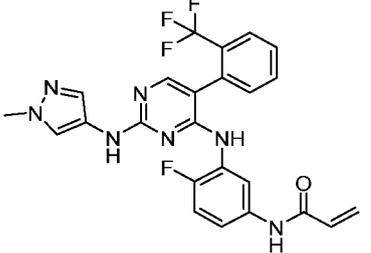
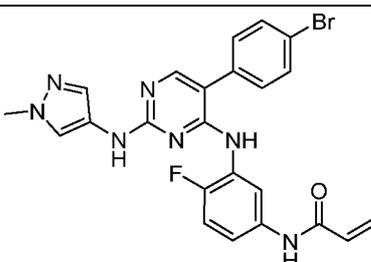
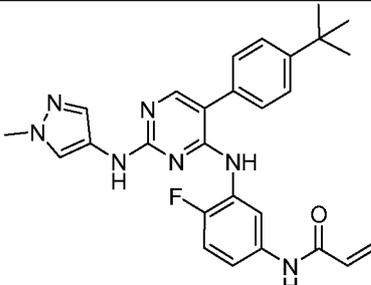
Формула I-F;

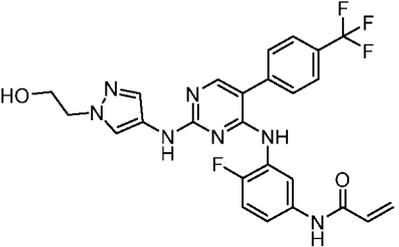
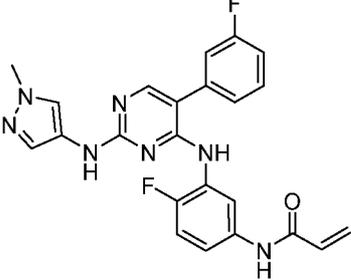
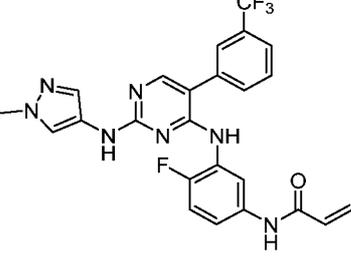
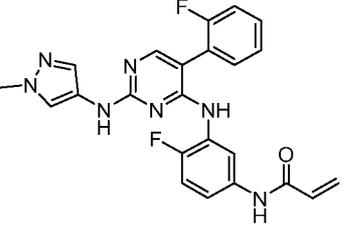
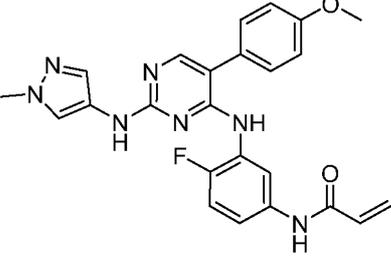
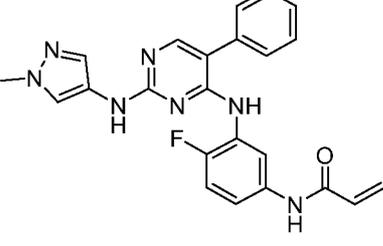


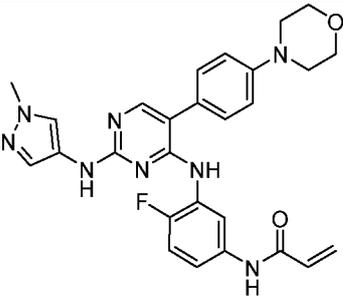
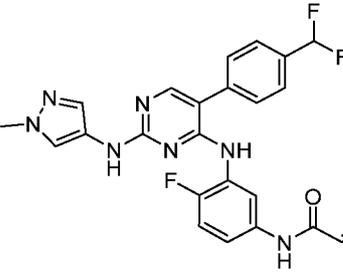
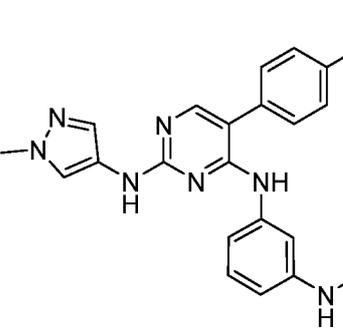
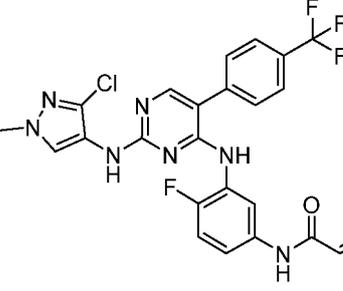
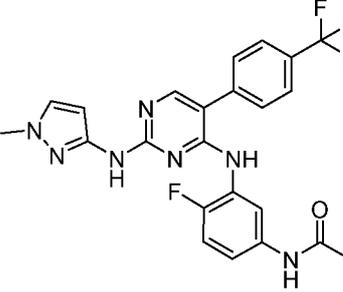
Формула I-G;

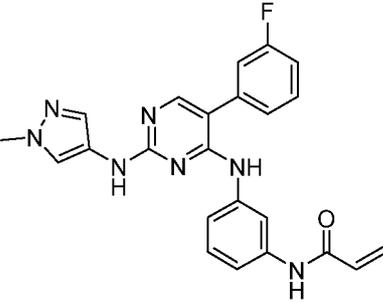
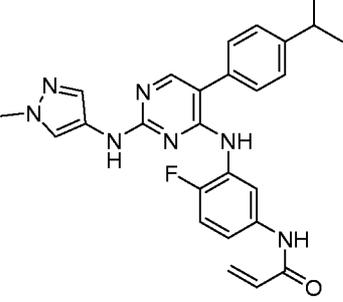
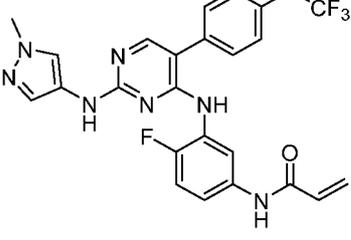
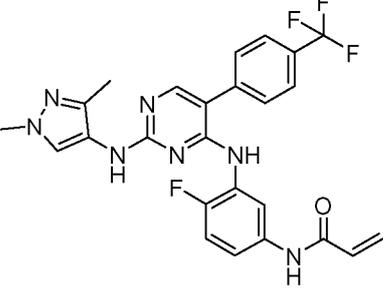
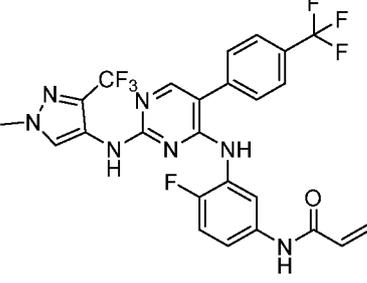
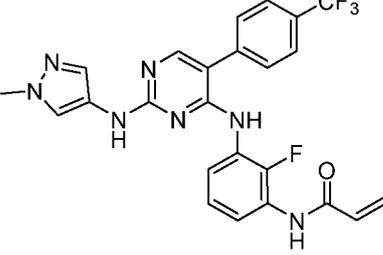
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

14. Соединение по п. 1, причем соединение выбрано из:

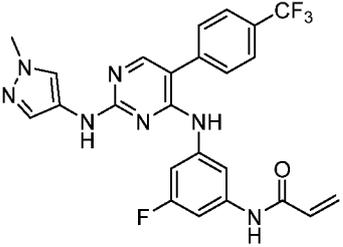
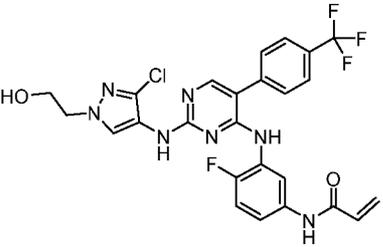
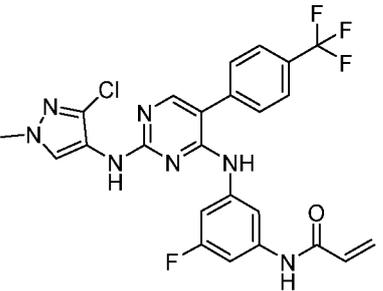
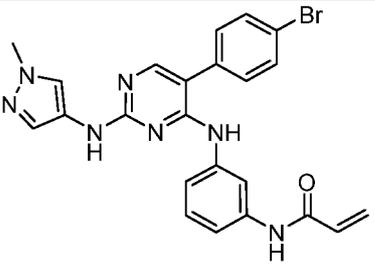
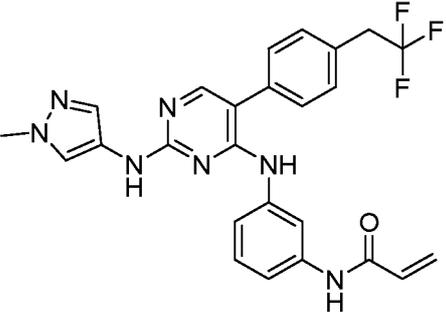
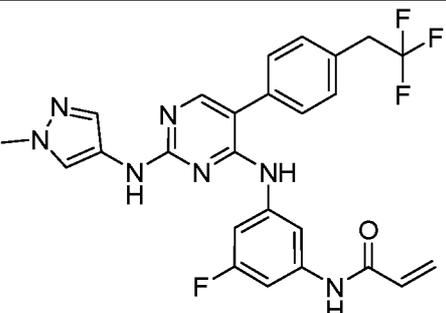
| | |
|----|---|
| 37 |  |
| 61 |  |
| 63 |  |
| 65 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |

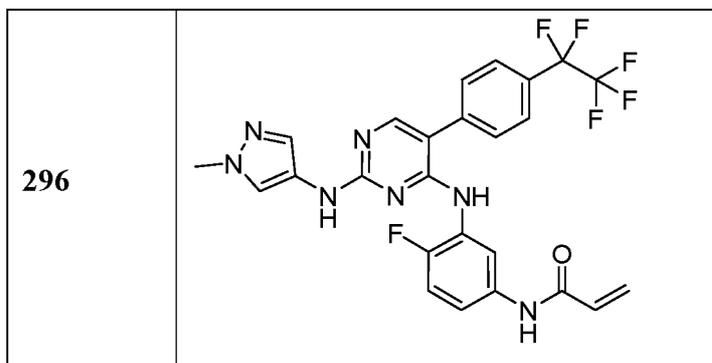
| | |
|----|---|
| 78 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |
| 93 |  |

| | |
|-------------------|---|
| <p>94</p> |  |
| <p>99</p> |  |
| <p>111</p> |  |
| <p>112</p> |  |
| <p>113</p> |  |

| | |
|-----|---|
| 115 |  |
| 126 |  |
| 130 |  |
| 135 |  |
| 146 |  |
| 148 |  |

| | |
|-----|--|
| 201 | |
| 202 | |
| 204 | |
| 206 | |
| 207 | |
| 219 | |
| 238 | |

| | |
|-----|---|
| 239 |  |
| 241 |  |
| 245 |  |
| 274 |  |
| 293 |  |
| 295 |  |



, или фармацевтическая приемлемая соль любого из вышеперечисленного.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель.
16. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.
17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому, рак головы и шеи, рак легкого или немелкоклеточный рак легкого.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что рак у субъекта включает мутацию EGFR, включающую замену в 20 экзоне или инсерцию в 20 экзоне.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что мутация EGFR выбран из 763insFQEA EGFR, 767insTLA EGFR, 769insASV EGFR, 769insGE EGFR, 770insSVD EGFR, 770insNPG EGFR, 770insGT EGFR, 770insGF EGFR, 770insG EGFR, 771insH EGFR, 771insN EGFR, 772insNP EGFR, 773insNPH EGFR, 773insH EGFR, 773insPH EGFR, A767_dupASV EGFR, 773insAH EGFR, M766_A767insAI EGFR и любой их комбинации.