



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 153 494** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 239/42, 239/48, 251/18, 251/44, 401/12, 473/40, 471/04, 473/04, 487/04, A 61 K 31/505, 31/506, A 61 P 25/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 96109047/04, 06.10.1994

(24) Дата начала действия патента: 06.10.1994

(30) Приоритет: 12.10.1993 US 08/134,209  
26.08.1994 US 08/297,274

(46) Дата публикации: 27.07.2000

(56) Ссылки: EP 0588762 A1, 23.03.1994. WO 91/018887 A1, 12.12.1991. EP 0130143 A1, 09.07.1980. EP 0005205 A1, 04.11.1979. SU 1646488 A3, 30.04.1991. SU 933096 A 07.06.1982. SU 749365 A, 15.07.1987. SU 645569 A, 30.01.1979. SU 735168 A, 15.05.1980. EP 0563001 A1, 28.09.1993. EP 0061058 A1, 29.09.1982. EP 0270111 A1, 08.06.1988. WO 89/01938 A1, 09.03.1989. US 5063245 A, 05.11.1991. DE 3618353 A. 03.12.1987. DE 1944106 A, 06.05.1970. EP 0336494 A, 11.10.1989. EP 0155911 A, 25.09.1985. R.CHAMRERS ET AL. POLIHALOGENOHETE ROCYCLYC COM - POUNDS, PART 40, TETRAHEDRON, V.48, N37, p7939-7950, 1992 г. R.C. YOUNG ET AL. POURINE DERIVATIVES AS COMPETITIVE INGIBITORS OF HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE PHOSPHATIDYLINOSITOL, 4-KINASE. JONRNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1990 г., v. 33., p 2073 - 2080. G.REGNIER ET AL. DEPRESSEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL, NOUVEAUS DERIVES DE LA RURINE. CHIMICA THERAPEUTICA, 1972, N3, p 192-205.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.05.1996

(86) Заявка РСТ:  
US 94/11050 (06.10.1994)

(87) Публикация РСТ:  
WO 95/10506 (20.04.1995)

(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
ДЗЕ ДЮПОН МЕРК ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель: ОЛДРИЧ Пауль Эдуард (US), АРВАНИТИС Аргайриос Джорджиос (US), ЧИЗМАН Роберт Скотт (US), ЧОРВАТ Роберт Джон (US), КРИСТОС Томас Юджин (US), ГИЛЛИГАН Пауль Джозеф (US), ГРИГОРИАДИС Дмитрий Эмил (US), ХОДЖ Карл Николас (US), КРЕНИТСКИ Пауль Джон (US), СКОУЛФИЛД Эверетт Лейтем (US), ТАМ Санг Уилльям (US), УАССЕРМАН Зельда Раковитц (US)

(73) Патентообладатель:  
ДЗЕ ДЮПОН МЕРК ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ (US)

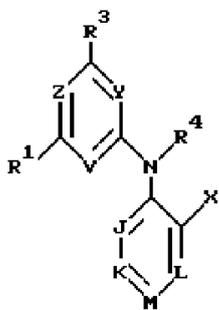
RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

(54) **1-N-АЛКИЛ-N-АРИЛПИРИМИДИНАМИНЫ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(57) Изобретение относится к новым биологически активным соединениям, способу лечения заболеваний с их использованием и

фармацевтической композиции на основе этих соединений.  
1-N-Алкил-N-арилпиримидинамины соответствуют общей формуле I



Значения радикалов указаны в формуле

изобретения. Предложенная фармацевтическая композиция, включающая соединения формулы I в эффективном количестве, дополнительно содержит носитель и проявляет активность на CRF-рецепторах. Способ лечения заболеваний, обусловленных активностью CRF-рецепторов при аффективных расстройствах, состояний тревоги и др. заключается во введении активных соединений формулы I в терапевтически эффективном количестве. 5 с. и 5 з.п. ф-лы, 23 табл.

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 153 494** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 239/42, 239/48,  
251/18, 251/44, 401/12, 473/40,  
471/04, 473/04, 487/04, A 61 K  
31/505, 31/506, A 61 P 25/00**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96109047/04, 06.10.1994

(24) Effective date for property rights: 06.10.1994

(30) Priority: 12.10.1993 US 08/134,209  
26.08.1994 US 08/297,274

(46) Date of publication: 27.07.2000

(85) Commencement of national phase: 12.05.1996

(86) PCT application:  
US 94/11050 (06.10.1994)

(87) PCT publication:  
WO 95/10506 (20.04.1995)

(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,  
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
DZE DJuPON MERK FARMAS'JuTIKAL  
KOMPANI (US)

(72) Inventor: OLDRICH Paul' Ehdvard (US),  
ARVANITIS Argajrios Dzhordzhios  
(US), ChIZMAN Robert Skott (US), ChORVAT  
Robert Dzhon (US), KRISTOS Tomas Judzhin  
(US), GILLIGAN Paul' Dzhozef  
(US), GRIGORIADIS Dmitrij Ehnil (US), KhODZh  
Karl Nikolas (US), KRENITSKI Paul' Dzhon  
(US), SKOULFIELD Ehverett Lejtem (US), TAM  
Sang Uill'jam (US), UASSERMAN Zel'da Rakovitts  
(US)

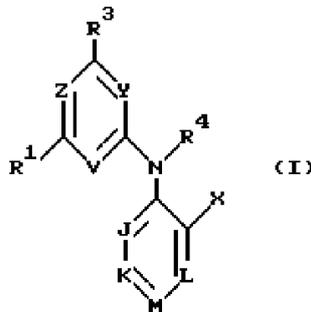
(73) Proprietor:  
DZE DJuPON MERK FARMAS'JuTIKAL  
KOMPANI (US)

(54) **1-N-ALKYL-N-ARYLPYRIMODINEAMINES, METHOD OF PATIENT TREATMENT, PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention relates to the novel  
biologically active compounds, method of  
patient treatment with their using and  
pharmaceutical composition based on  
compounds said. 1-N-Alkyl-  
-N-arylpyrimidineamines correspond to the  
general formula

(I) where



radical values are given in the invention  
claim. Proposed pharmaceutical composition  
containing compounds of the general formula  
(I) taken in the effective amount has  
additionally a carrier and shows activity on  
CRF-receptors. Method of treatment of  
patients with diseases caused by activity of  
CRF-receptors in effective disorders,  
anxiety state and others involves  
administration of active compounds of the  
formula (I) in therapeutically effective  
dose in mammals. EFFECT: new compounds  
indicated above, valuable pharmacological  
properties. 10 cl, 22 tbl, 105 ex

RU 2 153 494 C2

RU 2 153 494 C2

Изобретение относится к новым соединениям, составам и фармацевтическим композициям на их основе, а также методам их использования для лечения психиатрических расстройств и неврологических заболеваний, включающих обширную депрессию, состояние тревоги, посттравматические стрессы, параличи, аномальное повышение аппетита, синдром повышенной раздражительности кишечника, ослабление иммунной системы, болезнь Альцгеймера, желудочно-кишечные расстройства, анорексию, лекарственную и алкогольную абстиненцию, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств, воспалительные процессы, проблемы фертильности.

Рилизинг-фактор кортикотропин (обозначен как АКТГ), пептид, состоящий из 41 аминокислоты, является первичным физиологическим регулятором выделения проопиомеланокортина (POME) передней долей гипофиза (J. River et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80: 4851 (1983); W. Vale et al., Science 213:1394 (1981)). В дополнение к эндокринной функции АКТГ в деятельности гипофиза иммунохимическая локализация АКТГ свидетельствует о том, что этот гормон характеризуется широким распределением в центральной нервной системе вне гипоталамуса и продуцирует множество автономных электрофизических и поведенческих эффектов, связанных с нейротрансмиссионными и нейромодуляторными процессами в мозге (W. Vale et al., Rec.Prog.Horm. Res. 39:245 (1983); G.F. Koob, Persp. Behav. Med. 2:39 (1985); E.B. De Souza et al., J. Neurosci. 5: 3189 (1985)). Имеются также данные, свидетельствующие о том, что АКТГ может также играть значительную роль в процессе реагирования иммунной системы на физиологические, психологические и иммунологические стресс-факторы (J.E. Blalock, Physiological Reviews 69:1 (1989); J.E. Morley, Life Sci. 41:527 (1987)).

Клинические данные показывают, что АКТГ может иметь отношение к психиатрическим расстройствам и неврологическим заболеваниям, включая депрессию, состояния тревоги, нарушение аппетита.

Предполагают также, что АКТГ играет определенную роль в этиологии и патофизиологии болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, прогрессирующего паралича и бокового амиотропического склероза (болезнь Шарко), поскольку они связаны с дисфункцией АКТГ-нейронов в центральной нервной системе, обзор приведен в E.B. De Souza, Hosp. Practice 23:59 (1988).

При аффективных расстройствах или депрессивном синдроме концентрация АКТГ в цереброспинальной жидкости (CSF) не принимающих лекарства индивидуумов значительно возрастает (С.В. Nemeroff et al., Science 226:1342 (1984); С.М. Banki et al., Am. J. Psychiatry 144:873 (1987); R.D. France et al., Biol. Psychiatry 28: 86 (1988); M. Arato et al., Biol. Psychiatry 25:355 (1989)). Кроме того, густота АКТГ-рецепторов в передней части коры головного мозга самоубийц значительно снижена, что сочетается с гиперсекрецией

АКТГ (С.В. Nemeroff et al., Arch. Gen. Psychiatry, 45:577 (1988)). В дополнение к этому сообщают о реакции адреноректоротропина (АСТН) на АКТГ, наблюдающейся у пациентов с депрессией (P. W. Gold et al., Am. J. Psychiatry 141:619 (1984); F. Holsboer et al., Psychoneuroendocrinology 9:147 (1984); P.W. Gold et al. New Eng. J. Med. 314:1129 (1986)). Предклинические исследования на крысах и нечеловекообразных приматах дополнительно подтверждают гипотезу о том, что гиперсекреция АКТГ может быть связана с симптомами, имеющимися у человека при депрессии (R. M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry 46:1047 (1989)). Имеются предварительные данные о том, что трициклические антидепрессанты могут изменить уровень АКТГ и таким образом модулировать количество АКТГ-рецепторов в мозге (Grigoriadis et al., Neuropsychopharmacology 2:53 (1989)).

Предполагается также, что АКТГ играет определенную роль в этиологии расстройств с состоянием тревоги. Предклинические исследования поведенческих реакций с использованием предполагаемого антагониста АКТГ-рецептора и  $\alpha$ -спирального овечьего АКТГ (9-41) показывают, что антагонист продуцирует эффекты, подобные вызываемым действием транквилизатора, похожие на действие бензодиазепинов (С. W. Berridge and A.J. Dunn Horm. Behav. 21:393 (1987), Brain Research Reviews 15:71 (1990)).

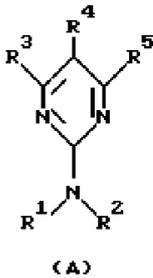
Нейрохимические и эндокринные исследования, а также улучшение процесса связывания рецепторами свидетельствует о взаимодействии между АКТГ и бензодиазепиновыми транквилизаторами, подтверждая взаимосвязь АКТГ с нейрохимическими и эндокринными расстройствами. Хлордиазепоксид смягчает "антитранквилизаторное" действие АКТГ при проведении опытов на крысах, как в испытаниях на конфликтность (К.Т. Britton et al., Psychopharmacology 86:170 (1985); К. Т. Britton et al., Psychopharmacology 94:306 (1988)), так и акустических тестах на испуг (N.R. Swerdlow et al., Psychopharmacology 88: 147 (1986)). Антагонист бензодиазепин-рецепторов ( $R_0$  15-1788), который сам по себе не оказывает влияния на поведение крыс в испытаниях на конфликтность, снижает активность АКТГ в зависимости от используемой дозы, в то время как бензодиазепин, обладающий сродством к рецептору (FG7142), усиливает действие АКТГ (К.Т. Brillon et al., Psychopharmacology 94:306 (1988)).

Механизм действия и участки структуры ответственные за терапевтический эффект, присущий действию обычных транквилизаторов и антидепрессантов, остаются неясными. Однако полагают, что между ними имеется связь при этих заболеваниях. Особый интерес имеют предварительные исследования влияния антагонистов АКТГ рецепторов ( $\alpha$ -спиральный АКТГ<sub>9-41</sub>) на поведенческие реакции, свидетельствующие о том, что антагонист АКТГ вызывает эффекты, аналогичные действию транквилизаторов, качественно сходные с действием бензодиазепинов, обзор приведен в G.F. Koob and K.T. Britton. In: Conicotropin-Releasing Factor: Basic and

Clinical Studies of a Neuropeptide, E.B. De Souza and C.B. Nemeroff eds., CRC Press p. 221 (1990)).

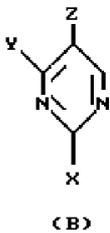
Для изучения этих специфических белков-рецепторов поверхностных клеток должны быть выделены соединения, которые взаимодействуют с АКТГ-рецепторами особым образом, взаимосвязанным с фармакологическими характеристиками данного рецептора. В заключение следует отметить, что имеются данные о том, что соединения-антагонисты АКТГ и композиции настоящего изобретения, которые смягчают физиологические реакции на вызванные стрессами заболевания, будут полезны для лечения депрессивных состояний и заболеваний, связанных с состоянием тревоги.

В патентах США N 4788195 и N 4876252 показан синтез соединений общей структурной формулы (A)



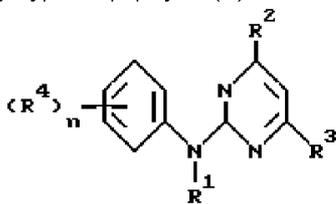
Сообщается о возможности применения этих соединений для лечения астмы, аллергических заболеваний, воспалительных процессов и диабета у млекопитающих.

В заявке РСТ WO 89/01938 описан синтез и применение соединений формулы (B)



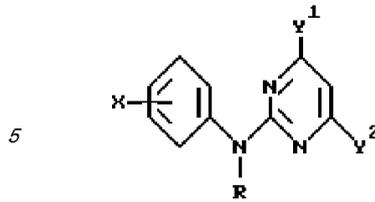
Эти соединения могут быть полезны для лечения неврологических заболеваний, давая эффект обновления и восстановления нервных клеток, улучшая и восстанавливая способность к обучению и память.

В патенте США N 4783459 описывается применение и синтез соединений следующей структурной формулы (C)



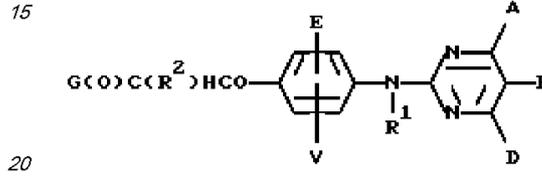
Эти соединения обладают фунгицидной активностью, особенно против грибковых заболеваний растений.

В патенте США N 4992438 описаны применение и синтез соединений следующей структурной формулы:



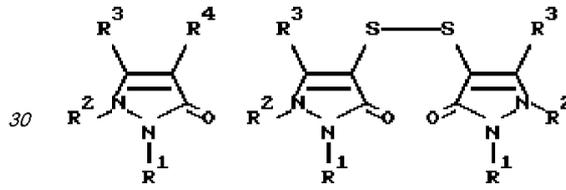
Эти соединения применимы как фунгициды с широким спектром активности против патогенных грибковых заболеваний растений.

В патентной заявке ЕВП 0013143 А2 описаны применение и синтез соединений следующей структурной формулы:

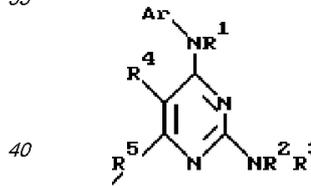


Эти соединения являются до- и послевсходовыми гербицидами.

В патенте США N 5063245 заявлен способ продуцирования АКТГ-антагонизма соединениями общей формулы

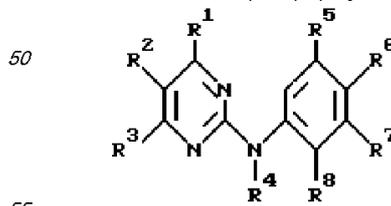


В заявке РСТ WO 91/18887 заявлены соединения следующей структурной формулы:



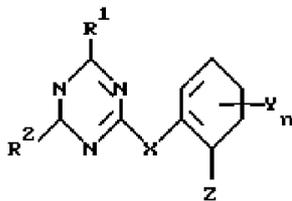
где R2 могут представлять собой C1-C4-алкил, и R3 может представлять собою замещенный фенил; указанные соединения полезны для ингибирования секреции кислоты в желудке.

В заявке ЕПВ EP 0588762 А1 заявлены соединения общей формулы



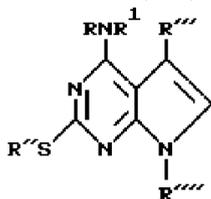
где R4 может означать C1-C3-алкил, указанные соединения полезны как ингибиторы протеинкиназы С и противоопухолевые агенты. Заявлено также применение этих соединений для лечения СПИДа, атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

В заявке ЕПВ EP 336494 А2 заявлены соединения общей формулы



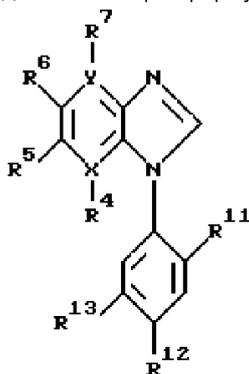
где X означает NR<sup>4</sup> и R<sup>4</sup> может представлять собой замещенный или незамещенный алкил, указанные соединения полезны как гербициды.

В патенте США N 3988338 заявлены соединения общей формулы



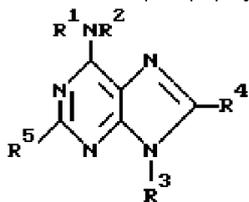
где R<sup>'''</sup> означает фенил, возможно, замещенный, указанные соединения обладают антицитокинетической активностью.

В заявке ЕПВ EP 0563001 A1 заявлены соединения общей формулы



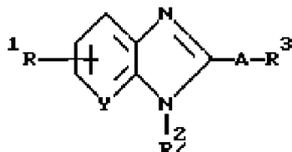
Указанные соединения заявлены как применимые для лечения психозов, депрессий и судорог.

В заявке ЕПВ EP 0155911 A1 заявлены соединения общей формулы



где R<sup>3</sup> означает замещенный фенил, указанные соединения применимы как гербициды.

В австралийском патенте AU 8425873 заявлены соединения общей формулы



где R<sup>2</sup> означает замещенную фенильную группу; указанные соединения полезны как противоязвенные агенты.

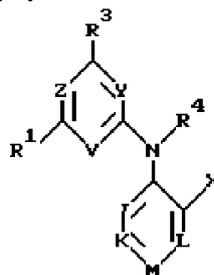
В работе Eswaran et al., Org. Prep. Proced. Int. 24 (1): 71-3, (1992) описано использование производных 5,7-дизаиндолов как синтетических промежуточных продуктов. В работе

El-Bayouki et al., J. Heterocycl. Chem., 22(3): 853-6, 1985 сообщили об использовании производных 5,7-дизаиндолов как синтетических промежуточных продуктов.

Соединения и методы настоящего изобретения дают возможность разработать методологию получения соединений, обладающих специфическим сродством и способных ингибировать действие АКТГ на белки - АКТГ-рецепторы в мозге. Эти соединения могут быть полезны для лечения различных нейродегенеративных, нейропсихиатрических и связанных со стрессами заболеваний, таких как повышенная раздражительность кишечника, ослабление иммунной системы, болезнь Альцгеймера, желудочно-кишечные расстройства, анорексия, лекарственная и алкогольная абстиненция, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств, воспалительные процессы, проблемы фертильности. Другие достоинства настоящего изобретения будут ясны специалистам из приведенного ниже описания.

Настоящее изобретение относится к композициям, методам применения и синтезу N-алкил-N-арил-пиримидинаминов и их производных. Эти соединения взаимодействуют и обладают антагонистической активностью в отношении к АКТГ-рецепторам и, таким образом, могут обладать терапевтическим эффектом в отношении психиатрических расстройств и неврологических заболеваний, включая обширную депрессию, состояние тревоги, посттравматические стрессы и нарушение аппетита, параличи, синдром повышенной раздражительности кишечника, ослабление иммунной системы, болезнь Альцгеймера, желудочно-кишечные расстройства, лекарственную и алкогольную абстиненцию, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных препаратов, воспалительные процессы, проблемы фертильности.

Новые соединения настоящего изобретения представляют собою соединения формулы I



в которой J представляет собой CX<sup>1</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, CHO, -OH или ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

K, L являются N или CX<sup>1</sup> где X<sup>1</sup> представляет собой H, галоген или ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

M является CR<sup>5</sup>, и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, -ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами, CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, -C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, S(O)<sub>n</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), CN, n = 0-2,

$-C_1-C_4$ -алкил-OR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, где каждый R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или

$-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , где каждый R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> алкил;

V является N;

Y является N, CH, CCN или CR<sup>29</sup>, где R<sup>29</sup> вместе с R<sup>4</sup> образует 5-членное кольцо и является  $-C(R^{30})=$  или  $-N=$ , и R<sup>30</sup> представляет собой H или CN;

Z является N, CH или CCH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> вместе с R<sup>29</sup> образует 5-членное кольцо и является  $-CH=$  или  $-N=$ , или представляет собой группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, пропаргила, аллила,  $-CH_2C_3-C_6$  циклоалкила,

$-(CH_2)_nN(R^1)_2$ , где R<sup>1</sup> является

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, и n составляет 1-3;

X представляет собой галоген, галогенметил,  $-OC_1-C_4$  алкил, CN или S(O)<sub>n</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, где n составляет 0, 1 или 2;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, галоген;

R<sup>3</sup> представляет собой галоген, арил C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> галоалкил, CHO, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, необязательно замещенный CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, OH; или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил; S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, где R<sup>8</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси; морфолинил; тиенил; пирролинил; пиколил; имидазолинил; фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; OR<sup>8</sup>; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  $-C(=O)R^9$ ;  $-C(O)R^{25}$ ; C(OH)R<sup>25</sup>R<sup>25a</sup>;  $-C(=O)NR^6R^7$ ; (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>; (CHR<sup>16</sup>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>; (CHR<sup>16</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

$-CH(CO_2R^{16})_2$ , где R<sup>16</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, или  $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ , где R<sup>16</sup> является N;

каждый из R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, независимо представляет водород, при этом по крайней мере один из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> отличается от H, когда R<sup>29</sup> и R<sup>4</sup> вместе означают  $-CH=$  или  $-N=$ , C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил;  $-(CH_2)_kR^{13}$ ;

$-(CHR^{16})_pOR^8$ , где R<sup>8</sup> представляет H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>, где R<sup>25</sup> является фенилом, имидазолилом, фурилом; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе означают  $-(CH_2)_qA(CH_2)_r$ ;

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; пиримидинил; пиридил; фурил; фенил, необязательно замещенный 1-3 CH<sub>3</sub> или ОСН<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-арил или (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-гетероарил с арилом или гетероарилом, необязательно замещенным CH<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>22</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>;

R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси;

R<sup>13</sup> представляет собой CN, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или OR<sup>19</sup>, где R<sup>19</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом;

R<sup>16</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

R<sup>22</sup> представляет C(O)R<sup>25</sup>, SR<sup>24</sup>,

S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> или OR<sup>24</sup>; каждый из R<sup>23</sup> и R<sup>24</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

R<sup>31</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

R<sup>25</sup> представляет собой морфолинил; тетрагидрофурил; тетрагидрохинолинил; фенил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом или алкокси; индолил; пиридил; пиразолил; фурил; пиримидил; пиразинил; пиперидинил; пирролидинил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом; или пиперазинил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом;

R<sup>25a</sup> представляет собой H или R<sup>25</sup>;

A представляет собой O; NC(=O)R<sup>17</sup> с R<sup>17</sup>, являющимся H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом; S(O)<sub>n</sub>; C(H)(OR<sup>20</sup>) с R<sup>20</sup>, являющимся H; CH<sub>2</sub> или NR<sup>25</sup>;

k составляет 1-4;

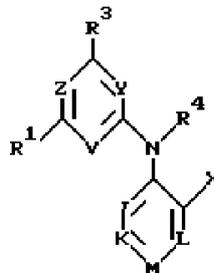
t равен 1-3;

r и n каждый равен 0-2;

q и g каждый является 1 или 2,

или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными соединениями являются N-алкил-N-арилпиримидинамины общей формулы I



где Y означает CH, CCN, или N, а R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Z, V, J, K, L, M имеют значения, указанные в п. 1 формулы, или их фармацевтически приемлемые соли.

В частности к ним относятся соединения, где

R<sup>3</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, фенил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-галоалкил, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, C(=O)R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>, NR<sup>10</sup>CH(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,  $-(CHR^{16})_pOR^8$  - C(OH)(R<sup>25</sup>)(R<sup>25a</sup>),  $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ , при условии, что если R<sup>25</sup> не обозначает NH-содержащее кольцо,  $-C(=O)R^{25}$ ,  $-CH(CO_2R^{16})_2$ ,

NR<sup>10</sup>C(=O)CH(R<sup>11</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фенил замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, имидазолинил, 2-тиенил, 3-тиенил, морфолинил, пирролинил, J, K, L независимо выбирают в каждом случае из CX<sup>1</sup>,

M означает CR<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>30</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород или циано, или R<sup>1</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

X означает галоген, арил, S(O)<sub>2</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, галогенметил, ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>4</sup> имеет указанные в п. 2 значения,

$X^1$  означает водород, галоген,  $-OC_1-C_4$  алкил, OH,  $C_1-C_4$  алкил,

$R^5$  означает гало,  $-C(=NOR^{16})-C_1-C_4$ -алкил,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_1-C_3$ -галоалкил,  $C_1-C_4$ -алкокси, необязательно замещенный 1-3 галогенами,  $S(O)_n C_1-C_6$  алкил,  $n = 0-2$ ,  $C_3-C_6$  циклоалкил, циано,  $C_1-C_4$  алкил  $-OR^1$ , где  $R^1$  - H или  $C_1-C_4$ -алкил,  $C(O)C_1-C_4$  алкил,

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей водород,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $(CHR^{16})_p OR^8$ ,

или  $R^6$ ,  $R^7$  вместе образуют группу  $-(CH_2)_q A(CH_2)_r$ .

$R^8$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_6$ -алкил, пиримидинил, пиридил, фурил,  $(CH_2)_t R^{22}$ , фенил, необязательно замещенный 1-3  $CH_3$  или  $OCH_3$ ,

$-NR^{16}(CH_2)_n NR^6 R^7$ ,  $-(CH_2)_k R^{25}$ ,  $(CH_2)_4$ -гетероарил или  $(CH_2)_4$ -арил, где гетероарил или арил каждый может быть замещен  $CH_3$ ,

$R^{13}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $OR^{19}$  и  $C_3-C_6$ -циклоалкил,

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_6$ -алкил,

$R^{17}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_4$ -алкил,

$R^{19}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_6$ -алкил,

$R^{22}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего циано,  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $-S(O)_n R^{31}$  и  $C(=O)R^{25}$ ,

$R^{25}$ , который выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом или алкокси, пиазолил, фурил; пиазинил, морфолинил, пиперазинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом, пиперидинил, пиперазинил, пиридил, пиримидил, пирролидинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом,

$R^{25a}$ , который независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом, пиазолил, фурил, пиазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиазолидинил, пиадазинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом,

независимо выбирают в каждом случае из 1-3.

Особенно соединения где

$R^1$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_2$ -алкил,  $C_1-C_4$  алкокси,

$R^3$  независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_1-C_2$ -галоалкил,  $NR^6 R^7$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^9$ ,  $C(=O)NR^6 R^7$ ,  $(CH_2)_k OR_8$ ,  $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ , при условии, что если  $R^{25}$  не означает NH-содержащее кольцо,  $C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ,

$-C(=O)R^{25}$ ,  $CH(CO_2R^{16})_2$ , 2-тиенил, 3-тиенил, имидазолил, морфолинил, пирролинил,

$R^{1a}$ ,  $R^2$  и  $R^{3a}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, метил,

$X$  обозначает Cl, Br, I,  $OC_1-C_6$  алкил,

$X^1$  обозначает водород, Cl, Br, I,  $OC_1-C_6$  алкил,

$R^5$  обозначает гало,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_3$ -галоалкил,  $C_1-C_6$ -алкокси,

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_6$ -алкил,  $(CHR^{16})_p OR^8$ ,  $C_1-C_6$ -алкокси,

$-(CH_2)_k R^{13}$  или  $R^6$  и  $R^7$ , взятые вместе, образуют группу  $-(CH_2)_q A(CH_2)_r$ .

$A$  обозначает O,  $S(O)_n$ ,  $N(C(=O)R^{17})$ ,  $C(H)(OR^{20})$ ,  $NR^{25}$ ,

$R^8$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $-C_1-C_6$ -алкил,  $(CH_2)_t R^{22}$  и  $-(CH_2)_k R^{25}$ ,

$R^9$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкил,

$R^{14}$ ,  $R^{15}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_2$ -алкил,  $R^{16}$  означает водород;

$R^{19}$  означает  $C_1-C_3$ -алкил,

$R^{22}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $OR^{24}$ ,  $-C(=O)R^{25}$ ,

$R^{23}$ ,  $R^{24}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород и  $C_1-C_2$ -алкил,

$R^{25}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом или алкокси, пиазолил, фурил, 4-пиазинил, индолил, морфолинил, пиперазинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом, пиперидинил, пиридил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, 1-тетрагидрохинолинил,

$R^{25a}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, фенил, возможно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом или алкокси, пиазолил, фуранил, 4-пиазинил, индолил, морфолинил, пиперазинил, возможно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, возможно замещенный  $C_1-C_4$  алкилом, тетрагидрофуранил, 1-тетрагидрохинолинил, и

$k$  обозначает 1-3,

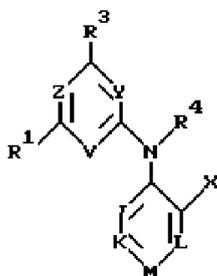
$p$  означает 0-2,

$q$  обозначает 1, 2,

$r$  обозначает 1-2.

$K$  другой группе предпочтительных соединений относятся

$N$ -алкил- $N$ -арилпиримидинамины общей формулы I"



где Y означает CR<sup>29</sup>, где R<sup>29</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 5-членное кольцо и является -C(R<sup>30</sup>)= или -N=, а R<sup>30</sup> представляет собой водород или CN; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, Z, V, K, L, M, X имеют значения, указанные в п. 1 формулы, или их фармацевтически приемлемые соли.

В частности соединения, где Z означает CH,

R<sup>1</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил,

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, фенил, галоген, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, C(=O)R<sup>9</sup>, C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>, -C(OH)(R<sup>25</sup>)(R<sup>25a</sup>), -C(=O)R<sup>25</sup>, -CH(CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,

фенил-(замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил, фенил-(замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,

J, K, L независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего CX<sup>1</sup>,

M означает CR<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> образует вместе с R<sup>29</sup> пятичленный цикл и представляет собой -CH=,

X представляет собой Br, I, S(O)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

X<sup>1</sup> представляет собой водород, Br, I, OH,

R<sup>5</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>15</sup>,

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>13</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил) фенил,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-имидазолил или фурил или

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе образуют группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>A(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>,

A обозначает O, NR<sup>25</sup> или S(O)<sub>n</sub>,

R<sup>8</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>22</sup>, фенил, необязательно замещенный 1-3 CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-гетероарил или (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-фенил, каждый из которых может быть возможно замещен CH<sub>3</sub> группой.

R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил,

R<sup>16</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил,

R<sup>17</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил,

R<sup>22</sup> независимо выбирают в каждом

случае из ряда, включающего OR<sup>24</sup>, SR<sup>24</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> и -C(=O)R<sup>25</sup>,

R<sup>23</sup> и R<sup>24</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил,

R<sup>25</sup>, который независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или алкокси, пиразолил, 4-пиразинил, морфолинил, пиперазинил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразолидинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом,

тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, R<sup>25a</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей H и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

R<sup>29</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 5-членный цикл и означают C(R<sup>30</sup>)=,

R<sup>30</sup> означает водород, циано,

k означает 1-3,

p означает 0-2,

q и r означает 2,

t выбирают из 1-2.

Особенно среди них следует выделить соединения, где

R<sup>1</sup> обозначает метил,

R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил или фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, галоген или имидазолил,

X обозначает Br, I, S(O)<sub>n</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил,

X<sup>1</sup> представляет собой водород, Br, I, OH,

R<sup>5</sup> означает галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил,

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси или -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил,

R<sup>8</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил или фенил, возможно замещенный 1-2 группами, выбранными из ряда, включающего CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил;

R<sup>30</sup> обозначает водород или циано.

Конкретное предпочтительное соединение представляет собой соединение, выбранное из группы:

N-(2,4-диметоксифенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2-бромифенил)-N-аллил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2-бромифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2-бromo-4-метилфенил)-N-метил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;

N-(2,4-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2,4-дибромифенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2-бromo-4-этилфенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-(2-бromo-4-трет-бутилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;



морфолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-N, N-диметиламино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2,4,6, -триметоксифенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-N, N-диметиламино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-тиазолидино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-бензилокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-фенилкси-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-[4-(этилпиперидиноат)] -6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-[4-(пиперидиновая кислота)] -6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[3-(малон-2-ил-диэтиловый эфир)]-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-(1-циано-1-фенилметил)-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-1-метилэтил-4-морфолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-йодо-4-диметилгидроксиметилфенил)-N-этил-4,6-дихлоро-1,3,5- триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(ткومتил)-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(метилсульфинил)-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(метилсульфонил)-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-бензилокси-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-йодо-4-диметилгидроксиметил)-N-этил-4,6, -дихлоро-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-аллил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-хлоро-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(S)-(N-метил-2'-пирролидинометокси)-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2,6-дибромо-4-(1-метилэтил)фенил]-4-тиоморфолино-6-метил-2- пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилсульфинил-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2- пиримидинамин;  
 N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-тиазолидино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-метоксиметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4,6-диметил-2-пиримидинамино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-метилэтил)-1,5-бензотиазепин;

N-[2-метилсульфонил-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2- пиримидинамин;  
 N-[2-этилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-этилтио-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилтио-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2- пиримидинамин;  
 N-(2-метилсульфонил-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-бромо-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-этил-2-метилтиофенил)-N-(1-метилэтил)-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-этил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-карбозтокси-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-метокси-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-циано-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-ацетил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-пропионил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[4-(1-метоксиэтил)-2-метилтиофенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[4-(N-метиламино)-2-метилтиофенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[4-(N, N-диметиламино)-2-метилтиофенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-формил-6-метил-2-пиридинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-гидрокси-этоксиметил-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-6-гидрокси-4-метоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(3-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,3-дибромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,6-дибромо-4-(этокси)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-4-фенил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-6-метил-4-фенил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-6-хлоро-3-циано-4-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-6-хлоро-4-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4-хлоро-3-циано-6-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4-хлоро-6-метил-7-азаиндол;  
 N-(2-бромо-6-метоксипиридин-3-ил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(3-бромо-5-метилпиридин-2-ил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-этил-4,6-дим

5 етил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-6-метоксипиридин-3-ил)-N-этил-4-метил-6-(4-морфолинил)-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[N-(2-фурилметил-N-метиламино)карбонил-6-метилпиримидинамин];  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[(4,4-этилендиоксипиперидино)карбонил]-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(4-оксопиперидино)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(4-оксопиперидино)метил-6-метилпиримидинамин гидрохлорид;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(имидазол-1-ил)метил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[3-(метоксифенил)метоксиметил]-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(2-тиазолил)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(2-имидазол-1-ил)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(5-индолилкарбонил)-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(4-фторофенил)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-карбокси-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-ацетил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(гидрокси-3-пиридилметил)-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[4-(метоксифенил)-3-пиридилгидроксиметил]-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(3-пирозолил)-6-метилпиримидинамин гидрохлорид;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(1-аминоэтил)-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[2-(4-тетразолил)-1-метилэтил]-6-метилпиримидинамин;  
 2-(N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]амино-4-карбометокси-6-метилпиримидин);  
 2-(N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-N-этиламино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин;  
 2-(N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-N-этиламино)-6-метилпиримидин-4-морфолинокарбонил;  
 9[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-2-метил-6-морфолинопурин;  
 9[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-2-метил-6-морфолино-8-азапурин;  
 1[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-6-метил-4-морфолино-5,7-диазаиндол;  
 2-N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-N-этиламино-4-(морфолинометил)-6-метилпиримидин.

Предметом настоящего изобретения являются также фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество одного из

вышеописанных соединений.

Соединения, которые позволяют получить настоящее изобретение (и особенно, меченые соединения настоящего изобретения) также могут найти применение как стандарты и реагенты для определения способности потенциальных фармацевтических препаратов связываться с АКТГ-рецепторами. Эти соединения могут быть использованы в коммерческих наборах, включающих соединения, заявленные в настоящем изобретении.

В соответствии с данным изобретением обнаружено, что предложенные соединения могут быть использованы как антагонисты рилизинг-фактора кортикотропина и для лечения различных расстройств, состояния возбуждения, тревоги или депрессии.

Данное изобретение относится также к методам лечения состояния тревоги или депрессии введением в организм эффективного количества соединения формулы (I), приведенной выше. Под терапевтически эффективным количеством понимают количество соединения настоящего изобретения, эффективное для противодействия аномальному уровню АКТГ или для лечения симптомов возбуждения, тревоги или депрессии, присущих организму.

Все соединения, описанные здесь, могут иметь центры асимметрии. Настоящее изобретение включает все хиральные, диастереомерные и рацемические формы. Соединениям, описанным здесь, может быть свойственна геометрическая изомерия олефиновой двойной связи, C=N двойной связи и др., и все такие стабильные изомеры являются предметом настоящего изобретения. Следует отметить, что некоторые соединения содержат асимметрически замещенный атом углерода и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Специалистам хорошо известно, как получить оптически активные формы как разделением рацемата, так и путем синтеза, используя оптически активные исходные соединения. Также очевидно, что цис- и трансизомеры соединений настоящего изобретения описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельного изомера. Изобретение включает все хиральные, диастереомерные и рацемические формы, а также геометрические изомеры, если только специфическая стереохимическая или изомерная форма не указаны особо.

В случае, когда переменная величина (например, R<sup>1</sup>-R<sup>10</sup>, m, n, A, w, Z и т. д.) указана более одного раза при обозначении заместителя или в формуле (I), или в любой другой приведенной здесь формуле, определение переменной величины в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Так например, для -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> каждый из заместителей может быть независимо выбран из определенного перечня возможных заместителей R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации дают стабильные соединения.

Термин "алкил" обозначает здесь как разветвленные, так и с линейной цепью алифатические углеводородные группы, имеющие определенное число атомов углерода. Указание "алкинил" означает

углеводородные группы, разветвленные или линейной конфигурации, в которых может присутствовать одна или более углеводородная связь, которая может находиться в любом стабильном положении вдоль цепи, такие как этинил, пропенил и т.п. Указание "алкинил" означает углеводородные группы, разветвленные или линейной конфигурации, в которых может присутствовать одна или более тройная углеродная связь, которая может находиться в любом стабильном положении вдоль цепи, такие как этинил, пропирил и т.д. Указание "галоалкил" означает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие определенное количество углеродных атомов, замещенных одним или более галогеном; "алкокси" соответствует алкильной группе с определенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик, "циклоалкил" означает насыщенные кольцевые группировки, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д. "Гало" или "галоген" при употреблении здесь относится к фтору, хлору, бромю и йоду.

Указание "арил" или "ароматический остаток" означает фенил, бифенил и нафтил.

Термин "гетероарил" означает незамещенные, монозамещенные или дизамещенные 5-, 6-, или 10-членные моно- или бициклические ароматические кольца, которые могут, возможно, содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S и, как предполагается, активных.

Гетероарилы в соответствии с этим определением включают, но не ограничиваются этим, следующее: 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фурил; 2- или 3-бензофурил; 2- или 3-бензофуранил, 2- или 3-тиофенил, 2- или 3-бензо[b] тиофенил; 2- или 3- или 4-хинолинил; 1- или 3- или 4-изохинолинил; 2- или 3-пирролил; 1 или 2- или 3-индолил, или 4- или 5-оксазолил, 2-бензоксазолил; 2- или 4- или 5-имидазолил; 1- или 2-бензимидазолил; 2- или 4- или 5-изотиазолил; 3- или 4-пиридазинил; 2- или 4-, или 5-пиримидинил; 2-пиразинил; 2-триазинил; 3- или 4-циннолинил; 1-фталазинил; 2- или 4-хинозолинил или 2-оксазолиновый цикл. Особенно предпочтительны 2-, 3- или 4-пиридил; 2- или 3-фурил; 2- или 3-тиофенил; 2-, 3- или 4-хинолинил; или 1-, 3- или 4-изохинолинил.

Указание "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означает любую стабильную 3-7-членную моноциклическую или бициклическую, или от 7 до 10-членную бициклическую или трициклическую, или вплоть до 26-членной полициклической углеродной кольцевой системы, причем каждая из них может быть насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической. Примеры таких карбоциклов включают (но не ограничиваются) такие карбоциклы, как циклопропил, циклогексил, фенил, бифенил, нафтил, инданил, адамантил или тетрагидронафтил (тетралин).

Термин "гетероцикл" означает стабильную 5-7-членную моноциклическую или бициклическую или 7-10-членную бициклическую гетероциклическую кольцевую

систему, которая насыщена или ненасыщена и которая содержит углеродные атомы и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O, S, где гетероатомы - азот и сера, возможно, могут быть окислены, и азот, возможно, может быть четвертичным, включая любую бициклическую группу, такую, что любая вышеуказанная гетероциклическая кольцевая система присоединена к бензольному кольцу. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено через свой заместитель к любому гетероатому или углеродному атому с образованием стабильной структуры. Гетероциклические кольцевые системы, описанные здесь, могут быть замещены при атоме углерода или азота, если образующееся соединение стабильно. Примеры таких соединений включают (но не ограничиваются этим) следующее: пиридил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, бензотиофенил, индолил, индолинил, хинолинил, изохинолинил или бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирродинил, 2-пирролиди-4-пиперидонил, пирролидинил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил или октагидроизохинолинил, азоцинил, триазинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 2H, 6H-1,5,2-дитиазинил, тиофенил, тиантренил, фуранил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, 2H-пирролил, пиррол, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазол, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндол, 3H-индолил, индолил, 1H-индазолил, пуринил, 4H-хинолизинил, изохинолинил, хинолинил, фталоцинил, нафтиридинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, 4aH-карбазолил, карабазолил, бета-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинин, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил или оксазолидинил.

В число гетероциклов входят также замещенные кольца и спиросоединения, содержащие, например, указанные выше циклы.

Термин "замещенные" при использовании здесь означает, что один или более атомов водорода указанных фрагментов замещен с возможностью выбора из определенной группы при условии, что не превышает обычная валентность атома и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Если заместителем является кето (а именно, = O), тогда замещаются два атома водорода, присоединенные к атому указанного фрагмента.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" понимают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы быть выделенным с необходимой степенью чистоты из реакционной смеси и быть использованным в эффективном терапевтическом агенте.

Термин "подходящая защитная группа аминокислотной функции" означает здесь любую группу, известную в органическом синтезе для защиты амино- или карбоксильной группы. Защитная группа аминокислотной функции включает группы, перечисленные в книге Green and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1991) и "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), которая приводится здесь в качестве ссылки. Может быть использована любая известная защита аминокислот. Примеры защитных групп аминокислотной функции включает (но не ограничивается этим) следующее: 1) ацильные защитные группы, такие как формил, трифторацетил, фталил и п-толуолсульфонил, 2) ароматические защитные группы уретанового типа, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы 1-(п-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), 3) алифатические защитные группы уретанового типа, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилкарбонил; 4) циклоалкильные защитные группы уретанового типа, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; 5) защитные группы алкильного типа, такие как трифенилметил и бензил: триалкилсилан, такой как триметилсилан; 7) тиолсодержащие, включая фенилтиокарбонил и дитиасукциноил.

Термин "аминокислота" означает здесь органическое соединение, содержащее как основные аминокислотные группы, так и кислотные карбоксильные группы. Примерами аминокислот являются природные аминокислоты, модифицированные и редкие аминокислоты, а также аминокислоты, которые встречаются в природе в свободной или связанной форме, но не входят в состав белков. Этот термин включает модифицированные и редкие аминокислоты, такие, как например, описаны в Roberts and Vellaccio (1983) The Peptides. 5:342- 429, указано в качестве ссылки. Модифицированные и редкие аминокислоты, которые используют в соответствии с данным изобретением, включают (но не ограничиваются этим) следующие: D-аминокислоты, гидроксизин, 4-гидроксипролин, N-Cbz-замещенные аминокислоты, орнитин, 2,4-диаминомасляная кислота, гомоаргинин, норлейцин, N-метиламиномасляная кислота, нафтиланилин, фенилглицин, β-фенилпролин, трет-лейцин, 4-аминоциклогексиламин, N-метил-норлейцин, 3,4-дегидропролин, N,N-диметиламиноглицин, N-метиламиноглицин, 4-аминопиперидин-4-карбоновая кислота, 6-аминокапроновая кислота, транс-4-(аминометил)-циклогексанкарбоновая кислота, 2,3- и 4-(аминометил) бензойная кислота, 1-аминоциклопентанкарбоновая кислота, 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота и 2-бензил-5-аминопентановая кислота.

Термин "аминокислотный остаток", который используется здесь, означает часть аминокислоты (как определено здесь), которая присутствует в пептиде.

Термин "пептид" означает здесь соединение, которое состоит из двух или более аминокислот (как определено здесь), связанных пептидной связью. Термин "пептид" также включает как пептидные, так и непептидные компоненты, такие как псевдопептиды или мимикрические пептидные остатки или другие неаминокислотные компоненты. Такие соединения, содержащие как пептидные, так и непептидные компоненты могут, быть отнесены к "пептидному аналогу".

Термин "пептидная связь" означает ковалентный амидный фрагмент, образованный взаимодействием карбоксильной группы аминокислоты и аминокислотной группы вторичной аминокислоты с отщеплением молекулы воды.

Указание "фармацевтически приемлемая соль" относится здесь к производному заявленного здесь соединения, в котором исходное соединение формулы (I) модифицировано действием кислоты или щелочи с образованием соли соединения (1). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают (но не ограничиваются этим) минеральные или органические соли основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты и т.п.

"Пролекарства", как рассматривается здесь, являются любыми ковалентно связанными носителями, которые высвобождают активное исходное лекарство формулы (I) in vivo при введении млекопитающему. Пролекарства соединений формулы (I) готовят путем модификации функциональных групп, присутствующих в исходном соединении таким образом, что модифицированная форма способна расщепляться с образованием исходного соединения (1) либо при обычных манипуляциях, либо in vivo. Пролекарства включают соединения формулы (I), в которых гидроксильная, амино или сульфидная группа связана с любой группой таким образом, что при введении млекопитающему происходит расщепление с образованием свободной гидроксильной, амино или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают (но не ограничиваются этим) ацетатные, форматные, бензоатные производные спиртовой и аминной функциональной групп соединений формулы (I) и аналогичные им.

Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси, в общем, предпочтительна неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed. Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), p. 1418, приведено в качестве ссылки.

Синтез

Новые замещенные 2-пиридинамины, замещенные триазины, замещенные пиридины и замещенные анилины настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с общими схемами,

приведенными в конце описания (схемы 1-28).  
 Соединения формулы I, где Z равно CX, а K и L оба представляют собою CH, могут быть получены, как показано на схеме 1. 2-Гидрокси-4,6-диалкилпиримидин переводят в соответствующее производное (III) с подходящей отщепляемой группой в 2-положении, такой, например, как Cl, Br, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> или OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> или SCH<sub>3</sub> или обработкой оксихлоридом фосфора (POCl<sub>3</sub>), оксидом фосфора (POBr<sub>3</sub>), метансульфонилхлоридом (MSCl), п-толуолсульфонилхлоридом (TSCl) или тиометоксидом натрия, возможно с последующим окислением перекисью водорода, газообразным хлором или органической перкислотой, такой, например, как м-хлорпербензойная кислота, соответственно. Это производное взаимодействует с подходящим 2,4-замещенным анилином (IV) в высококипящем растворителе, таком как например, этиленгликоль, метоксиэтоксипропанол и др., или апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, толуол, ксилол, N,N-диметилформамид, возможно (необязательно) для ускорения в присутствии основания, предпочтительно такого, как гидрид натрия (NaNH), диизопропиламид лития (LDA).

Продукты присоединения (V) затем обрабатывают основанием, таким как NaOH или LDA в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ) или N,N-диметилформамид (DMF) или в смеси трет-бутоксид калия с трет-бутанолом (t-BUOK/t-BuOH) с последующим алкилированием агентом R<sup>4</sup>L<sup>1</sup>, таким как алкилиодид, мезилат или тозилат с получением соответствующего алкилированного продукта формулы (I).

Соединение формулы (I), где V и Y равны N, а Z, J, K и L - все равны CH, может быть получено как показано на схеме 2. Замещенный анилин (VI) превращают в соответствующую гуанидиновую соль (VII) обработкой соответствующим реагентом, таким как цианамид.

Гуанидиновая соль (VII) взаимодействует с β-дикетоном (VII) в присутствии основания, такого как карбонат калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в N,N-диметилформамиде (DMF) или в спиртовом растворителе в присутствии соответствующего алкоксида для получения соответствующего пиримидина (IX). Это соединение затем алкилируют и получают (X), соединение формулы (I), где X<sup>1</sup> - водород, в условиях, идентичных условиям, показанным на схеме 1.

Соединения формулы (I), где V и Y представляют собою N, а Z, J, K и L - все равны CH и R<sup>3</sup> - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, может быть получено, как показано на схеме 3.

Обработка 2,4-дихлоро-6-алкилпиримидина (XI) первичным или вторичным амином в присутствии не нуклеофильного основания, такого как триалкиламин, позволяет селективно получить соответствующий 4-замещенный амино-аддукт, который, в свою очередь, взаимодействует с замещенным амином (IV) в условиях, идентичных

условиям, показанным на схеме 1, с образованием соответствующего пиримидинамина (XIII). Это соединение затем алкилируют в условиях, показанных на схемах 1 и 2.

5 Соединение формулы (I), где J, R и L представляют собой CH и Z равно CR<sup>2</sup>, а V и Y равны N, может быть получено с использованием метода, показанного на схеме 4. Соль гуанидиния (XII) взаимодействует с β-кетозфиром (XV) в присутствии основания, такого как алкоксид в соответствующем спиртовом растворителе с образованием аддукта (XVI).

10 Обработка гидроксильных групп аддукта (XVI) либо POCl<sub>3</sub>, POBr<sub>3</sub>, метасульфониламинхлоридом, п-толуолсульфонилхлоридом либо ангидридом трифторметансульфонокислоты дает (XVII), где L представляет собою отщепляемую группу и является соответственно Cl, Br, J, OMs, OTs или Otf. Отщепляемая группа L соединения (XVII) удаляется с помощью нуклеофила, такого как NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, CN или органическим соединением лития, магния, натрия, калия, алкил-купратом или, в общем, 25 металлоорганическим реагентом с образованием соответствующего аддукта (IX), который далее алкилируют в стандартных условиях и получают (XVIII).

30 Соединения формулы (I), которые замещены во втором положении фенильного кольца, могут быть получены, как показано на схеме 5.

Соединение формулы (I), где X не является Br, может быть получено с использованием производных, указанных на схеме 5. Реакция 2-галосоединения (V), где X - бром или водород, с металлирующим агентом, таким, например, как n-BuLi или трет-BuLi в апротонном растворителе, преимущественно эфире или тетрагидрофуране, приводит к образованию соответствующего 2-литий-производного (X=Li, не выделяют), которое затем реагирует с электрофилом, таким как хлористый йод или триметилловохлорид с образованием соответствующего 2-замещенного продукта (XIX). Эти производные могут также вступать в катализируемые палладием реакции 45 присоединения, хорошо известные специалистам, синтезирующим соединения настоящего изобретения.

Соединения формулы (I), где Z, K, L - все равны CH и R<sub>4</sub> - этил, могут быть получены, как показано на схеме 6. Последующее присоединение/повторное окисление алкиллитием в 2-хлоропиримидин может привести к промежуточному продукту (XXII), где R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> могут быть независимы друг от друга. Замещение хлора подходящим азотсодержащим нуклеофилом, таким как анилин, в условиях, аналогичных приведенным на схеме 1, с последующим присоединением группы R<sup>4</sup> алкилированием по методике, аналогичной приведенным на схемах 1 и 2, может привести к образованию соединений настоящего изобретения.

60 Соединения формулы (I), где Z представляет собою N, могут быть получены в соответствии с методом, проиллюстрированным на схеме 7. Известный триазин (XXIII), синтез которого описан в J.

Amer. Chem Soc. 77:2447 (1956) может взаимодействовать с замещенным анилином (IV), аналогично тому, как показано на схеме 1. Аналогично, 2,4-дихлоро-6-метилтриазин, который может быть получен согласно методу, указанному в патенте США 3947374, может соединяться с замещенным анилином (IV) с образованием (XXIV), где R<sup>3</sup> - хлор. Нуклеофильное присоединение в протонном или апротонном растворителе предусматривает получение целого ряда заместителей в этом положении (XXV).

Алкилирование вторичного амина, как описано ранее, приводит к производному триазина формулы (I).

Соединения, в которых радикал R<sup>3</sup> является карбоксипроизводным, синтезируют в соответствии со схемой 8. Пиримидиновый эфир формулы (XXVI), который получают известным из литературы методом Budesinsky and Roubinek., Collection. Chech. Chem. Comm. 26: 2871-2885 (1961) реагирует с амином формулы (IV) в присутствии инертного растворителя с образованием промежуточного соединения формулы (XXVII). Группа инертных растворителей включает низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода (преимущественно диоксан), диалкилацетамиды (преимущественно N, N-диметилформамид), диалкилацетамид (преимущественно N, N-диметилацетамид), циклические амиды (преимущественно N-метилпирролидон), диалкилсульфоксиды (преимущественно диметилсульфоксид), углеводороды, содержащие от 5 до 10 атомов углерода, и ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода.

Соединения формулы (XXVII) обрабатывают основанием и соединением формулы R<sup>4</sup>X, где X - галоген (преимущественно хлор, бром или йод) в инертном растворителе. Такие основания включают третичные амины, гидриды щелочных металлов, преимущественно гидрид натрия, ароматические амины (преимущественно пиридин) или карбонаты или алкоксиды щелочного металла. Выбор инертного растворителя должен проводиться с учетом выбора основания (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons., 1985, pp. 364-366, 412; H. O. House. Modern Synthetic Reactions (New York: W.A. Benjamin Inc., 1972, pp. 510-536). Группа растворителей включает низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, низшие алканонитрилы (преимущественно ацетонитрил), диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода (преимущественно тетрагидрофуран или диоксан), диалкилформамиды (преимущественно N,N-диметилформамид), циклические амиды (преимущественно N-метилпирролидон), диалкилсульфоксиды (преимущественно диметилсульфоксид), углеводороды, содержащие от 5 до 10 атомов углерода, или ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Эфиры формулы (XXVIII) могут быть превращены в кислоты формулы (XXIX)

кислотным или основным гидролизом. (J. March, Advanced Organic Chemistry, J.Wiley and Sons, New York (1985), pp. 334-338), или обработкой солью щелочного металла (преимущественно LiI или NaCN) в присутствии инертного растворителя при температурах от 50 до 200°C (преимущественно от 100 до 180°C) как описано в (Mc Murray, J.E. Organic Reactions, Dauben, W.G. et al. eds. J.Wiley and Sons, New York (1976), vol. 24, pp. 187-224). Инертные растворители включают диалкилформамиды (преимущественно N,N-диметилформамид), диалкилацетамиды (преимущественно N,N-диметилацетамид), циклические амиды (преимущественно N-метилпирролидон) и диалкилсульфоксиды (преимущественно диметил-сульфоксид) или ароматические амины (преимущественно пиридин). Кислоты формулы (XXIX) могут быть обработаны галогенирующим агентом с получением галида, который может быть выделен или не выделен, с последующим взаимодействием с амином формулы HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> в присутствии или в отсутствие инертного растворителя, с использованием или без использования основания, как известно из литературы (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985, pp. 370-373, 389) с получением амидов формулы (XXX). Галогенирующие агенты включают SOCl<sub>2</sub>, (COCl)<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub>. Инертные растворители включают низшие углеводороды, содержащие от 1 до 6 атомов углерода и 2-6 атомов галогена (преимущественно дихлорэтан или дихлорметан), диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода (преимущественно диоксан) или ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Основания включают триалкиламины или ароматические амины (преимущественно пиридин). Или же эфиры формулы (XXVIII) могут взаимодействовать с аминами формулы HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> в присутствии или в отсутствие инертного растворителя, с использованием или без использования основания, как известно из литературы (J. March. Advanced Organic Chemistry (New York: Wiley and Sons, 1985, pp. 370-373, 389) с получением амидов формулы (XXX). Растворители включают низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, низшие алканонитрилы (преимущественно ацетонитрил), диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода (преимущественно тетрагидрофуран или диоксан), диалкилформамиды (преимущественно N,N-диметилформамид), диалкилацетамиды (преимущественно N, N-диметилацетамид), циклические амиды (преимущественно N-метилпирролидон), диалкилсульфоксиды (преимущественно диметилсульфоксид), углеводороды, содержащие от 5 до 10 атомов углерода, и ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Подходящие основания включают третичные амины, гидриды щелочных металлов (преимущественно гидрид натрия), ароматические амины, (преимущественно пиридин) или карбонаты или алкоксиды

щелочных металлов. Амиды формулы (XXX) могут быть обработаны восстанавливающим агентом в инертном растворителе с получением амина формулы (XXXI). Подходящие восстанавливающие агенты включают (но не ограничиваются этим) алюминийгидриды щелочных металлов, преимущественно алюмогидрид лития, боргидриды щелочных металлов, преимущественно боргидрид лития, триалкоксиалюмогидриды щелочных металлов (такие как три-трет-бутоксисилинийгидрид лития), диалкилалюминийгидриды (такие как диизобутилалюминийгидрид), бораны, диалкилбораны (такие как диизоалкилборан), триалкилборгидриды щелочных металлов (такие как триэтилборгидрид лития). Подходящие инертные растворители включают низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, эфирные растворители (такие как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран), ароматические и не ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Температура реакции восстановления лежит в интервале от -78 до 200°C, преимущественно от 50 до 120°C. Выбор подходящего восстанавливающего агента и растворителя хорошо понятен специалистам и показан в цитированной выше работе March (стр. 1093-1110).

На схеме 9 показаны химические реакции, приводящие к образованию соединения формулы (XXXIII). Эфиры формулы (XXVIII) или кислоты формулы (XXIX) могут быть обработаны восстанавливающим агентом в инертном растворителе с получением спиртов формулы (XXXII). Подходящие восстанавливающие агенты включают (но не ограничиваются этим) алюмогидриды щелочных металлов, преимущественно алюмогидрид лития, боргидриды щелочных металлов (преимущественно боргидрид лития), триалкоксиалюминийгидриды щелочных металлов (такие как три-трет-бутоксисилинийгидриды), боргидриды щелочных металлов (преимущественно боргидрид лития), триалкоксиалюминийгидриды (такие как три-третбутоксисилинийгидрид), диалкилалюминийгидриды (такие как диизобутилалюминий гидрид), бораны, диалкилбораны (такие как диизоамилборан), триалкилборгидриды щелочных металлов (такие как триэтил-боргидрид лития).

Инертные растворители включают низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, эфирные растворители, (такие как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран), ароматические и неароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Величина температуры может лежать в интервале от примерно -78 до 200°C, преимущественно от 50 до 120°C. Выбор восстанавливающего агента и растворителя известен специалисту и описан в ранее цитированной работе March (стр. 1093-1110).

Спирты формулы (XXXII) могут быть превращены в эфиры формулы (XXXIII) обработкой основанием и соединением формулы  $R^8X$ , где X - галоген. Основания, которые возможно использовать для этой реакции, включают (но не ограничиваются

этим), гидриды щелочных металлов, преимущественно гидрид натрия, карбонаты щелочных металлов, преимущественно карбонат калия, диалкиламины щелочных металлов, преимущественно диизопропиламид лития, бис-(триалкилсилил) амиды, преимущественно бис-(триметилсилил)-амид, алкилы щелочных металлов (такие как бутиллитий), алкоксиды щелочных металлов (такие как этоксид натрия), галиды алкилов щелочно-земельных металлов, такие как метилмагнийбромид, триалкиламины (такие как триэтиламин или ди-изопропилэтиламин), полициклические диамины (такие как 1,4-диазо-бицикло [2,2,2] октан или 1,8-диазобицикло-[5,4,0, ] ундецен или четвертичные аммониевые соли (такие, как триттон В). Выбор инертного растворителя должен согласовываться с выбором основания (J. March. Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) p. p. 255-446; H.O. House, Vjdem Synthetic Reactions (New York: W.A. Benjamin Inc., 1972, p.p. 546-553).

Подходящие растворители включают низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, преимущественно тетрагидрофуран или диоксан, диалкилформамиды, преимущественно N, N-диметилформамид, диалкилацетамида, преимущественно N, N-диметиацетамид, циклические амиды, преимущественно N-метилпирролидон, углеводороды, содержащие от 5 до 10 атомов углерода, или ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода.

С другой стороны, соединения формулы XXII могут быть переведены в соединения формулы (XXIV), где Y - галид, арилсульфонилокси (преимущественно п-толуолсульфонилокси), алкилсульфонилокси (такие, как метансульфонилокси), галосульфонилокси (преимущественно трифторметил-сульфонилокси) реакцией с галогенирующим агентом или сульфонирующим агентом. Походящие галогенирующие агенты включают (но не ограничиваются этим)  $SOCl_2$ ,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $POCl_3$ ,  $Ph_3P-CCl_4$ ,  $Ph_3P-CBr_4$ ,  $Ph_3P-CBr_2$ ,  $Ph_3P-I_2$ ,  $PBr_3$ ,  $PBr_3$ . Выбор галогенирующего агента и условий проведения реакции хорошо известен специалистам, вышеприведенная ссылка на работу March, ..., стр. 382-384.

Сульфонилирующие агенты включают (но не ограничиваются этим) (низший алкил) сульфонилохлорид, преимущественно метансульфонил-хлорид (низший галоалкил). Ангидрид сульфокислоты, преимущественно ангидрид трифторметансульфонокислоты, фенил или алкилзамещенные фенилсульфонилхлориды, преимущественно п-толуолсульфонилхлорид.

Для сульфонилирования или галогенирования может быть необходимо основание, как известно из литературы (указанная выше ссылка на March, ..., стр. 1172, 382-384). Такие основания включают третичные амины, гидриды щелочных металлов (преимущественно гидрид натрия), ароматические амины (преимущественно пиридин), или карбонаты или алкоксиды

щелочных металлов. Растворители для проведения галогенирования или сульфонирования должны быть инертными в условиях проведения реакции, как известно из литературы. Такие растворители включают низшие галоуглероды (преимущественно дихлорэтан) или эфиры (преимущественно тетрагидрофуран или диоксан). Промежуточные продукты формулы (XXIV) могут быть затем переведены в соединения формулы (XXIII) обработкой соединением формулы  $R^8OH$  в присутствии основания или без основания, в инертном растворителе (ссылка на работу March, ..., стр. 342-343). Такие основания включают гидриды щелочных металлов, преимущественно гидрид натрия, карбонаты щелочных металлов, преимущественно карбонат калия, диалкиламиды щелочных металлов, преимущественно диизопропиламид лития, бис-(триалкилсил) амиды щелочных металлов, преимущественно бис-(триалкилсил) амид натрия, алкилы щелочных металлов (такие как *n*-бутиллитий), алкоксиды щелочных металлов (такие как этоксид натрия), галиды алкилов щелочно-земельных металлов, такие как метил магний бромид, триалкиламины (такие как триэтиламин или диизопропилэтиламин), полициклические диамины (такие как 1,4-диазабицикло [2,2,2] октан или 1,8-диазабицикло [5,4,0] ундецен) или четвертичные аммониевые соли (такие как тритон В). Растворители включают низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода, преимущественно тетрагидрофуран или диоксан, диалкилформамиды, преимущественно *N,N*-диметиформамид, диалкилацетамиды, преимущественно *N,N*-диметилацетамид, циклические амиды, преимущественно *N*-метилпирролидон, углеводороды, содержащие от 5 до 10 атомов углерода или ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Промежуточные соединения формулы (XXXIII) могут быть получены из промежуточных соединений формулы (XXXII) реакцией с триарилфосфином (преимущественно трифенилфосфином), ди-(низший алкил) азодикарбоксилатом и соединением формулы  $R^8OH$  в присутствии инертного растворителя, как описано ранее (Mitsunobo O, Synthesis, 1:1-28 (1981)).

Соединения формулы (XXXI) могут быть получены обработкой соединений формулы (XXXIV) с соединением формулы  $HNR^6R^7$  в присутствии или в отсутствие основания в инертном растворителе (схема 9). Подходящие основания и инертные растворители могут быть такими же, как и используемые для превращения соединений (XXVIII) в соединения (XXX) в соответствии со схемой 8.

Соединения формулы (I), которые замещены в 4-положении пиридинового кольца, могут быть получены, как показано на схеме 10.

Известный пиримидин (XXXV), синтез которого описан в *Eur. J. Med. Chem.* 23: 60 (1988), может взаимодействовать с замещенным анилином (IV) аналогично тому,

как показано на схеме 1. Обработка гидроксигрупп соединения (XXXVI) как  $POCl_3$ ,  $POBr_3$ , *p*-толуолсульфонилхлоридом, так и ангидридом трифторметансульфонокислоты дает (XXXVII), где L - отщепляемая группа. Алкилирование в стандартных условиях приводит к (XXXVIII). Группа L соединения (XXXVIII) замещается нуклеофилом, таким как  $NR^6R^7$ ,  $OR^6$ ,  $SR^6$ , CN или органометаллическим реагентом с образованием соответствующего аддукта (XXXIX).

Соединения формулы (I), где X<sup>1</sup> - алкилмеркапто или модифицированные алкилмеркаптогруппы, могут быть получены в условиях, представленных на схеме 11.

Обработка соответствующего орто-функционального анилина XXXIX замещенным 2-меркаптопиримидином XL в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, алкоксид щелочного металла, гидрид калия, натрия или лития, диалкиламид лития, натрия или калия или щелочной металл в присутствии порошка меди или солей меди, приводит к соответствующему арилсульфиду XLI, который подвергают перегруппировке Смайлса обработкой сильной кислотой, такой как HCl, HBr, HI, серная, фосфорная или надхлорная с образованием соответствующего дисульфида XLIII. Это соединение восстанавливают в сульфид XLIV действием восстановителя, такого как борогидрид натрия, и алкилируют по атому серы подходящим алкилирующим агентом, таким как алкилгалид, тозилат или мезилат. Перегруппировка XLI может быть проведена с использованием сильного основания, такого как гидрид лития, натрия или калия, диалкиламид лития, натрия или калия или металлического лития, натрия или калия, в подходящем растворителе, таком как декагидронафталин, ксилол, высококипящие спирты, диметилформамид, диметилсульфоксид, диметилацетамид, *N*-метилпирролидон. Продукт перегруппировки может быть селективно алкилирован по атому серы с использованием основания, такого как карбонат калия, натрия или лития, алкоксид калия, натрия или лития, или триалкиламин, и подходящего алкилирующего агента, такого как описано выше. Алкилсульфид может быть далее алкилирован по атому азота в условиях, аналогичных описанным выше для получения соединения XLV.

Соединения формулы (I), где  $R^3$  представляет собою  $(CH_2)_k$   $OR^8$  и  $R^8-(CH_2)_t$   $C(=O)$   $OR^{24}$ ,  $(CH_2)_t$   $C(=O)$   $NR^6R^7$  или  $(CH_2)_t$   $NR^6R^7$  могут быть получены в соответствии со схемой 12.

Соединения XLVII, XLVIII и XLIX получают, используя в качестве исходного материала продукт, получение которого описано в примере 24, по методике, аналогичной методике получения продуктов, описанных в примере 26, 16, 17 соответственно.

Новые 7-азаиндолы настоящего изобретения получают в соответствии с приведенной ниже схемой 13. Калийную соль формилсукцинонитрила обрабатывают подходящим замещенным анилином L и получают LI. Это соединение претерпевает катализируемую основанием циклизацию и

превращается в 1-арил-2-амино-4-цианопиррол LII. Реакция с подходящим 1,3-дикарбонильным соединением приводит к целевому 7-азаиндолу LIII.

Нитрильный заместитель соединения LIII, находящийся в 3-положении легко удаляется путем нагревания с обратным холодильником 3-цианосоединения с 65% серной кислотой. В 3-положение вводят затем другой заместитель галогенированием или нитрованием. Восстановление нитрогруппы дает 3-аминозаместитель.

Или же нитрильная группа может быть превращена в необходимые L-группы по методике, описанной в Comprehensive Organic Transformation, by Richard C.R. Lavock, VCH Publishers, Inc. New York. New York 1989. Например, нитрильная группа может быть восстановлена диизобутилалюминий гидридом с образованием 3-альдегида. 3-Альдегид может быть восстановлен через гидразон в условиях реакции Вольфа-Кишнера (KOH в горячем диэтиленгликоле) с образованием соединения, где L = метил. Далее альдегид может быть переведен в соединение, где L =  $\text{CH}=\text{CH}_2$  путем добавления его к смеси метилтрифенилфосфоний бромида и трет-бутоксид натрия в тетрагидрофуране (реакция Виттига). Восстановление этинильных групп дает  $\text{L}=\text{CH}_2\text{CH}_3$  и может быть проведено путем гидроборирования-протоанализа (J. Am. Chem. Soc. 81:4108 (1959)).

В соответствии со схемой 13 получают смесь изомеров, которая затем может быть разделена. В некоторых случаях предпочтительный изомер получают с более низким выходом. В этих случаях для получения предпочтительного изомера может быть использована схема 14. Промежуточное соединение LII обрабатывают подходящим ацил- или ароил-ацетозэфиром либо при нагревании, либо в условиях кислого катализа с образованием 6-гидроксисоединения LV. Соединение LV переводят в 6-хлорсоединение LVI и децианилируют с образованием соединения LVII. В случае, когда необходимы заместители  $\text{R}^1$  иные, чем хлоро, хлорогруппы могут быть замещены на другие заместители. Например, обработка соединения LVII алкильным реагентом Гриньяра дает соединение LVIII, где  $\text{R}^1 =$  алкил. Нагревание с первичным или вторичным амином может привести к образованию соединения LVIII, где  $\text{R}^1 =$  амино.

Схема 15 иллюстрирует другой подход к получению соединения настоящего изобретения. Промежуточное соединение LII может быть обработано подходящим ацилацетальальдегиддиалкилацеталем в условиях кислотного катализа с получением соединений LXa и LXb, 7-азаиндолов, замещенных в положениях 4 и 6 соответственно. Соединение LXa может быть окислено м-хлоропероксибензойной кислотой с образованием N-оксида LXI. Нагревание соединения LXI с  $\text{POCl}_3$  приводит к образованию соединения XIIa, которое может быть децианилировано в соединение LXIII.

Соединение LXIV, где  $\text{R}^3 =$  -аминозаместитель, может быть

синтезировано нагреванием LXIII с подходящим амином; где  $\text{R}^3 =$  алкоксид, нагреванием металлалкоксида в присутствии LXIII, где  $\text{R}^3$  означает арил - обработкой соединения LXIII арилборной кислотой в присутствии тетракис (трифенилфосфин) палладия (TTPP) и карбоната натрия, и где  $\text{R}^3 =$  алкил, алкенил, аралкил и циклоалкил, соединение LXIII может взаимодействовать с подходящим оловоорганическим реагентом, также в присутствии TTPP.

Соединение LXIV, где  $\text{R}^3 =$  нитрогруппа, может быть получено нитрованием LXI, децианилированием и восстановлением N-оксида соединением трехвалентного фосфора, таким как триэтилфосфит.

Соединение LXb может быть замещено в положении 6 с использованием методов, описанных для замещения LXa.

Новые азабензимидазолы настоящего изобретения могут быть получены, как показано на схеме 16, где  $\text{R}^{29}$  означает азот. Соединение L и LXV могут взаимодействовать при нагревании в присутствии основания, например гидрида натрия, с образованием диариламина LVXI. Восстановление нитрогруппы хлоридом олова может привести к образованию LXVII, который может быть переведен в LXVIII.

Пурины настоящего изобретения могут быть получены, как показано на схемах 17 и 18.

Соединения L и LXIX (J. Heterocyclic Chem. 28: 465 (1991)) могут быть нагреты в присутствии основания, например гидрида натрия, с образованием соединения LXX. Нагревание LXX с подходящей карбоновой кислотой в присутствии катализатора - минеральной кислоты может привести к образованию LXXI, где  $\text{R}^{28} =$  водород, алкил, алкенил, алкинил. Хлорозаместитель может быть затем замещен  $\text{R}^3$  с получением соединения LXXII, используя один из методов, описанных выше для введения  $\text{R}^3$  при получении соединения LXIV.

Схема 18 может быть использована для получения пуринов, у которых  $\text{R}^{22}$  означает галоген или алкоксид. Соединение LXX может быть нагрето с диалкилкарбонатом, таким как диэтилкарбонатамат с образованием карбонильного соединения LXXXIII, в случае, если конверсия не достаточно велика, вместо диэтилкарбоната можно использовать более реакционноспособные соединения, такие как трихлорметилхлорокарбонат или карбонилдиимидазол. Хлорозаместитель может быть затем переведен в  $\text{R}^3$  с образованием LXXXIV, используя один из методов, приведенных выше для введения радикала  $\text{R}^3$  при получении LXIV. Нагревание соединения LXXIV с хлорокисью фосфора может привести к образованию 2-хлоропурина, LXXV. Для получения 2-алкоксипуринов, LXXXV, соединение LXXXV может быть нагрето в присутствии металлической соли спирта  $\text{R}^{31}\text{OH}$ , а именно натриевой или калиевой соли, где  $\text{R}^{31}$  представляет собою  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил.

Метод синтеза 7-азаиндолинов настоящего изобретения показан на схеме 19.

Ряд соединений общей структурной формулы LXXVIII с необходимым  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  группами описан в W. Pandler и T.K.

Chen., J. Heterocyclic Chem., 7:767 (1970).

Эти соединения могут быть окислены перекислотами, например *m*-хлоропероксибензойной кислотой, в сульфоне LXXIX. Сульфон LXXIX может быть нагрет в присутствии анилина и подходящего основания, например натрия гидрида, с образованием диариламина LXXX. Алкилирование LXXX подходящим замещенным или незамещенным или 4-замещенным 3-бутинилйодидом (или 3-бутинолмезилатом) может привести к образованию LXXXI. LXXXI может претерпевать внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера с образованием LXXXII.

В ряде случаев необходимый 4-замещенный 3-бутинилйодид не является легко доступным или нестабилен. В этом случае для получения соединения LXXXII, где  $R^3 = H$ , используют незамещенный 3-бутинилйодид.

Синтез 5,7-диазаиндолов настоящего изобретения показан на схеме 20. Необходимые формамидины LXXXIII могут быть обработаны в присутствии этоксида натрия в этаноле с образованием пиримидина LXXXV. Нагревание с обратным холодильником LXXXV в присутствии  $POCl_3$  дает дихлоропиримидин LXXXVI.

Соединение LXXXVI может быть переведено в карбонильное соединение LXXXVII обработкой одним эквивалентом озона при  $-78^\circ C$  с образованием озонида, который после обработки йодидом натрия и уксусной кислотой дает необходимое карбонильное соединение. Получение LXXXVII ( $R^1 = H$ ,  $R^{28} = CH_3$ ,  $R^1 = R^{28} = CH_3$ ) различными способами описано E. Basagni et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 4338 (1969).

Перед реакциями присоединения карбонильное соединение LXXXVII защищают обработкой 2,2-диметоксипропаном в присутствии каталитического количества кислоты с образованием соединения LXXXVIII. Соединение LXXXVIII затем вступает во взаимодействие с подходящим анилином L при нагревании в присутствии основания, например гидрида натрия, с образованием соединения LXXXIX. Соединение LXXXIX может быть подвергнуто циклизации, образуя 5,7-диазаиндол XC, целевое соединение, где  $R^3 = Cl$ . Соединение XC также полезно как промежуточное соединение для получения соединения XCI с другими группами  $R^3$ . Нагревание хлоросоединений с подходящим амином дает необходимое алкоксисоединение. Обработка соединения XC ( $R^3 = Cl$ ) с  $R^3MgBr$  ( $R^3 =$  алкил, арил или аралкил), переводит хлоросоединение в необходимое алкил, арил или аралкилсоединение XCI.

Соединения, где  $R^5$  представляет собою диметилгидроксиметил,  $X^1$  - йод,  $R^1$  и  $R^3$  - хлор, может быть получено в соответствии со схемой 21. Этил-4-аминобензоат йодуруется в смеси метилхлорид/вода (50:50) в присутствии бикарбоната натрия с получением соединения (XCII). Этот продукт взаимодействует с хлоридом циануровой кислоты, затем вторичный амин алкилируют в соответствии с тем, как показано на схеме 1, и получают XCIII. Соединение XCIII обрабатывают 5 эквивалентами  $MeMgBr$  и

получают необходимый продукт формулы (XCIV).

Схема 22 иллюстрирует синтез соединений формулы (I), где  $Y = N$ ,  $Z = CR^2$ ,  $R^3 = COR^{25}$ ,  $CH(OH)R^{25}$  или  $C(OH)R^{25} R^{25a}$ . Эфир формулы (XCVI) может быть превращен в амид формулы (C) обработкой амином формулы  $NH(OR^a)R^b$ , где  $R^a$  и  $R^b$  означают низшие алкилы, преимущественно  $Me$ , в присутствии реагента - триалкилалюминия (преимущественно,  $Me_3Al$ ) в инертном растворителе, преимущественно, ароматическом углеводороде (например, бензоле) или эфирном растворителе (например, тетрагидрофуране) как известно из уровня техники (J.I. Levin, E. Tuvos, S.M. Weinreb, Synthetic Communications, 12:989-993 (1982)).

Амиды формулы (C) могут быть превращены в кетоны формулы (CI) обработкой литийорганическим реагентом  $R^{25}Li$  или магнийорганическим галоидом  $R^{25}MgX$ , где  $X = Cl, Br$  или  $I$  в инертном растворителе, преимущественно, эфирном растворителе (например, диэтиловый эфир или тетрагидрофуран), как известно из уровня техники (S. Nahm, S.M. Weinreb, Tetrahedron Letters, 22: 3815-3818 (1981)) или же кетоны формулы (CL) могут быть получены из кислот формулы (XCV) обработкой литийорганическим реагентом  $R^{25}Li$  в присутствии неорганической соли (преимущественно галида переходного металла, например  $CeCl_3$ ) в эфирном растворителе, например тетрагидрофуране, как известно из предшествующего уровня техники (Y. Ahn и J. Cohen, Tetrahedron Letters, 35: 203-206 (1994)). Или же эфиры формулы XCVI могут быть непосредственно превращенные в кетоны формулы XCVIII по реакции с литийорганическим реагентом  $R^{25a}Li$ ; или оргомагнийгалидом  $R^{25a}MgX$ , где  $X = Cl, Br$  или  $I$  в инертном растворителе (преимущественно, в эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран) в интервале температур от  $-100$  до  $150^\circ C$ , преимущественно  $-78 - 80^\circ$  (J. March, Advance Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985), pp. 433-434). Кетоны формулы (XCVIII) могут быть превращены в спирты формулы (XCIX) с реакцией с литийорганическим реагентом  $R^{25a}Li$  или органийгалидом  $R^{25a}MgX$ , где  $X = Cl, Br$  или  $I$  в инертном растворителе, преимущественно эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран в интервале температур от  $-100$  до  $150^\circ C$ , преимущественно  $-78 - 80^\circ$  (вышеприведенная ссылка March, pp. 434-435). Или же эфиры формулы (XCVI) могут быть превращены в спирты формулы (XCIX) реакцией с литийорганическим реагентом  $R^{25a}Li$  или оргомагнийгалидом  $R^{25a}MgX$ , где  $X = Cl, Br, I$  в инертном растворителе (преимущественно эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран) в интервале температур от  $-100$  до  $150^\circ C$  (преимущественно  $-78 - 100^\circ C$ ) преимущественно, используя избыток литийорганического реагента (вышеприведенная ссылка March, pp.

434-435). В этом последнем примере  $R^{25} = R^{25a}$ . Кетоны формулы ХCVIII могут быть превращены в спирты формулы (С) обработкой восстановителем в инертном растворителе.

Подходящие восстановители включают (но не ограничиваются этим) алюмогидриды щелочных металлов, преимущественно алюмогидрид лития, борогидриды щелочных металлов (преимущественно, борогидрид натрия), триалкоксиалюминийгидриды щелочных металлов (такие, как диизобутилалюминийгидрид), бораны, диалкилбораны (такие, как диизоамилборан), триалкилборогидриды щелочных металлов (такие, как триэтилборогидрид лития). Инертные растворители включают низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, эфирные растворители (такие, как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран), ароматические и неароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Температура реакции восстановления лежит в интервале от  $-78$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , преимущественно от 0 до  $120^{\circ}\text{C}$ . Выбор восстанавливающего агента и растворителя известен специалистам и описан в приведенной выше ссылке на работу March, *Advanced Organic Chemistry*, pp. 1093-1110.

Соединения формулы (I) также могут быть получены по методике, показанной на схеме 23. Соединение формулы (CI) (формула I, где  $Z = \text{CR}^2$ ,  $Y = \text{N}$ ,  $R^3 = (\text{CHR}^{11})_p\text{CN}$ ) могут взаимодействовать с азидом натрия и хлоридом аммония в полярном растворителе при высокой температуре (преимущественно  $70-150^{\circ}\text{C}$ ) с образованием тетразола формулы (CII), как описано ранее (R.N. Buttler, *Tetrazoles, in Comprehensive Heterocyclic Chemistry: A.R. Katritzky, C.W. Roes, Eds.; New York: Pergamon Press, 1984, pp. 828-832*).

Такие полярные растворители могут включать диалкилформамиды (преимущественно N,N-диметилформамид), диалкилацетамиды (преимущественно N, N-диметилацетамид), циклические амиды (преимущественно N-метилпирролидон), диалкилсульфоксиды (преимущественно диметилсульфоксид) и диоксан. Соединение формулы (CIII) (формула I, где  $Y = \text{N}$ ,  $Z = \text{CR}^2$ ,  $R^3 = \text{COCH}_3$ ) может быть обработано галогенирующим агентом в инертном растворителе с образованием галокетона формулы (CIV). Такие галогенирующие агенты включают бром, хлор, йод, N-галосукцинимид, например N-бромосукцинимиды, N-галофталамиды (в том числе N-бромофталамид) или N-тетразамещенные пербромиды аммония (в том числе пербромид тетраэтиламмония) (вышеуказанная ссылка - March, *Advanced Organic Chemistry*, pp. 539-531; S. Kajigaeshi, T. Kakinami, T. Okamoto, S. Fujisaki. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 60: 1159-1160 (1987) и T. Okamoto, S. Fujisaki, *Bull. Chem. Soc. Japan* 60:1159-1160 (1987)) и приведенные там ссылки. Инертные растворители включают низшие углеводороды, содержащие от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 6 атомов галогена (преимущественно дихлорметан и дихлорэтан), диалкиловые эфиры,

содержащие от 4 до 10 атомов углерода, циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода (преимущественно диоксан) и ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Галокетоны формулы (CIV) могут быть переведены в имидазолы формулы (CVII) путем обработки формамидом с использованием или без использования инертного растворителя, как описано ранее (H. Brederick, G. Theilig, *Chem. Ber.* 86-88-108 (1953)). С другой стороны, кетоны формулы (CIII) могут быть переведены в амиды-винилоли (CV) реакцией с N,N-ди(низший алкил)-формамид ди-(низший алкил)ацетали (например, N,N-диметилформамиддиметилацеталем) или реагентом Гольда (диметиламиноэтилендиметиламмонийхлорид) в инертном растворителе с использованием или без использования основания, как описано ранее (J. T. Gupton, S.S. Anrew, C. Colon, *Synthetic Communications*, 12: 35-41 (1982); R. F. Abdulla, K. H. Fuhr, *J. Organic Chem.* 43: 4248-4250 (1978)).

Подходящие инертные растворители включают ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода, низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода и циклические эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода (преимущественно диоксан). Подходящие основания включают третичные амины, гидриды щелочных металлов (преимущественно гидрид натрия), ароматические амины, (преимущественно пиридин) или карбонаты или алкоксиды щелочных металлов. Винилогичные амиды (CVI) могут вступать в конденсацию с гидразином в инертном растворителе с образованием пиразолов формулы (CV), как описано ранее (G. Savodnick, *Chemische Zeitung*, 101:161, 1977; J.V. Greenhill, *Chem. Soc. Reviews* 6: 277, 1977). Подходящие инертные растворители включают ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 10 атомов углерода, низшие алкиловые спирты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, диалкиловые эфиры, содержащие от 4 до 10 атомов углерода или циклические эфиры, содержащие от 4 до 6 атомов углерода (преимущественно диоксан).

Пурины и 8-аза-пурины настоящего изобретения могут быть легко получены при использовании методов, показанных на схемах 24 и 25. Пурины (CXI) получают из соответствующих замещенных пиримидинов (CVIII). Тризамещенные гидроксипиримидины нитруют в стандартных условиях с дымящей азотной кислотой. Последующие превращения гидроксисоединений в хлорпроизводные через обработку  $\text{POCl}_3$ , восстановление нитрогруппы порошкообразным железом в уксусной кислоте и метаноле приводят к аминопиримидину (CIX). Соединение (CIX) взаимодействует с соответствующим замещенным анилином в присутствии основного катализатора с образованием аминопиримидина (CX), который затем переводят в целевой пурин (CXI) путем реакции с триэтилортоформиадом в уксусном ангидриде. Используя в качестве исходного соединения CX, целевой 8-аза-пурин может быть получен реакцией с нитратом натрия в

уксусной кислоте.

Если R<sup>3</sup> пурина представляет собой группу хлоро, то эта группа далее может быть переведена в другой заместитель R<sup>3</sup>, как показано на схеме 25. Соединение (CXII), где R<sup>3</sup> равно Cl, взаимодействует с нуклеофилом в инертном растворителе или без него при температуре от 20 до 200°C с образованием 8-азапурина (CXIII). Аналогичным образом группа R<sup>3</sup> соответствующего замещенного пурина (CXI) может быть переведена в другую функциональную группу с образованием пурина (CXIV), содержащего необходимый заместитель. Аналогично, если R<sup>1</sup> является группой хлоро, она может быть превращена в другую функциональную группу путем реакции с подходящим нуклеофилом. Подходящие нуклеофилы включают amino, гидроксид и меркаптосоединения и их соли.

Соединения формулы (I), где J, K и/или L равно N, такие как (CXXVII), (CXXVIII), (CXXIX), (CXXX), получают в соответствии со схемами 26 и 27. Синтез гетероциклов с нижней кольцевой системой, соответствующих формуле I, показан на схеме 26. 2,4-Дигидро-5-нитропиримидин (CXV) сначала превращают в дихлоросоединение (CXVI) обработкой POCl<sub>3</sub>. Соединение (CXVI) затем переводят в симметричные бис-замещенные пиримидины (CXVII) и (CXVIII) путем взаимодействия с подходящими MR<sup>5</sup> и MX, содержащими группы MR<sup>5</sup> и MX соответственно, где M - атом металла. Понятно, что соединения формулы I, где R<sup>5</sup> и X имеют то же самое определение, относятся к предмету настоящего изобретения. Метод получения несимметричных бис-замещенных соединений (CXIX) и (CXX) заключается в обработке (CXVI) эквимольными количествами MR<sup>5</sup> и X и получении статистической смеси продуктов (CXVII), (CXVIII), (CXIX), (CXX), которые могут быть очищены по известным методикам, таким как перекристаллизация или хроматография.

Соединения настоящего изобретения (N-пиримидино-N-алкил) аминопиримидины получают в соответствии со схемой 27. Подходящие замещенные 2-гидроксипиримидины (CXXI) превращают в 2-хлоропиримидины (CXXII) обработкой POCl<sub>3</sub>. Промежуточные (N-пиримидино) аминопиримидины, (CXXIII), (CXXIV), (CXXV) и (CXXVI) получают путем обработки (CXXII) подходящим 5-аминопиримидином, (CXVII), (CXVIII), (CXIX), (CXX) соответственно в присутствии основания, такого как NaOH. Простое алкилирование аминогрупп в соединениях (CXXIII), (CXXIV), (CXXV), (CXXVI) путем обработки R<sup>4</sup> и гидридом натрия приводит к образованию целевых (N-пиримидино-N-алкил) аминопиримидинов, (CXXVII), (CXXVIII), (CXXIX), (CXXX).

(N-гетероцикл-N-алкил) аминопиримидины и (N-гетероцикл-N-алкил) аминотриазины настоящего изобретения получают в соответствии со схемой 28. Промышленно доступные замещенные гетероциклы (CXXXI) могут быть бромированы с использованием тетразамещенного аммонийтрибромиды, преимущественно бензилтриметиламмонийтрибромиды (BTMABr<sub>3</sub>), образуя соответствующие

о-бromoаминогетероциклы (CXXXII). Такие реакции протекают в инертном растворителе, таком как низшие спирты или галоуглеводороды, содержащие от 1 до 4 атомов углерода и от 1 до 4 атомов галогена в присутствии основания, такого как карбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов. Соединения (CXXXII) затем взаимодействуют с замещенным пиримидином или триазином (CXXXIII), образуя (N-гетероцикл) аминопиримидин (CXXXIVa) или (N-гетероцикл) аминотриазин (CXXXIVb), (CXXXIVa или b), далее алкилируют в присутствии основания и получают целевой (N-гетероцикл-N-алкил) аминопиримидин (CXXXVa) или (N-гетероцикл-N-алкил) аминотриазин (CXXXVb) соответственно.

Ниже соединения настоящего изобретения и их синтез проиллюстрированы примерами. Во всех случаях величина температуры приведена в градусах Цельсия.

Пример 1

N-

(2-Бromo-4-метилфенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть A. K 4,6-диметил

2-гидроксипиримидину (37,1 г), охлажденному на ледяной бане, медленно добавляют POCl<sub>3</sub> (60 мл), смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут и нагревают с обратным холодильником в течение 23 часов. Смеси дают охладиться до комнатной температуры, медленно выливают на лед и экстрагируют диэтиловым эфиром (20x100 мл). Объединенные эфирные слои высушивают над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получают беловатое кристаллическое твердое вещество (19,77 г). Оставшийся продукт подвергают экстракции, используя диэтиловый эфир, в течение 19,5 ч для выделения дополнительного количества беловатого кристаллического вещества (3,53 г) после концентрации. Суммарный выход 2-хлоро-4,6-диметилпиримидина составляет 23,31 г (55%).

Часть B. K раствору продукта, получение которого описано в части A (2,0 г), в этиленгликоле (80 мл) добавляют 2-бromo-4-метиланилин (2,6 г, 1 экв) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 4,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяют между водой (200 мл) и этилацетатом (3 x 100 мл). Соединяют этилацетатные слои, промывают соляным раствором, высушивают над сульфатом магния, концентрируют в вакууме и получают твердое коричневое вещество (4,92 г). Этот продукт затем очищают на колонке с силикагелем-60, используя в качестве элюента 25% раствор этилацетата в гексане. Промежуточный продукт, N-(2-бromo-4-метилфенил)-4,6-диметил-2-пиримидинамин (3,29 г) получают в виде легких рыжевато-коричневых кристаллов (выход 80%).

Часть C. K продукту, получение которого описано в части B (1,0 г), в сухом тетрагидрофуране (40 мл) добавляют трет-бутоксид калия в 2-метил-2-пропаноле (1,0 M, 6,8 мл) и йодометан (1,0 мл, 5 экв). Смесь перемешивают в течение 72 часов при комнатной температуре. После разделения между водой (50 мл) и этилацетатом

(2x100мл), этилацетатные слои объединяют и промывают соляным раствором, высушивают над сульфатом магния и после концентрирования в вакууме получают желтую жидкость (1,06 г). Полученный продукт очищают на колонке с силикагелем-60, используя в качестве элюента 15% раствор этилацетата в гексане. Указанное в заглавии соединение, в виде свободного основания, получают в виде плотной желтой жидкости (0,89 г, 85% выход). Элементный анализ: вычислено для  $C_{14}H_{16}Br N_3$ , %: С 54,92, Р 5,27, N 13,72, Br 26,09. Найдено, %: С 54,61, Н 5,25, N 13,55, Br 26,32.

Гидрохлорид получают действием безводного хлористого водорода в диэтиловом эфире, т. пл. 120-121°C.

#### Пример 2

N-(2-Бromo-4-(1-метил-этил)фенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. Смесь продукта, описанного в примере 1, часть А (2,01 г, 14,01 ммоль), 2-бromo-4-(1-метилэтил)анилин (3 г, 14,10 ммоль) в этиленгликоле (20 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры и разделения между этилацетатом (200 мл) и водным раствором гидроокиси натрия (1 М, 50 мл) органический слой промывают соляным раствором и концентрируют в вакууме. Полученный остаток хроматографируют на силикагеле, используя 5% раствор этилацетата в гексане и получают 2-N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-4,6-диметилпиримидинамин (3,28 г).

Часть В. Продукт, полученный в части А (1,64 г, 5,12 ммоль), обрабатывают гидридом натрия (60% в масле, 0,41 г, 10,25 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 25°C в течение 15 мин и добавляют иодометан (0,82 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 90 часов и разделяют между этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (60 мл) и объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 8% раствор этилацетата в гексане, и получают указанное в заглавии соединение (1,4 г) в виде свободного основания.

Свободное основание растворяют в эфире (10 мл) и обрабатывают раствором безводного хлористого водорода в эфире (1 М, 6 мл). Выпавший осадок собирают и высушивают в вакууме (т. пл. 163-164°C).

#### Пример 3

N-(2-Бromo-4-этилфенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. 2-Бromo-4-ацетилацетанилид (2 г, 7,81 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (20 мл) и добавляют триэтилсилан (2,8 мл, 17,5 ммоль). Смесь разогревается и ее перемешивают без охлаждения 4 часа. Затем реакционную смесь подщелачивают конц.  $NH_4OH$  и  $NaHCO_3$  и экстрагируют  $EtOAc$  (2x100мл). Органические экстракты объединяют, промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Чистота остатка > 90%, и его непосредственно используют на следующей стадии.

Часть В. Используя продукт, полученный в

части А, и методику, описанную в примере 1, получают с хорошим выходом целевое соединение.

#### Пример 4

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин.

Часть А. Смесь 2,4-дихлоро-6-метилпиримидина (4 г, 25,4 ммоль), морфолина (2,14 г, 24,54 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (4,52 мл) в этаноле (60 мл) перемешивают при 0°C в течение 3 часов, при 25°C в течение 24 часов с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 1 часа.

После вакуумного концентрирования остаток разделяют между этилацетатом (200 мл) и водным раствором гидроокиси натрия (1 М, 50 мл). Органический слой промывают водой и соляным раствором и высушивают, концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан и получают 2-хлоро-4-морфолино-6 метилпиримидин (3,8 г).

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А (1 г, 4,67 ммоль), и 2-бromo-4-(1-метилэтил)анилин (1 г, 4,67 ммоль) нагревают с обратным холодильником в этиленгликоле (6 мл) в течение 1,5 часа. После охлаждения смесь фракционируют между этилацетатом (100 мл) и водным раствором гидроокиси натрия (1 М, 200 мл). Органический слой промывают водой и соляным раствором, высушивают и концентрируют на роторном испарителе. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 25% этилацетат в гексане и получают

2-N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-4-морфолино-6-метилпиримидинамин (1,5 г).

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В (1,0 г, 2,56 ммоль), обрабатывают гидридом натрия (60% в масле, 0,15 г, 3,75 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 25°C в течение 20 минут, затем добавляют йодэтан (0,32 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 часов и нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов. После разделения между этилацетатом (100 мл) и водой (20 мл) органический слой промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 12% этилацетат в гексане, и получают указанное в заглавии соединение (0,94 г) в виде свободного основания.

Соль-гидрохлорид вышеуказанного соединения получают, растворяя выделенный продукт в эфире (10 мл) и обрабатывая его безводным хлористым водородом в эфире (1 М, 4 мл). Выпавший осадок собирают и высушивают в вакууме (т. пл. 219-222°C).

#### Пример 5

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. К раствору 2-бromo-4-(1-метилэтил)анилина (6 г, 28,2 ммоль) и цианамида (4,7 г, 112,08 ммоль), растворенных в этилацетате (100 мл) и этаноле (13 мл), добавляют раствор хлористого водорода в эфире (1 М, 38 мл, 38 ммоль), и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Объем раствора уменьшают

дистилляцией до 75 мл. Остаток нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов и после охлаждения добавляют эфир (120 мл). Полученный осадок, 2-бromo-4-(1-метилэтил)фенилгуанидиний гидрохлорид, собирают и высушивают (10,4 г) и затем используют в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

Часть В. Смесь продукта, получение которого описано в части А (5,0 г; 13,47 ммоль), карбоната калия (1,86 г; 13,47 ммоль) и 2,4-пентандиона (2,8 мл, 27,28 ммоль) в N,N-диметилформамиде (35 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения реакционную смесь разделяют между этилацетатом (120 мл) и водным раствором гидроксида натрия. Водный слой экстрагируют дополнительным количеством этилацетата (120 мл), и объединенные органические экстракты промывают водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя 8% этилацетатом в гексане, и получают 2-N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-4,6-диметилпиримидинамин (3,37 г).

Часть С. Продукт, выделенный в части В (3,0 г, 9,37 ммоль), алкилируют гидридом натрия и йодэтано в тетрагидрофуране по методике, аналогичной описанной в примере 4, часть С. Указанное в заглавии соединение выделяют в виде свободного основания (2,88 г).

Соль-гидрохлорид получают по методике, аналогичной методике, описанной в примере 4, используя хлористый водород в эфире, с образованием твердого продукта (температура плавления 151-153 °С).

Пример 6

N-Этил-N-(2-бromo-4-(2-метоксиэтил)фенил)-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин.

Часть А. К 4-гидроксиэтиламину, 16,55 г (0,12 моль) в смеси с пиридином (0,23 мл, 0,29 моль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), охлажденным до 0 °С, по каплям добавляют ацетилхлорид (18,8 мл, 0,26 моль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 2 часов и при 25 °С в течение 48 часов и затем добавляют к насыщенному раствору  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  отделяют, промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 26% и 1:1 EtOAc/гексан, и получают целевой продукт (24 г, выход 90%).

Часть В. 4-Ацетоксиэтилацетанилид бромидуют по методике, описанной в Org. Synth. Coll. Vol.1,11, согласно которой анилид (14 г, 63 ммоль) растворяют в ледяной уксусной кислоте (70 мл) и по каплям добавляют бром (4 мл, 77,7 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 25 °С 60 часов, затем добавляют сульфит натрия (20 мл), воду (200 мл) и выпавший осадок бромида отделяют фильтрацией. Фильтрат затем разбавляют водой (300 мл) и охлаждают для получения дополнительного количества бромида. Выделенный бромид затем нагревают с обратным холодильником (6 М, 100 мл) в течение 2 часов, полученную смесь нейтрализуют твердым  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют EtOAc (2x160 мл). Объединенные EtOAc-экстракты промывают

соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя смесь 1:1 EtOAc/гексан для получения необходимого продукта (2,8 г) с 20% выходом, в расчете на две стадии.

Часть С. 2-Бromo-4-гидроксиэтиланилин (1,6 г, 7,3 ммоль) и 2-хлоро-4,6-диметилпиримидин (1,1 г, 7,3 ммоль) подвергают взаимодействию в этиленгликоле (6 мл) при нагревании с обратным холодильником в течение 1,5 часа. После охлаждения смесь разделяют между EtOAc (100 мл) и раствором NaOH (0,5 М, 25 мл). Водный слой экстрагируют дополнительным количеством EtOAc (50 мл), и объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя смесь EtOAc/гексан и получают нужный продукт (1,3 г) с выходом 64%.

Часть D. Продукт, получение которого описано в части С (1,39 г 4,77 ммоль), растворяют в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) и добавляют 3,4 -дигидро-2Н-пиран (1,65 мл, 11,98 ммоль), затем концентрированную серную кислоту (конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,2 мл). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 60 часов и добавляют  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г), затем насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Смесь разделяют между EtOAc (120 мл) и раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). EtOAc-экстракт промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Высушенный неочищенный продукт растворяют в сухом ТГФ (15 мл) и обрабатывают гидридом натрия (60% в масле, 380 мг) при 25 °С в течение 15 минут, и затем добавляют йодэтан (1 мл, 9,45 ммоль). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 12 часов и нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем проводят разделение между EtOAc (120 мл) и водой (20 мл). EtOAc-экстракт промывают соляным раствором и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 15% EtOAc/гексан, и получают необходимый продукт (1,6 г) с 78% выходом в расчете на две стадии.

Часть E. Продукт, получение которого описано в части D, растворяют в MeOH (20 мл) и добавляют концентрированную серную кислоту (0,4 мл), затем соляную кислоту в эфире (1 М, 1,5 мл). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 2 часов, гасят твердым  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г) и разделяют между EtOAc (100 мл) и раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и раствором NaOH (2 мл, 2 М). Водный EtOAc слой экстрагируют дополнительным количеством EtOAc (60 мл) и объединенные EtOAc-экстракты промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 40% EtOAc/гексан и получают необходимый продукт (1,23 г) с выходом 95%.

Часть F. Продукт, получение которого описано в части E (720 мг; 2,06 ммоль), обрабатывают NaOH (60% в масле, 120 мг, 3 ммоль), в ТГФ (10 мл) при 0 °С в течение 5 минут и при 25 °С в течение 15 минут. Добавляют йодометан (0,25 мл, 4 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 25 °С в

течение 20 часов. Реакционную смесь разделяют между EtOAc (100 мл) и водой (25 мл). EtOAc-слой промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20% EtOAc/гексан, и получают необходимый продукт (680 мг), 91% выход, который затем переводят в гидрохлорид обработкой смесью 1 М HCl и эфира, т. пл. 117-118,5°C.

#### Пример 7

N-Этил-N-(2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил-4-морфолинил-6-метил-2-пиримидинамин.

Раствор свободного основания, получение которого описано в примере 4, (1,4 г; 3,34 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C обрабатывают н-бутиллитием (1,6 М в гексане, 3,3 мл, 3,7 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут по каплям добавляют раствор йода (1,0 г, 4 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и дополнительно перемешивают смесь при -78°C в течение 30 минут перед нагревом до 25°C. Реакционную смесь разделяют между этилацетатом (100 мл) и раствором бисульфата натрия (насыщенный, 20 мл). Этилацетатный слой промывают водой, соляным раствором и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента 15% этилацетат в гексане и получают указанное в заглавии соединение (0,9 г) в виде твердого вещества, температура плавления 96-98°C.

#### Пример 8

N-(2-Бromo-4-(1-метил)фенил)-N-этил-6-метил-4-(2-тиенил)-2-пиримидинамин.

Часть А. 2-Хлоропиримидин (2,0 г) растворяют в диэтиловом эфире (50 мл) и охлаждают до -30°C. Медленно добавляют раствор метиллития в эфире (1,4 М, 15 мл) и перемешивают реакционную смесь при -30°C в течение 30 минут, затем при 0°C дополнительно 30 минут. Для прекращения реакции добавляют смесь ледяной уксусной кислоты (1,2 мл), воды (0,5 мл) и тетрагидрофурана (5 мл). Затем добавляют 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (4,79 г) в тетрагидрофуране (20 мл) и перемешивают реакционную смесь 5 минут при комнатной температуре. Смесь охлаждают до 0°C и добавляют водный раствор гидроксида натрия (3 М, 50 мл), перемешивают 10 минут. Отделяют органический слой, промывают водой и высушивают над сульфатом магния. Концентрируют в вакууме, и полученный остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель-30% этилацетат в гексане,  $R_f = 0,4$ ) и получают 2-хлоро-4-метилпиримидин (1,4 г), температура плавления 48-50°C.

Часть В. К тиофену (0,66 г) в сухом эфире (25 мл) при 0°C добавляют н-бутиллитий в гексане (1,6 М, 2,7 мл), перемешивают реакционную смесь при 0°C в течение 15 минут. После охлаждения до -30°C медленно добавляют раствор 2-хлоро-4-метилпиримидина (1,0 г) в эфире (10 мл) и перемешивают реакционную смесь при -30°C в течение 30 минут и при 0°C дополнительно 30 минут, затем гасят смесью ледяной уксусной кислоты (0,45 мл), воды (0,5 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл).

Добавляют

2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (1,77 г) в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре 5 минут, затем охлаждают до 0°C и добавляют водный раствор гидроксида натрия (3 М, 50 мл). Отделяют органический слой, промывают водой и высушивают над сульфатом магния. Выпаривают растворитель и хроматографируют неочищенный продукт (масло) на силикагеле (30% этилацетат в гексане,  $R_f = 0,55$ ) и получают 2-хлоро-4-метил-6-(2-тиенил)пиримидин (0,21 г). Элементный анализ, вычислено, %: С 51,46, Н 3,33, N 13,33. Найдено, %: С 51,77, Н 3,35, N 12,97.

Часть С. 2-Бromo-4-(1-метилэтил)анилин (0,26 г) и 2-хлоро-4-метил-6-(2-тиенил)пиримидин (0,21 г) в этиленгликоле нагревают с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водным раствором гидроксида натрия (10%, 3x100 мл) и высушивают органическую фазу. После удаления растворителя получают неочищенный продукт - коричневое масло, которое очищают на силикагеле, используя 20% раствор этилацетата в гексане ( $R_f = 0,5$ ) в качестве элюента, и получают N-(2-бromo-4-изопропил)-4-метил-6-(2-тиенил)-2-пиримидинамин (0,1 г) в виде твердого вещества, с температурой плавления 98-101°C. Масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl/DDIP}$ ): 390 (M + H)<sup>+</sup>.

Часть D. Продукт, полученный по методике, описанной в части С (0,1 г), медленно добавляют к гидриду натрия (50 мг) в сухом тетрагидрофуране, после чего добавляют йодоэтан (0,1 г) и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждают и добавляют в воду (0,5 мл). Растворитель удаляют и полученный продукт помещают в этилацетат, промывают водой (3x50 мл) и высушивают. Выпаривают растворитель и хроматографируют неочищенный продукт на силикагеле, используя 10% этилацетат в гексане ( $R_f = 0,5$ ), и получают указанное в заглавии соединение 70 мг в виде свободного основания.

Солянокислую соль этого вещества получают, используя методику, приведенную выше; температура плавления 95-97°C. Масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl/DDIP}$ ): 417 (M+H)<sup>+</sup>, элементный анализ, вычислено для  $\text{C}_{20}\text{N}_{22}\text{N}_3\text{BrSHC}$ , %: С 53,10, Н 5,09, N 9,51, найдено, %: С 53,78, Н 5,22, N 9,10.

#### Пример 9

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-циклопропилметил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

По аналогии с примером 2 указанное в заглавии соединение получают, используя 2-бromo-4-(1-метилэтил)анилин (4,0 г) и 2-хлоро-4,6-диметилпиримидин, указанный в части А, с получением необходимого промежуточного продукта - пиримидинамина, масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl/DDIP}$ ): 321 (M+H)<sup>+</sup>. Используя (бромометил)циклопропан, часть В того же примера, получают необходимый продукт, масс-спектр ( $\text{NH}_3\text{-Cl/DDIP}$ ): 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Получают соль - гидрохлорид этого свободного основания с температурой

плавления 146-148°C.

Пример 10

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-пропагил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Используют

2-(2-бromo-4-(1-метилэтил)анилино)-4,6-диметилпиримидин и указанный в примере 9 замещенный пропаргилхлорид, выделяют в виде свободного основания указанное в заглавии соединение, масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 358 (M+H)<sup>+</sup>.

Получают соль - гидрохлорид этого свободного основания.

Пример 11

N-Этил-N-(2-йодо-4-(2-метоксиэтил)фенил)-4,6-диметил-2-пиримидинамин, гидрохлорид.

Часть А. 4-Гидроксиэтиланилин йодируют способом, аналогичным описанному в примере 6, в соответствии с тем, как описано в Tet. Lett.33: 373-376 (1992). Анилин (2 г, 14,58 ммоль) растворяют в CH<sub>3</sub>CN (25 мл) и добавляют воду (15 мл), содержащую NaHCO<sub>3</sub> (1,68 г, 20 ммоль). Смесь охлаждают до 12-15°C добавлением льда и добавляют йод (3,9 г 15,35 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов и затем разделяют между EtOAc (100 мл) и раствором NaOH (20 мл, 1 М). EtOAc-слой промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя смесь EtOAc/гексан (1:1) и получают 1,8 г продукта, выход 47%.

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А (6,3 г; 23,94 ммоль), растворяют в смеси EtOAc (100 мл) и EtOH (10 мл) и добавляют цианамид (4,7 г, 112,5 ммоль), затем HCl в эфире (31 мл, 1 М). Устанавливают насадку для дистилляции и отгоняют 50 мл растворителя. Оставшуюся смесь разбавляют EtOH (15 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения добавляют Et<sub>2</sub>O (100 мл), выпавшую соль промывают EtOAc, и после сушки получают необходимый продукт (4,5 г) с выходом 55%.

Часть С. Соль гуанидиния, получение которой описано в части В (8,53 г, 24,95 ммоль), карбонат калия (3,84 г, 27,72 ммоль) и 2,4-пентандион (9 мл, 42,65 ммоль) нагревают с обратным холодильником в ДМФ (70 мл) в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяют между EtOAc (150 мл) и водой (50 мл), органический слой промывают водой (2 x 80 мл), соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя смесь EtOAc/гексан (1: 1) и получают необходимый продукт (2,8 г) с выходом 30%.

Часть D. К продукту, получение которого описано в части С (3,3 г, 8,93 ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) добавляют концентрированную серную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 16 часов. Добавляют дополнительную порцию серной кислоты (0,2 мл) и продолжают перемешивание в течение 3 часов. Добавляют EtOAc (100 мл) и насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), разделяют слои. Водный слой экстрагируют дополнительным количеством EtOAc (100 мл), объединенные органические слои промывают NaHCO<sub>3</sub>, соляным раствором, высушивают и

концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20% EtOAc/гексан, получают необходимый продукт (1,2 г) с выходом 31%.

5 Часть Е. Продукт, получение которого описано в части D, растворяют в сухом ТГФ (15 мл) и добавляют NaN (60% в масле, 220 мг, 5,5 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 15 минут и добавляют йодэтан (0,5 мл, 5,7 ммоль). Смесь 10 перемешивают при 25°C в течение 16 часов и затем нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Продукт реакции разделяют между EtOAc (100 мл) и NaOH (30 мл, 1 М). EtOAc-слой промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток используют 15 на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Часть F. Продукт, получение которого описано в части Е (950 мг, 2,4 ммоль), в сухом ТГФ (10 мл) обрабатывают NaN (60% в масле, 140 мг, 3,5 ммоль) перемешивают при 25°C в течение 15 мин и добавляют 0,22 мл (4 ммоль) йодэтана. Полученную смесь 20 перемешивают при 25°C в течение 16 часов и затем разделяют между EtOAc (100 мл) и водой (20 мл). Органический слой промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20% EtOAc/гексан, и получают необходимый продукт (500 мг), который переводят в соль-гидрохлорид обычным способом, температура плавления 129-131°C.

Пример 12

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-2-пиримидинамин.

35 Часть А. Продукт, получение которого описано в примере 8, часть А (0,2 г), и 2-бromo-4-(1-метилэтил)анилин подвергают взаимодействию, используя тот же метод, который описан в примере 8, часть С, и получают 40 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-4-метил-2-пиримидинамин (0,7 г) в виде вязкого масла. Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 307 (M+H).

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А, алкилируют йодоэтаном, используя ту же самую методику, которая описана в примере 8, часть D, и получают 45 необходимое

соединение-N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-2-пиримидинамин (0,3 г) в виде свободного основания.

50 Соль-гидрохлорид этого соединения получают по обычной методике, температура плавления 145-147°C.

Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 334 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 13

55 N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(N-метил-2-гидроксиэтиламино)-2-пиримидинамин.

Часть А. Раствор 2,4-дихлоро-6-метилпиримидина (1,0 г) и 2-(метиламино)этанол (0,4 г) в этаноле (50 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 24 часов. Растворитель выпаривают и получают остаток, который хроматографируют на силикагеле, используя 5% метанол в хлороформе, получают 60 2-хлоро-4-метил-6-(N-метил-2-гидроксиэтиламино)пиримидин (370 мг). Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 202 (M+H)<sup>+</sup>.

Часть В. Гидроксильные группы, содержащиеся в продукте, получение которого описано в части А, защищают таким образом, чтобы получить метоксиметиловый эфир (МOM-эфир), используя N,N-ди(1-метилэтил)этиламин и бромометилметиловый эфир (0,35 г) в сухом тетрагидрофуране, получают защищенный аддукт (310 мг), масс-спектр: 246 (M+H)<sup>+</sup>, который используют без дополнительной очистки.

Часть С. Защищенный MOM-эфир подвергают взаимодействию с 2-бromo-4-(1-метилэтил)анилином, используя методику, описанную в примере 8, часть С. В этих условиях также удаляют метоксиметиловые защитные группы, получая N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-4-метил-6-(N-метил-2-гидроксиэтиламин)-2-пиримидинамин (масс-спектр, NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP: 379, (M+H)<sup>+</sup>). Указанные гидроксильные группы повторно защищают для последующих реакций, как описано в части В (масс-спектр для MOM-эфира (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 453 (M+H)<sup>+</sup>). Алкилирование йодэтаном проводят, используя метод, описанный в примере 8, часть D. MOM-эфирные группы удаляют перемешиванием при комнатной температуре в растворе метанола (5 мл) и соляной кислоты (1 M, 5 мл) в течение 24 часов. После выделения получают указанное в заглавии соединение в виде свободного основания.

Соль-гидрохлорид получают, используя описанную ранее методику. Масс-спектр высокого разрешения (МСВР), 407, 144640 (M+H)<sup>+</sup>, рассчитано 407, 144648 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 14

N-Этил-N-(2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил)-4-тиоморфолино-6-метил-2-пиримидинамин, S-оксид.

Необходимый продукт получают окислением периодатом натрия продукта, получение которого описано в примере 22 по методике J.H. Bushweller et al. J. Org. Chem. 54:2404 (1989).

Пример 15

N-(2-Бromo-4-изопропокси)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. Синтез 2-бromo-4-изопропоксианилина осуществляют, используя методику бромирования 4-изопропоксианилина, опубликованную Kajigaeshi et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 61:597-599 (1988). Анилин, 1 экв бензилтриметиламмонийтрибромид и г-экв карбоната кальция перемешивают при комнатной температуре в растворе MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:5) в течение часа. Твердый продукт удаляют фильтрацией, фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток помещают в воду, и эту смесь экстрагируют три раза CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные экстракты высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме, получают коричневую жидкость, которую очищают на силикагеле, используя 15% EtOAc в гексане (R<sub>f</sub>=0,43).

Часть В. Используя методику, описанную в примере 1, части В-С, и замещенный анилин, описанный в части А, получают указанное в заглавии соединение.

Пример 16

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-

4-метил-6-(4-морфолинилкарбонил)-2-пиримидинамин.

К раствору гидрида натрия (60% в масле, 0,24 г, 6,0 ммоль), суспендированному в безводном ТГФ (10 мл), добавляют при перемешивании морфолин (0,52 г, 6,0 ммоль), реакционную смесь нагревают до начала образования флегмы и перемешивают 1 час. Затем реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и добавляют 2-(N-(2-бromo-4-(2-пропил)фенил)-N-этиламин о-4-карбометокси-6-метилпиримидин (2,0 г, 5,1 ммоль). Перемешивание продолжается 26 часов. Затем реакционную смесь выливают в 1 N раствор NaOH, перемешивают и экстрагируют 3 раза EtOAc. Объединенные органические слои высушивают над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. После колоночной хроматографии (Et<sub>2</sub>O) получают указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (900 мг, выход 39%), температура плавления 145 °C. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц); дельта: 7,5 (d, 1H, J=1), 7,21 (dd, 1H, J=7,1), 7,1 (d, 1H, J=7), 6,8 (br s, 1H), 4,3-4,15 (m, 1h), 3,9-3,3 (m, 11H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9 (septem, 1H, J=7), 1,3 (d, 6H, J=7), 1,15 (t, 3H, J=7); элементный анализ для (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), вычислено, %: C 56,38, H 6,08, N 12,52, Br 17,86; найдено, %: C 56,07, H 6,05, N 12,29, Br 18,08.

Пример 17

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-6-метил-4-(4-морфолинилметил)-2-пиримидинамин.

Раствор

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(4-морфолинилкарбонил)-2-пиримидинамина (750 мг, 1,72 ммоль) в безводном ТГФ (1,4 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Добавляют по каплям раствор борана в ТГФ (1 M, 3,6 мл, 3,6 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до температуры образования флегмы и перемешивают 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры медленно добавляют уксусную кислоту и нагревают смесь до температуры образования флегмы, перемешивают 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в 3 N раствор NaOH, перемешивают и 3 раза экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. После колоночной хроматографии получают указанное в заглавии соединение в виде масла (300 мг, выход 39%, R<sub>f</sub>=0,3); ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц), дельта: 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, J=7), 7,15 (d, 1H, J=7), 6,5 (s, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H) 3,8-3,6 (m, 7H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,9 (septet, 1H, J=7), 2,55-2,35 (br m, 3H), 2,35-2,25 (m, 2H) 1,3 (d, 6H, J=7), 1,2 (t, 3H, J=7); масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено 433, 1603 (M+H), найдено 433, 1586.

Пример 18

Метил-2-((2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)метиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилат.

К раствору гидрида натрия (60% в масле, 4,8 г; 120 ммоль) в ТГФ (150 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляют постепенно в течение 30

минут метил-2-((2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)амино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилат (42,8 г, 118 ммоль). После прекращения газовой выделения добавляют одной порцией йодозтан (31,2 г, 16 мл, 200 ммоль) и реакционную смесь осторожно нагревают с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь аккуратно гасят водой и экстрагируют три раза этилацетатом. Объединенные органические экстракты дважды промывают водой, высушивают над сульфатом магния и фильтруют. После удаления растворителя в вакууме получают коричневое масло. Колоночная хроматография этого масла (Et<sub>2</sub>O:гексан, 1:1) дает две фракции: (1) метил 2-((2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)амино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилат (4,6 г, выход 11%, R<sub>f</sub> = 0,8) и (2) - указанный в заглавии продукт (20 г, R<sub>f</sub> = 0,7), неочищенное масло. Указанный в заглавии продукт перекристаллизовывают из гексана и высушивают в вакууме, получают твердое вещество (18,0 г, выход 39%), температура плавления 81-82 °С, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц), дельта: (7,5, br s 1H), 7,25 (d, 1H, J=7), 7,1 (s, 1H), 4,3,-4,1, (m, 1H), 4,05- 3,75, (m, 4H), 2,95 (septet, 1H, J=7), 2,3, (br s, 3H), 1,3, (d, 6H, J=7), 1,25 (t, 3H, J=7). Масс-спектр высокого разрешения. Химическая ионизация, вычислено: 392, 0974, (M+H), найдено 392, 0960.

Пример 19

N-(2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(4-метилпиперазинилкарбонил)-2-пиримидинамин.

Используя метод, аналогичный тому, что приведен в примере 16, но используя 4-метилпиперазин, получают необходимый продукт, температура плавления 81-82 °С.

Пример 20

N-(2-Бромо-4-(2-гидроксиэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

ТНР-гидроксилзащитная группа, удаляют действием HCl на эфирный продукт, как описано ранее, и получают указанное в заглавии соединение с температурой плавления 58-60 °С.

Пример 21

N-Этил-N-(2-метокси-4-(1-метилэтил)фенил)-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. Используя методику, описанную в примере 1, а также 2-амино-5-метилфенол, получают промежуточный вторичный амин.

Часть В. Двойным метилированием амина и фенольных групп, используя избыток гидрида натрия и йодометан в ТГФ, получают необходимый продукт.

Пример 22

N-Этил-N-(2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил)-4-тиоморфолино-6-метил-2-пиримидинамин.

Используя методику йодирования, приведенную в примере 11, и общий метод синтеза, указанный в примере 4, получают необходимое соединение, температура плавления 51-53 °С.

Пример 23

N-[2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(4-морфолинил)-1,3,5-триазин-2-амин.

Часть А. Метилмагнийбромид (300 ммоль,

3 M в эфире, Aldrich) по каплям добавляют в течение 10 минут к раствору хлорангидрида циануровой кислоты (12,9 г, 69,9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) в атмосфере азота при -20 °С и продолжают перемешивание при этой температуре в течение 4,5 часа. По каплям добавляют воду (36 мл), поддерживая температуру реакции ниже -15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и добавляют сульфат магния (40 г), выдерживают 1 час. Реакционную смесь фильтруют и после удаления растворителя получают желтое твердое вещество (11,06 г). Этот продукт очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кремнезем) и получают 2,4-дихлоро-6-метил-S-триазин в виде белого твердого вещества (7,44 г) с выходом 65%.

Часть В. 2,4-Дихлоро-6-метил-S-триазин (3 г, 18,29 ммоль), 2-бромо-N-этил-4-изопропиламин (6,07 г, 25,07 ммоль) и диизопропилэтиламин (3,2 г, 25,07 ммоль) в диоксане (60 мл) в атмосфере азота нагревают с обратным холодильником в течение трех часов. Удаляют растворитель, и остаток очищают, используя флэшхроматографию (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кремнезем) с получением необходимого продукта (4,58 г) в виде прозрачного масла с выходом 68%.

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В, (500 мг, 1,35 ммоль) растворяют в диоксане (20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре, и в один прием добавляют морфолин (247 мг, 8,84 ммоль). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 17 часов. Удаляют растворитель и остаток растирают со смесью этилацетат/гексан (1:3). Растертый продукт очищают флэшхроматографией (EtOAc/гексан, 1:3, кремнезем). Продукт собирают в виде прозрачного масла (550 мг) с выходом 97%, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>OBr.

Пример 24

N-(2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(гидроксиметил)-2-пиримидинамин.

Продукт, получение которого описано в примере 18, и боргидрид лития (1,5 экв) перемешивают в сухом тетрагидрофуране в атмосфере азота в течение 50 часов. Затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют три раза CHCl<sub>3</sub>.

Объединенные экстракты высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме, получают с почти количественным выходом продукт в виде легкой желтой жидкости.

Пример 25

N-(2-Бромо-4(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(метоксиметил)-2-пиримидинамин.

К продукту, получение которого описано в примере 24, и гидриду натрия (1,1 экв) в сухом ТГФ в атмосфере азота добавляют йодметан (1,1 экв) и через 4 часа реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют три раза CHCl<sub>3</sub>. Объединенные экстракты высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают в вакууме. Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя 10% EtOAc в гексане и получают светлое желтое масло (R<sub>f</sub>= 0,37).

Пример 26

N-(2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-

метил-6-(тиометил)-2-пиримидинамин.

Часть А. 2-Бromo-4-изопропиланилин (8,9 г, 42 ммоль) и 6-гидрокси-4-метил-2-тиометилпиримидин (5 г, 32 ммоль) смешивают в атмосфере азота и нагревают при 190°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Остаток очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 25:1, силикагель), и получают 9,16 г (выход 89%) белого твердого продукта.

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А (6 г, 18,6 ммоль), POCl<sub>3</sub> (20 мл, 214 ммоль) нагревают в атмосфере азота 15 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, медленно выливают на лед (200 г), перемешивают 30 мин, до того как лед расплавится, и водную смесь экстрагируют этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты обрабатывают водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл), высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выделяют 6,1 г масла. Этот продукт очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, 1:1, двуокись кремния), получают 4,48 г продукта (выход 70%) в виде прозрачного масла.

Часть С. К продукту, получение которого описано в части В (4,3 г, 12,65 ммоль), в диметилформамиде (30 мл) в атмосфере азота добавляют гидрид натрия (658 мг, 16,45 ммоль, 60% дисперсия в масле) небольшими порциями. После того как добавление закончено, перемешивают 4 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты обрабатывают водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют, после выделения получают 4,8 г рыжевато-коричневого масла. Этот продукт очищают флэшхроматографией (EtOAc/гексан, 1:6, двуокись кремния) и получают 4,4 г (выход 95%) масла.

Часть D. Продукт, получение которого описано в части С (2 г, 5,4 ммоль), и тиометоксид натрия (558 г, 7,6 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере азота нагревают с обратным холодильником (20 часов). Растворитель удаляют и остаток очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, 1:1, кремнезем), и получают 1,86 г (выход 91%) прозрачного масла. Масс-спектрокопия: (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 380 (M + H)<sup>+</sup>.

Пример 27

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил) фенил)-N-этил-4-метил-6-(тиометил)-2-пиримидинамин, S-диоксид.

К продукту, получение которого описано в примере 26 (1,8 г, 4,8 ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) в атмосфере азота добавляют небольшими порциями 3-хлорпербензойную кислоту (3,16 г, 14,67 ммоль, чистота 80-85%) и после этого продолжают перемешивание 30 минут. Не прореагировавший пероксид удаляют, используя 10% сульфит натрия (5 мл), и разбавляют реакционную смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) с последующей промывкой 5% раствором

бикарбоната натрия (100 мл) и раствором соли (100 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют и выделяют 2,19 г желтого масла. Этот продукт очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кремнезем) и получают 1,6 г масла (выход 79%), масс-спектр: (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 412 (M + H)<sup>+</sup>.

Пример 28

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил) фенил)-N-этил-4-метил-6-(тиометил)-2-пиримидинамин, S-оксид.

К продукту, получение которого описано в примере 26 (770 мг, 2 ммоль), в метаноле (200 мл) добавляют в один прием периодат натрия (648 мг, 3 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивают реакционную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 28 часов. Удаляют растворитель, и остаток разделяют между этилацетатом (200 мл) и водой (50 мл). Отделяют органический слой и обрабатывают соляным раствором (50 мл). Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, фильтруют, выделяют и получают 820 мг рыжевато-коричневого продукта, который очищают флэшхроматографией (EtOAc/гексан, 1:1, кремнезем), получают 570 мг (выход 71%) масла. Масс-спектр (NH<sub>3</sub>-Cl/DDIP): 396 (M + H)<sup>+</sup>.

Пример 29

N-[2-Бromo-4-(1-метилэтил) фенил]-N-этил-4-метил-6-бензилокси-1,3,5-триазин-2-амин.

Бензиловый спирт (197 мг, 1,82 ммоль, 1,2 экв) постепенно добавляют к раствору NaH (73 мг 60% дисперсии, 1,82 ммоль) в сухом DMF и перемешивают при комнатной температуре 15 минут, добавляют продукт, получение которого описано в части В (560 мг, 1,52 ммоль), и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение двух часов. Затем реакционную смесь выливают в воду и три раза экстрагируют этилацетатом. Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло хроматографируют на двуокиси кремния, используя в качестве растворителя 20% этил-ацетат в гексане и получают указанное в заглавии соединение C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub> Обг, вычислено, %: C 55,46, H 5,46, N 11,76, найдено, %: C 55,30, H 5,41, N 12,02.

Пример 30

N-[2-Йодо-4-диметилгидрокси-метил-фенил]-N-этил-4-6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-амин.

Часть А. Этил-4-аминобензоат (5,0 г, 30,27 ммоль) и бикарбонат натрия (3,81 г, 45,40 ммоль, 1,5 экв) добавляют к смеси метилэтилен-хлорида и воды (1:1). Смесь охлаждают до 0°C и постепенно добавляют I<sub>2</sub> (1,53 г, 45,40 ммоль, 1,5 экв). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают 72 часа. Затем разделяют слои и водный слой промывают диметилхлоридом. Органические продукты объединяют и высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло хроматографируют на кремнеземе, используя в качестве растворителя 30% этилацетат в гексане, получают

этил-3-йодо-4-аминобензоат,  $C_9H_{10}NO_2$ .

Масс-спектр: 292 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А (1,0 г, 3,4 ммоль), добавляют при перемешивании к раствору NaH (0,21 г, 5,2 ммоль) в 25 мл сухого DMF и оставляют перемешиваться при комнатной температуре 10 минут. Затем добавляют этилйодид (0,8 г, 5,2 ммоль) и перемешивают 24 часа. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой высушивают над сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Полученный продукт хроматографируют на кремнеземе, используя в качестве растворителя 30% этилацетат и получают 3-йодо-4-(N-этил)аминобензоат,  $C_{11}H_{14}NO_2$ . Масс-спектр: 320 (M + H)<sup>+</sup>.

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В (0,32 г 1,0 ммоль), растворяют в диоксане и медленно добавляют хлорангидрид циануровой кислоты (0,18 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов, перемешивают при комнатной температуре 24 часа, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный продукт хроматографируют на двуокиси кремния, используя в качестве растворителя 10% этилацетат в гексане и получают N-[2-йодо-4-этил-карбоилат]-N-этил-4,6,-дихлоро-1,3,5,-триазин-2-амин.

$C_{14}H_{13}N_4O_2Cl_2$ . Масс-спектр: 467 (M + H)<sup>+</sup>.

Часть D. Продукт, получение которого описано в части С (0,26 г, 0,6 ммоль), растворяют в 20 мл метилхлорида и охлаждают до 20°C. Постепенно добавляют метил магнийбромид (3 моль в эфире, 0,9 мл, 0,33 г, 3,0 ммоль, 5 экв). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают 4 часа, затем выливают в воду и разделяют слои. Водный слой экстрагируют метилхлоридом, объединяют органические слои, высушивают над сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Полученный продукт хроматографируют на силикагеле, используя в качестве растворителя 30% этилацетат в гексане, и получают указанное в заглавии соединение,  $C_{15}H_{18}N_4O$ . Масс-спектр: 453 (M + H)<sup>+</sup>.

Пример 31

N-(2-Йодо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-аллил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин.

Температура плавления 109-112 °C. Элементный анализ для  $C_{12}H_{27}N_4IOHCl$ , вычислено, %: С 48,99, Н 5,48, I 24,65, Cl 6,89. Найдено, %: С 48,81, Н 5,43, N 10,59, I 24,67, Cl 6,86.

Пример 32

N-(2-Йодо-4-(1-метилэтил)-фенил)-N-этил-4-хлоро-6-метил-2-пиримидинамин.

Гуанидин, 39,5 ммоль, неочищенный, полученный обработкой  $K_2CO_3$  соответствующей соли гуанидиния, 15 мл (118 ммоль) этилацетоацетата и 2,0 г (14,47 ммоль)  $K_2CO_3$  в 120 мл абсолютном этаноле нагревают с обратным

холодильником в течение 100 часов. Удаляют растворитель в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента 40% EtOAc/гексан, получают 4 г продукта, выход 27% (в расчете на три стадии).

4-Гидроксипиримидин, полученный в соответствии с описанной выше реакцией (2,47 г, 6,69 ммоль), растворяют в 20 мл  $POCl_3$  и перемешивают при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают на лед, перемешивают 30 минут и экстрагируют 100 мл EtOAc. EtOAc-экстракт промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20% EtOAc/гексан и получают 1,64 г соответствующего 4-хлоропиримидина (выход 63%).

1,6 г (4,13 ммоль) 4-хлоропиримидина, полученного, как описано выше, и 0,33 г (8,25 ммоль) NaH (60% в масле) в 10 мл сухого DMF при 25°C смешивают при перемешивании в течение 15 мин. Затем добавляют 0,7 мл (8,75 ммоль) EtI, и проводят реакцию при 0°C в течение 2 часов и 25°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разделяют между 100 мл EtOAc и 25 мл воды, и EtOAc-экстракт промывают водой (2x30 мл), соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 8% EtOAc/гексан и получают 1,2 продукта в виде вязкой жидкости (выход 70%). Элементный анализ для  $C_{16}H_{19}N_3Cl$ , вычислено, %: С 46,23, Н 4,61, N 10,11, Cl 8,53, I 30,53, найдено, %: С 46,36, Н 4,57, N 9,89, Cl 8,79, I 30,38.

Пример 33

N-(2-Метилтио-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4(S)-метил-2'-пирролидиниметокси)-6-метил-2-пиримидинамин.

Описанный выше хлоропиримидин 0,66 г (1,59 ммоль), 70 мг (1,76 ммоль) NaH (60% в масле) и 0,19 мл (1,6 ммоль) (S)-N-метилпропиола в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере азота перемешивают при 25°C в течение 36 часов и затем нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь разделяют между 10 мл EtOAc и 20 мл воды, и затем EtOAc-экстракт промывают водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента 0,5%  $NH_4OH/5\% CH_3OH/CH_2Cl_2$ , и получают 340 мг продукта, который затем переводят в соль-дигидрохлорид обработкой 1 M HCl в эфире, температура плавления 101-103 °C (с разл). Элементный анализ для  $C_{22}H_{31}N_4IO \cdot 2HCl$ , вычислено, %: С 46,57, Н 5,86, N 9,88, Cl 12,50, найдено, %: С 46,69, Н 6,02, N 9,45, Cl 12,69.

Пример 34

N-(2,6-Дибромо-4-(1-метилэтил)фенил)-4-тиоморфолино-6-метил-2-пиримидинамин.  
580 мг (2,46 ммоль)  
2-хлоро-4-тиоморфолино-6-метилпиримидина,  
793 мг (2,7 ммоль)  
2,6-дибромо-4-изопропиланилина и 216 мг (5,4 ммоль) NaH (60% в масле) нагревают в толуоле с обратным холодильником в течение 6 часов и очищают хроматографией на

силикагеле, используя 25% EtOAc/гексан, выход 79%.  $t_{пл}$  194-195°C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{22}N_4Br_2S$ , вычислено, %: C 44,46, H 4,56, N 11,52, Br 32,87, S 6,59, найдено, %: C 44,67, H 4,54, N 11,24, Br 32,8, S 6,62.

#### Пример 35

N-(2-Метилтио-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4, 6-диметил-2-пиримидинамин.

Соединение получают реакцией обмена литий-бром соответствующего замещенного 2-бromo-4-изопропиланилинопиримидина с  $n-BuLi$  в ТГФ при 0°C с последующей реакцией с диметилсульфидом. Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 8% EtOAc/гексан, выход 37%, температура плавления 64-66°C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{25}N_3S$ ; вычислено, %: C 68,53, H 7,99, N 13,32, S 10,16. Найдено, %: C 68,43, H 7,94, N 13,16, S 10,02.

#### Пример 36

N-(2-Метилтио-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Соль-гидрохлорид указанного в примере 35 соединения получают обычным способом, температура плавления 141-142 °C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{25}N_3S \cdot HCl$ ; вычислено, %: C 61,43, H 7,45, N 11,94, S 9,11, Cl 10,07, найдено, %: C 61,07, H 7,40, N 11,80, S 9,37, Cl 9,77.

#### Пример 37

N-(2-Метилсульфинил-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Сульфид, получение которого описано в примере 35 (300 мг; 0,95 ммоль), реагирует с 300 мг (1,41 ммоль)  $NaIO_4$  в 6 мл MeOH и 3 мл воды при 25°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разделяют между EtOAc и 25 мл воды, EtOAc-экстракт промывают водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента EtOAc/гексан (1: 1) и получают 220 мг продукта (выход 70%), температура плавления 144 - 146 °C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{25}N_3O_5$ , вычислено, %: C 65,22, H 7,60, N 12,68, S 9,67. Найдено, %: C 65,12, H 7,63, N 12,48, S 9,71.

#### Пример 38

N-(2-Иодо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-тиазолидино-6-метил-2- пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают в виде вязкой жидкости. Элементный анализ для  $C_{19}H_{25}N_4IS$ , вычислено, %: C 48,72, H 5,38, N 11,96, S 6,84, I 27,09. Найдено, %: C 48,80, H 5,36, N 11,84, S 6,95, I 27,05.

#### Пример 39

N-(2-Иодо-4-метоксиметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают в виде вязкой жидкости. Элементный анализ для  $C_{16}H_{20}N_3IO$ , вычислено, %: C 48,37, H 5,08, N 10,58. Найдено, %: C 48,24, H 5,00, N 10,07.

#### Пример 40

N-(4,6-Диметил-2-пиримидинамино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-метилэтил)-1,5-бензотиазепин.

K 4 г (15,32 ммоль) 2-йодо-4-изопропиланилина и 2,53 г (18,4 ммоль) 4,6-диметил-2-меркаптопиридина в 30 мл DMF добавляют 4,8 г (34,4 ммоль)  $K_2CO_3$  и 600 мг (9,2 ммоль) порошка меди, полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения добавляют 30 мл EtOAc и отфильтровывают. Фильтрат разделяют между 200 мл EtOAc и 50 мл воды, EtOAc-слой промывают водой (3 x 60 мл), соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме, получают маслянистый остаток, который используют без дополнительной очистки. Масс-спектр, (m/e) 275 (M+2,20%); 274 (M+1,100%).

K 0,6 г (2,2 ммоль) вышеуказанного неочищенного продукта в 8 мл сухого ксилола добавляют 132 мг (3,3 ммоль) NaH (60% в масле) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем добавляют 0,22 мл (2,2 ммоль) 1,3-дибромопропана и нагревают реакционную смесь еще 2 часа. Добавляют следующую порцию (60 мг, 1,2 ммоль) NaH (60% в масле) и продолжают нагрев в течение 3 часов. После охлаждения отфильтровывают твердые продукты, удаляют растворитель в вакууме, фильтрат хроматографируют на силикагеле, используя 8% EtOAc/гексан, получают 220 мг продукт (выход 32% в расчете на две стадии). Масс-спектр высокого разрешения (МСВР), вычислено 314,169095, измерено 314,168333. Это соединение переводят в соль-гидрохлорид обработкой M HCl в эфире, температура плавления 157-159 °C.

#### Пример 41

N-(2-Метилсульфонил-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Сульфоксид, получение которого приведено в примере 37 (100 мг, 0,3 ммоль), перемешивают в 4 мл  $CH_2Cl_2$  и 8 мл воды с 20 мг (0,09 ммоль) бензилтриэтиламмонийхлорида и 94,5 мг (0,6 ммоль)  $KMnO_4$  при 25°C в течение 16 часов. Смесь разделяют между 60 мл EtOAc и 40 мл воды, промывают EtOAc-слоем водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя 25% EtOAc/гексан и получают 85 мг продукта (выход 81%), температура плавления которого 174-175,3 °C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{25}N_3O_2S$ , вычислено, %: C 62,22, N 7,25, S 9,23. Найдено, %: C 62,13, N 7,28, S 9,12.

#### Пример 42

N-(2-Этилтио-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают тем же самым способом, что и продукт, описанный в примере 36. Температура плавления 128-130 °C. Элементный анализ для  $C_{19}H_{27}N_3S \cdot HCl$ , вычислено, %: C 62,36, H 7,71, N 11,48, S 8,76, Cl 9,69. Найдено, %: C 62,64, H 7,75, N 11,43, S 8,59, Cl 9,58.

#### Пример 43

N-(2-Этилтио-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2- пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают тем же самым способом, что и продукт, описанный в примере 44,

температура плавления 77-78 °С. Элементный анализ для  $C_{19}H_{26}N_4OS$ , вычислено, %: С 63,66, Н 7,31, N 15,63, S 8,95. Найдено, %: С 63,70 Н 7,32, N 15,64, S 8,94.

Пример 44

N-(2-Метилтио-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6- диметил-2-пиримидинамин.

К 4 г (29,6 ммоль) 4<sup>1</sup>-аминоацетофенона в 20 мл  $CH_2Cl_2$  и 50 мл воды, содержащих 3,6 г (48 ммоль)  $NaHCO_3$ , добавляют 9,0 г (35,4 ммоль)  $I_2$ . Смесь перемешивают при 25°С в течение 20 часов. Затем добавляют 20 мл насыщенного водного раствора  $Na_2SO_3$  и смесь перемешивают в течение 10 минут, разделяют между 120 мл  $EtOAc$  и 10 мл воды.  $EtOAc$ -экстракт промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента 25%  $EtOAc$ /гексан и получают 6,1 г продукта (выход 79%).

К 3,05 г (11,69 ммоль) 4<sup>1</sup>-амино-3<sup>1</sup>-йодоацетофенона в смеси 40 мл этанола и 10 мл 3 М  $NaOH$  добавляют 2,10 г (25,20 ммоль) метоксиамина гидрохлорида и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. Этанол удаляют в вакууме, остаток разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 30 мл воды.  $EtOAc$ -слой промывают водой, соляным раствором и концентрируют в вакууме. Полученный остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20%  $EtOAc$ /гексан, получают 2,8 г продукта (выход 83%).

Вышеуказанный продукт (1,5 г, 5,18 ммоль) подвергают взаимодействию с 4,6-диметил-2-меркаптопиримидином, как описано выше, получают соответствующий аддукт с выходом 70% после хроматографической очистки.

Вышеуказанный продукт, 1,1 г (3,64 ммоль) обрабатывают 190 мг (4,73 ммоль)  $NaOH$  (69% в масле) в 7 мл сухого ксилола при нагревании с обратным холодильником в течение 5,5 часа. Реакционную смесь затем разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 20 мл воды,  $EtOAc$ -слой промывают водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя 25%  $EtOAc$ /гексан, получают 900 мг продукта (выход 82%).

Вышеуказанный продукт, 900 мг (2,98 ммоль), обрабатывает 470 мг (3,4 ммоль)  $K_2CO_3$  и 0,22 мл (3,54 ммоль)  $CH_3I$  при 25°С в течение 4 часов. Затем полученный продукт разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 20 мл воды.  $EtOAc$ -слой промывают соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток используют для последующих реакций без дополнительной очистки.

Вышеуказанный продукт, 940 мг (2,97 ммоль), обрабатывают 160 мг (4,0 ммоль)  $NaN$  (60% в масле) в 7 мл сухого DMF в течение 20 минут при 25°С, а затем добавляют 0,32 мл (4,0 ммоль)  $EtI$ . Смесь перемешивают при 25°С в течение 16 часов и разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 20 мл воды,  $EtOAc$ -слой промывают соляным раствором, высушивают, концентрируют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20%  $EtOAc$ /гексан, получают 600 мг продукта (выход 58%), температура плавления 106-108 °С.

Элементный анализ для  $C_{18}H_{24}N_4OS$ ; вычислено, %: С 62,76, Н 7,02, N 16,27, S 9,31. Найдено, %: С 62,75, Н 7,03, N 16,12, S 9,45.

Пример 45

N-(2-Метилсульфонил-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Сульфид, полученный в вышеприведенной последовательности (0,3 г, 0,87 ммоль), растворяют в 10 мл  $CH_2Cl_2$  и добавляют 0,53 г (2,61 ммоль) м-хлоропербензойной кислоты (m CPBA, 85%), перемешивают смесь при 25°С в течение 16 минут. Реакционную смесь гасят  $Na_2SO_3$  и разделяют между 40 мл  $CH_2Cl_2$  и 30 мл 5%  $NaHCO_3$ . Органический слой высушивают, концентрируют в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле, используя 40%  $EtOAc$ /гексан, получают 430 мг продукта, выход 40%, температура плавления 151-154°С.

Элементный анализ для  $C_{18}H_{24}N_4O_3S$ , вычислено, %: С 57,43, Н 5,43, N 14,88, S 8,52. Найдено, %: С 57,24, Н 6,40, N 14,18, S 8,60.

Пример 46

N-(4-Бromo-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2- пиримидинамин.

2-Йодо-4-броманилин подвергают взаимодействию с 4,6-диметил-2-меркаптопиримидином с выходом 93%. Один грамм этого аддукта (3,22 ммоль) растворяют 10 мл метанола и добавляют 4 мл (4 ммоль) 1 М  $HCl$  в эфире. Смесь перемешивают при 25°С в течение 2 часов, растворитель удаляют в вакууме, остаток разделяют между 150 мл смеси  $EtOAc$  и  $CH_2Cl_2$  (1:1) и 80 мл насыщенного  $NaHCO_3$ . Органический слой высушивают и концентрируют в вакууме, получают 900 мг дисульфидного продукта, который растворяют в 10 мл абсолютного этанола и охлаждают до 0°С. К этому раствору добавляют 110 мл (2,92 ммоль)  $NaNH_4$ , дают нагреться до 25 °С и перемешивают 20 минут, затем добавляют 0,36 мл (5,76 ммоль)  $CH_3I$  и перемешивают смесь при 25°С в течение 2 часов. Растворитель удаляют в вакууме, остаток разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 30 мл насыщенного  $NaHCO_3$ .  $EtOAc$ -слой промывают соляным раствором, высушивают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20%  $EtOAc$ /гексан и получают 840 мг продукта, выход 80% (в расчете на две стадии). Масс-спектр: (m/e): 326 (M+3, 100%); 324 (M + 1, 93%).

Этот продукт этилируют в условиях, описанных выше, с выходом 90%, температура плавления 91-93 °С. Элементный анализ для  $C_{15}H_{18}BrN_3S$ , вычислено, %: С 51,15, Н 5,15, N 11,93, Br 22,68, S 9,10. Найдено, %: С 51,25, Н 5,15, N 11,89, Br 22,42, S 9,22.

Пример 47

N-(4-Этил-2-метилтиофенил)-N-(1-метилэтил)-4,6-диметил-2- пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают способом, аналогичным описанному в примере 46, температура плавления 85-87 °С. Элементный анализ для  $C_{18}H_{25}N_3S$ , вычислено, %: С 68,53, Н 7,99, N

13,32, S 10,16, найдено, %: C 68,56, H 8,08, N 13,24, S 10,27.

Пример 48

N-(Этил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают по методике, аналогичной методике получения продукта, указанного в примере 46, т.пл. 140-141°C. Элементный анализ для  $C_{17}H_{23}N_3SHCl$ , вычислено, %: C 60,43, H 7,16, N 12,44, S 9,49, Cl 10,49. Найдено, %: C 60,42, H 6,89, N 12,36, S 9,61, Cl 10,63.

Пример 49

N-(2-Метилтио-4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил)-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают по методике, аналогичной методике получения продукта, указанного в примере 46, т.пл. 158-160°C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{24}N_4OS$ , вычислено, %: C 62,76, H 7,02, N 16,26, S 9,31. Найдено, %: C 62,67, H 7,07, N 16,24, S 9,56.

Пример 50

N-(4-Карбоэтокси-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают по методике, аналогичной методике получения продукта, указанного в примере 46, т.пл. 99-100°C. Элементный анализ для  $C_{18}H_{23}N_3O_2S$ , вычислено, %: C 62,58, H 6,71, N 12,16, S 9,28. Найдено, %: C 62,83, H 6,78, N 12,08, S 9,44.

Пример 51

N-(4-Метокси-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидин.

Смесь 352 г (1 ммоль) 4-бромо-2-метилмеркаптоанилинпиримидина, 14,3 мг (0,1 ммоль)  $CuBr$  и 0,5 мл (2,5 ммоль) 25% вес/вес  $MeONa$  в  $MeOH$  нагревают с обратным холодильником в 5 мл сухого  $DMF$  в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 30 мл воды, и  $EtOAc$ -слой промывают водой (2 x 30 мл), соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20%  $EtOAc$ /гексан, и получают 210 мг продукта (выход 69%), т.пл. 128-130°C. Элементный анализ для  $C_{16}H_{21}N_3OS \cdot 1/4H_2O$ , вычислено, %: C 62,41, N 7,07, S 10,41. Найдено, %: C 62,06, H 6,97, N 13,26, S 10,47.

Пример 52

N-(4-Циано-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают по методике, аналогичной методике получения продукта, указанного в примере 51; т.пл. 112-113°C. Элементный анализ для  $C_{16}H_8N_4S$ , вычислено, %: C 64,40, H 6,08, N 18,78, S 10,47. Найдено, %: C 64,28, H 6,16, N 18,58, S 11,08.

Пример 53

N-(4-Ацетил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

К 0,5 г (1,68 ммоль) нитрила, указанного в примере 52, в 10 мл сухого  $C_6H_6$  добавляют 1,1 мл (3,3 ммоль) 3 M раствора  $CH_3MgI$  в эфире, смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов и нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакцию гасят водой и 10%  $HCl$  и перемешивают в течение 20 минут, затем добавляют 1 M  $NaOH$

до тех пор, пока раствор не станет щелочным, затем экстрагируют 100 мл  $EtOAc$ . Органический слой промывают водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20%  $EtOAc$ /гексан, получают 370 мг продукта (выход 70%), т. пл. 125-126°C. Элементный анализ для  $C_{17}H_{21}N_3OS$ , вычислено, %: C 64,73, H 6,71, N 13,32, S 10,10. Найдено, %: C 64,53, H 5,73, N 13,08, S 10,19.

Пример 54

N-(4-Пропионил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Указанное в заглавии соединение получают по методике, аналогичной методике получения продукта, указанного в примере 53, т.пл. 139-141°C. Элементный анализ для  $C_{17}H_{21}N_3OS$ , вычислено, %: C 65,62, H 7,04, N 12,75, S 9,73. Найдено, %: C 65,53, H 7,19, N 12,51, S 9,62.

Пример 55

N-(4-(1-Метоксиэтил)-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

К 1,05 г (3,33 ммоль) кетона, описанного в примере 53, в 20 мл абсолютного этанола, охлажденного до 0°C, добавляют 127 мг (3,33 ммоль)  $NaBH_4$ , дают смеси нагреться до 25°C и перемешивают 16 часов. Затем растворитель удаляют в вакууме и остаток разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 30 мл 0,3 M  $NaOH$ .  $EtOAc$ -слой промывают водой, соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя  $EtOAc$ /гексан (2: 1) и получают 1 г продукта, т.пл. 46-49°C. Вышеуказанный спирт, 0,72 г (2,27 ммоль) взаимодействует с 108,09 мг (2,7 ммоль)  $NaN$  (60% в масле) в 5 мл сухого  $DMF$  при 25°C в течение 20 минут, и затем добавляют 0,3 мл (4,8 ммоль)  $CH_3I$ . Смесь перемешивают в течение 20 часов и добавляют дополнительное количество (60 мг, 1,5 ммоль)  $NaN$  (60%) и также 0,1 мл  $CH_3I$ , смесь перемешивают дополнительно еще 16 часов. Затем реакционную смесь разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 30 мл воды,  $EtOAc$ -слой промывают водой (2 x 30 мл), соляным раствором, высушивают и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 20%  $EtOAc$ /гексан, получают 600 мг продукта в виде вязкой жидкости. Этот продукт переводят в соль-гидрохлорид обработкой 1 M  $HCl$  в эфире, т.пл. 120-122°C.

Пример 56

N-(4-(N-Метиламино)-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Раствор 0,2 г (0,58 ммоль) 4-N-ацетил-N-метил-2-метилмеркаптоанилино пиримидин в 10 мл этанола и 2 мл воды, содержащий 272 мг (5 ммоль)  $KOH$ , нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляют дополнительные 200 мг  $KOH$  и нагревание продолжают в течение 3 часов. Этанол концентрируют в вакууме и остаток разделяют между 100 мл  $EtOAc$  и 30 мл воды. Экстракт  $EtOAc$  промывают солевым раствором, сушат и концентрируют в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, используя 1:1  $EtOAc$ /гексан с получением 140 мг продукта с 80% выхода, т.пл. 141 - 142°C. Элементный

анализ для  $C_{16}H_{22}N_4S$ , вычислено, %: С 63,54, Н 7,33, N 18,52, S 10,60. Найдено, %: С 63,63, Н 7,41, N 18,55, S 10,80.

Пример 57

N-(4-(N,

N-диметиламино)-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

К 0,36 г (1,2 ммоль) 4-N-метил-2-метилмеркаптоанилопиримидину в 4 мл сухого ДМФ добавляют 60 мг (1,5 ммоль) NaOH (60% в масле), смесь перемешивают в течение 20 минут, после чего добавляют 0,1 мл (1,67 ммоль)  $CH_3I$  и реакцию продолжают при температуре 25°C в течение 16 ч. Затем ее разделяют между 100 мл EtOAc и 20 мл воды. Экстракт EtOAc промывают водой, солевым раствором, сушат и концентрируют в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, используя 20% EtOAc/гексан с получением 150 мг продукта (40% выход); т.пл. 119-120°C. Элементный анализ для  $C_{17}H_{24}N_4S$ , вычислено, %: С 64,52, Н 7,64, N 17,70, S 10,13. Найдено, %: С 64,55, Н 7,65, N 17,50, S 10,31.

Пример 58

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-формил-6-метил-2-пиримидинамин.

Продукт, описанный в примере 23 (453 мг, 1,2 ммоль) и двуокись марганца (1,7 г, 20 ммоль) нагревают с обратным холодильником в 25 мл дихлорометана в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтруют через Celite, фильтрат концентрируют в вакууме и получают легкое желтое масло. Это масло очищают хроматографией на силикагеле, используя 10% этилацетат в гексане, и получают 112 мг белого твердого продукта. Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено: 362, 0868 (M + H), найдено: 362, 0864.

Пример 59

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-гидроксиэтоксиметил-6-метил-2-пиримидинамин.

Соединение XLVII, указанное на приведенной выше схеме 12 (0,41 г, 0,92 ммоль) и боргидрид натрия (76 мг, 2 ммоль) в 10 мл этанола перемешивают в течение 21 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляют 1,0 N соляной кислотой, перемешивают 10 минут, подщелачивают 1,0 N гидроокисью натрия и экстрагируют дихлорэтаном. Объединенные экстракты высушивают над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получают прозрачное масло, которое хроматографируют на силикагеле, используя 30% этилацетат в гексане, получают 345 мг продукта (выход 92%). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация; вычислено 408, 1287 (M + H), найдено: 408, 1284.

Пример 60

N-(2-Бromo-6-гидрокси-4-метоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

N-(2-Бromo-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин (214 мг, 0,58 ммоль) в 15 мл дихлорметана в атмосфере азота охлаждают на бане с сухим льдом и ацетоном постепенно добавляют трибромид бора (1,0 M в дихлорэтаноле, 0,58 мл). Реакционной смеси дают постепенно нагреться до комнатной температуры,

перемешивают в этих условиях в течение ночи. Реакцию гасят водой, водный слой подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют дихлорэтаном. Объединенные экстракты высушивают над сульфатом магния, концентрируют в вакууме, получают рыжевато-коричневое твердое вещество, которое перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан. Получают 58 мг продукта, т.пл. 157-160°C. Элементный анализ, вычислено, %: С 51,15, Н 5,15, N 11,93, Br 22,69. Найдено, %: С 51,02, Н 5,10, N 11,83, Br 22,52.

Пример 61

N-(3-Бromo-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. (Синтез 3-бromo-4,6-диметоксианилина). К смеси 2,4-диметоксианилина (5,0 г, 33 ммоль) и карбоната калия (10,4 г, 75 ммоль) в 30 мл хлороформа медленно добавляют бром (5,75 г, 33 ммоль) в 20 мл хлороформа. После перемешивания в течение двух часов реакционную смесь промывают три раза водой, высушивают над сульфатом магния, концентрируют в вакууме и получают темное твердое вещество. Полученное вещество очищают хроматографией на силикагеле, используя 20% этилацетат в гексане, и получают 1,77 г продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (выход 23%).

Часть В. Используя методику, приведенную в примере 1, части В-С, и анилин, получение которого описано выше в части А, получают указанное в заглавии соединение.

Пример 62

N-(2,3-дибromo-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. (Синтез 2,3-дибromo-4,6-диметоксианилина). 2,4-диметоксианилин, 1 экв. бензилтриметиламмонийтрибромид и 2 экв. карбоната кальция перемешивают при комнатной температуре в растворе метанола и дихлорометанола (2:5) в течение одного часа. Раствор отфильтровывают, фильтрат упаривают под вакуумом и получают коричневое масло, которое очищают на силикагеле, используя 20% этилацетат в гексане ( $R_f = 0,2$ ).

Часть В. Используя методику, описанную в примере 1, части В-С, и анилин, получение которого описано выше в части А, получают указанное в заглавии соединение.

Пример 63

N-(2,6-Дибromo-4-(этокси)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. Проводят синтез 2,6-дибromo-4-этоксанилина, используя методику бромирования 4-этоксанилина, описанную Kajigaeshi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61:597-599 (1988). Анилин, 1 экв. бензилтриметиламмонийбромид, 2 экв. карбоната кальция перемешивают при комнатной температуре в растворе MeOH :  $CH_2Cl_2$  (2: 5) в течение часа. Отделяют твердый продукт, фильтрат упаривают под вакуумом, остаток помещают в  $H_2O$  и экстрагируют три раза  $CH_2Cl_2$ . Объединенные экстракты высушивают над  $MgSO_4$ , отфильтровывают и выпаривают под

вакуумом.

Получают коричневое масло, которое очищают на силикагеле, используя 10% EtOAc в гексане.

Часть В. Используя методику, описанную в примере 1, часть В-С, и анилин, получение которого описано выше в части А, получают указанное в заглавии соединение.

Пример 64

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол.

Часть А. Раствор 42,80 г (0,200 моль) калиевой соли формилсукцинонитрила (K. Gewald, Z. Chem., 1 : 349 (1961)) и 29,20 г (0,200 моль) 2-бromo-4-изопропиланилина в смеси 50 мл ледяной уксусной кислоты и 120 мл этанола нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота в течение двух часов. Удаляют большую часть уксусной кислоты и этанола и помещают осадок в этилацетат. Этот раствор промывают 10% раствором бикарбоната натрия, высушивают над безводным сульфатом натрия и после удаления растворителя получают темный маслянистый осадок, который хроматографируют на силикагеле, используя гексан/этилацетат (80:20). Получают 24,23 г (40%)

N-(2-бromo-4-изопропилфенил)-аминометиле нсукцинонитрила. Масс-спектр:  $(M + NH_4)^+ = 321, 0$ , вычислено: 321, 0.

Часть В. К раствору 10 мл 1 М трет-бутоксидка калия в тетрагидрофуране и 10 мл этанола добавляют 1,11 г (3,65 ммоль) N-(2-бromo-4-изопропилфенил)-аминометиле нсукцинонитрила (часть А). Смесь перемешивают в течение 16 часов в атмосфере азота. Растворитель удаляют выпариванием. Остаток помещают в этилацетат и промывают последовательно 1 N соляной кислотой, 10% раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Раствор высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают, получают темный остаток. Полученный остаток растворяют в дихлорметане, добавляют 20 г силикагеля, смесь упаривают до сухости. Эту смесь помещают в верхнюю часть хроматографической колонки, наполненной силикагелем в гексане. Колонку последовательно промывают 10, 15, 20, 25, 30% этилацетатом в гексане и получают 0,65 г (выход 59%) 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-2-амино-4-цианопиррола.

Масс-спектр:  $(M + N)^+ = 304,0$ ; вычислено: 304,0.  $R_f=0,22$  (тонкослойная хроматография на силикагеле, элюирование смесью гексан/этилацетат (70:30)).

Часть С. Смесь 18,51 г (0,0609 моль) 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-2-амино-4-цианопиррола, 300 мл этанола, 0,6 мл конц. соляной кислоты и 10 мл (9,75 г, 0,0974 моль) 2,4-пентандиона нагревают с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 часов. Смесь охлаждают и растворитель удаляют под пониженным давлением. Остаток растворяют в этилацетате и промывают 10%-ным раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Раствор высушивают над безводным суморатом натрия и упаривают, получая 21,76 г темного смолистого остатка.

Остаток хроматографируют на силикагеле с последовательным градиентным элюированием 0, 10, 15, 20, 25 и 30%

этилацетатом в гексане. Получают 17,6 г (78%)

1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндола с т.пл. 105,8°C. Масс-спектр  $(M + H)^+ = 368,0749$ , вычислено, 368,0762 ( $^{79}Br$ ).  $R_f = 0,45$  тонкослойная хроматография на силикагеле, элюирование смесью гексан (этилацетат 70:30).

Пример 65

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-4,6-диметил-7-азаиндол.

Смесь 4,00 г

1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндола и 40 мл 65% серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Раствор охлаждают и выливают на лед. Добавляют концентрированную гидроокись аммония до щелочной реакции по индикаторной бумаге. Смесь экстрагируют этилацетатом. Раствор разбавляют в смеси гексана и этилацетата и пропускают через короткую колонку с силикагелем. Элюат упаривают, остаток перекристаллизовывают из 20 мл гексана, получают 2,45 г (выход 66%) 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-4,6-диметил-7-азаиндола. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 343,0818$ . Вычислено: 343,0810.  $R_f=0,54$  на силикагеле (гексан/этилацетат, 70: 30).

Пример 66

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-4-фенил-7-азаиндол.

Смесь 737 мг (2,00 ммоль) продукта, описанного в примере 64 (часть В), 324 мг (2,00 ммоль) бензоилацетона и 25 мл ксилола нагревают в колбе, снабженной водоотделителем, в течение 2 часов. Растворитель удаляют выпариванием, осадок хроматографируют на силикагеле, осуществляя градиентное элюирование 0, 5, 10, 15% этилацетатом в гексане. Получают как 1-(2-бromo-4-изопропил)-3-циано-4-метил-6-фенил-7-азаиндол, так и 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-4-метил-7-азаиндол. Величина  $R_f$  равна соответственно 0,38 и 0,28 (силикагель, гексан/этилацетат, 80:20). Установление структуры основывается на данных ЯМР-спектроскопии децианилированных соединений согласно примеру 67.

Пример 67

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-6-метил-4-фенил-7-азаиндол.

Смесь 130 мг (0,302 ммоль)

1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-4-фенил-7-азаиндола (пример 66) и 10 мл 0,65% серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение одного часа. Смесь выливают на лед. Добавляют концентрированную гидроокись аммония до щелочной реакции по индикаторной бумаге. Смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт упаривают и хроматографируют на силикагеле, используя гексан/этилацетат, 70:30. Получают 112 мг (выход 92%) 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-6-метил-4-фенил-7-азаиндола. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 405,10$ , вычислено 405,10. Таким же образом получают

1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-4-метил-6-фенил-7-азаиндол, т.пл. 95,8°C.

Пример 68

1-(2-Бromo-4,6-диметоксифенил)-3-циано-

4,6-диметил-7-азаиндол.

Часть А.

N-(2-Бromo-4,6,-диметоксифенил)-аминометилсукцинонитрил получают из 2-бromo-4,6-диметоксианилина согласно методу, описанному в примере 64, часть А. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 322,0$ ; вычислено: 322,16.  $R_f=0,19$  (силикагель, гексан/этилацетат, 60:40).

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А, циклизуют согласно методу, описанному в примере 64, часть В, получают

1-(2-бromo-4,6-диметоксифенил)-2-амино-4-цианопиррол (выход 79%),  $R_f = 0,19$  (силикагель, гексан/этилацетат, 60:40).

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В, обрабатывают 2,4-пентандионом, как описано в примере 64, часть С, и получают 1-(2-бromo-4,6-диметоксифенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол получают 1-(2-бromo-4,6-диметоксифенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол (выход 92%). Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 388,0$ ; вычислено 388,0,  $R_f=0,44$  (силикагель, гексан/этилацетат, 60:40).

Пример 69

1-(2-Бromo-4,6-диметоксифенил)-4,6-диметил-7-азаиндол.

Смесь 200 мг 1-(2-бromo-4,6-диметоксифенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндола и 10 мл 0,65% серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение часа. Смесь обрабатывают, как описано в примере 65, и получают 185 мг неочищенного продукта. Порцию (40 мг) этого продукта очищают препаративной жидкостной хроматографией на колонках с нитрилом, используя смесь хлорбутана и ацетонитрила (95: 5) и получают 11 мг

1-(2-бromo-4,6-диметоксифенил)-4,6-диметил-7-азаиндола. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 360,9$ , вычислено 361,1.

Пример 70

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-6-хлоро-3-циано-метил-7-азаиндол.

Часть А. Раствор 30,04 г продукта, полученного согласно примеру 64, часть В, 1,9 мл (1,94 г, 14,9 ммоль) этилацетоацетата и 0,1 мл концентрированной соляной кислоты в 30 мл этанола нагревают с обратным холодильником в течение 16 часов. При охлаждении образуется осадок, который удаляют фильтрацией, и получают 1,68 г кристаллов с т.пл. 202,4°C 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-4-метил-7-азаиндол-6-он. ТСХ на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат, 70: 30, дает единичное пятно,  $R_f = 0,29$ . Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 370,5$ . Вычислено 370,05 ( $^{79}\text{Br}$ ).

Часть В. Смесь 185 мг 7-азаиндол-6-она (часть А), 50 мл  $\text{POCl}_3$  нагревают в автоклаве при 180°C в течение 10 часов. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляют перегонкой при пониженном давлении. Остаток распределяют между этилацетатом и водой. Отделяют этилацетатный слой и промывают 10% раствором бикарбоната натрия, затем соляным раствором. Раствор высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают. ТСХ остатка на

силикагеле с использованием гексан/этилацетата (70:30) дает основной продукт ( $R_f = 0,52$ ) с незначительными пятнами ( $R_f = 0,45$  и  $R_f = 0,29$ ). Хроматография на силикагеле со ступенчатым градиентом 5, 10, 15, 20% (этилацетат в гексане) дает 109 мг продукта с  $R_f = 0,52$ , т.пл. 123,8°C. Этот продукт представляет собою 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-6-хлоро-3-циано-метил-7-азаиндол.

Пример 71

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-6-хлоро-4-метил-7-азаиндол.

Смесь 50 мг

1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-6-хлоро-3-циано-4-метил-7-азаиндола и 10 мл 65% серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа. Остывший раствор выливают на лед и добавляют 17 мл концентрированной гидроокиси аммония. Щелочную смесь экстрагируют этилацетатом. Полученный экстракт промывают (соляной раствор), высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают. ТСХ остатка на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат (70: 30) дает основное новое пятно ( $R_f=0,58$ ) и следы неизмененного исходного продукта ( $R_f = 0,52$ ). Сырой продукт очищают препаративной ТСХ и получают 39 мг некристаллического продукта, который незначительно кристаллизуется при хранении. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 363,0247$ , вычислено 363,0264 ( $^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ ).

Пример 72

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-7-азаиндол.

К раствору 1,085 г (5,07 ммоль) продукта, полученного согласно примеру 64 (часть В), и 0,80 мл (0,797 г; 6,03 ммоль) ацетоацетальдегиддиметилацетала в 20 мл этанола добавляют 0,10 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 часов, а затем охлаждают, упаривают и получают темное тяжелое масло. ТСХ на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат (70:30) дает два основных пятна с  $R_f = 0,47$  и  $R_f = 0,41$ . Полученное масло растворяют в этилацетате, добавляют 20 мл порошка силикагеля, упаривают до сухости. Порошкообразный остаток загружают в верхнюю часть колонки с 60 мл силикагеля в гексане. Колонку элюируют со ступенчатым градиентом, используя 0, 5, 10, 15, 20, 25% этилацетат в гексане. Фракция, элюируемая первой, дает 0,32 г целевого 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-7-азаиндола,  $R_f = 0,47$ . Этот продукт может кристаллизоваться из гексана, образуя 176 мг кристаллов, т.пл. 176,0 °C. Масс-спектр  $(M + H)^+ = 354,0595$ , вычислено 354,0606.

Пример 73

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-6-метил-7-азаиндол.

Продукт согласно примеру 72 обрабатывают 65% серной кислотой, как описано в примере 65, и получают необходимый продукт в виде вязкого масла. ТСХ на силикагеле с гексаном и этилацетатом (70:30) дает  $R_f = 0,57$ . Масс-спектр  $(M + H)^+ = 329,0641$ , вычислено: 329,0653 ( $^{79}\text{Br}$ ).

## Пример 74

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-4-хлоро-3-циано-6-метил-7-азаиндол.

Часть А. Раствор 1,24 г 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-7-азаиндола (пример 72) и 1,42 г 3-хлорпероксибензойной кислоты в 20 мл хлороформа (85%) нагревают с обратным холодильником в течение 6 часов. Смесь охлаждают и промывают сначала 10% раствором бикарбоната натрия, затем соляным раствором. Раствор высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают, получают остаток. ТСХ на силикагеле со смесью дихлорометан/этанол (95:5) дает следовое пятно с  $R_f = 0,88$  и основное пятно с  $R_f = 0,34$ . Этот продукт очищают хроматографией на силикагеле с дихлорометаном, затем с 1% метанолом в дихлорэтаноле получают следы неизменного 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-7-азаиндола ( $R_f = 0,88$ ) и 0,92 г 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-7-азаиндол-7-оксида ( $R_f = 0,34$ ) т.пл. 179,2 °C. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 370,0559$ , вычислено: 370,0555 ( $^{79}\text{Br}$ ).

Часть В. Смесь 370 мг 7-оксида (часть А) и 5 мл  $\text{POCl}_3$  нагревают с обратным холодильником в течение двух часов. Раствор охлаждают, выливают на лед и перемешивают до тех пор, пока большая часть  $\text{POCl}_3$  не гидролизует. Смесь подщелачивают концентрированной гидроокисью аммония и экстрагируют этилацетатом. Экстракт высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), упаривают и получают вязкий остаток. ТСХ на силикагеле со смесью дихлорэтан/метанол дает основное пятно с  $R_f = 0,79$ . Полученный продукт очищают препаративной ТСХ на силикагеле, используя гексан/этилацетат (70:30), получают кристаллы. Перекристаллизация из гексана дает 158 мг 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-4-хлоро-3-циано-6-метил-7-азаиндола, т. пл. 123,3 °C. Масс-спектр:  $(M + H)^+ = 388,0197$ , вычислено: 388,0216 ( $^{79}\text{Br}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ).

## Пример 75

1-(2-Бromo-4-изопропилфенил)-4-хлоро-6-метил-7-азаиндол.

Смесь 190 мг 3-циано-7-азаиндола (пример 71) и 5 мл 65% серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут. Раствор выливают на лед и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают соляным раствором, высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), упаривают и получают остаток. ТСХ этого остатка на силикагеле со смесью этилацетат/гексан (60:40) дает основное пятно с  $R_f = 0,67$ . Этот остаток очищают препаративной ТСХ и получают 130 мг вязкого масла, которое представляет собой 1-(2-бromo-4-изопропилфенил)-4-хлоро-6-метил-7-азаиндол. Масс-спектр  $(M + H)^+ = 3636,0246$ , вычислено: 343,0264 ( $^{79}\text{Br}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ).

## Пример 76

N-[2-Бromo-6-метокси-пиридин-3-ил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. К 3,18 г (25,6 ммоль) коммерчески доступного 5-амино-2-метоксипиридина в растворе метилхлорида (50 мл) и метанола (20 мл) добавляют

бензилтриметиламмонийтрибромид (10 г, 25,6 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляют, полученный остаток помещают в воду и экстрагируют (3 x 100 мл) этилацетатом. Органические экстракты высушивают над сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Полученный продукт хроматографируют на силикагеле, используя в качестве растворителя 30% этилацетат в гексане, получают 5-амино-2-бromo-6-метоксипиридин,  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{OBr}$ . Масс-спектр: 203  $(M + H)^+$ .

Часть В. Продукт, описанный выше в части А, вводят в реакцию с 2-хлоро-4,6-диметилпиримидином (пример 1, часть А), используя  $\text{NaN}$  (1,2 экв) в DMF, и получают N-[2-бromo-6-метоксипиридин-3-ил]-4,6-диметил-2-пиримидинамин,  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OBr}$ , масс-спектр: 309  $(M + H)^+$ .

Часть С. Продукт, полученный согласно методике, приведенной выше (часть В), алкилируют по той же методике, которую используют в примере 4, часть С. Получают указанное в заглавии соединение,  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OBr}$ . Масс-спектр: 337  $(M + H)^+$ .

## Пример 77

N-[3-Бromo-5-метилпиридин-2-ил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

Часть А. 1,0 г (5,35 ммоль) коммерчески доступного 2-амино-3-бromo-5-метилпиридина подвергают взаимодействию с 2-хлоро-4,6-диметилпиримидином (пример 1, часть А), используя  $\text{NaN}$  (1,2 экв.) в DMF, и получают N-[3-бromo-5-метилпиридин-2-ил]-4,6-диметил-2-пиримидинамин,  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Br}$ . Масс-спектр: 293  $(M + H)^+$ .

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А, алкилируют тем же самым методом, который используют в примере 4, часть С, и получают указанное в заглавии соединение  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{Br}$ . Масс-спектр: 321  $(M + H)^+$ .

## Пример 78

N-[6-Метоксипиридин-3-ил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин.

К 200 мг N-[2-бromo-6-метоксипиридин-3-ил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамина в 25 мл сухого DMF добавляют 500 мг  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 100 мг  $\text{CuI}$  и 0,4 мл морфолина, реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь отфильтровывают и выливают в воду, затем экстрагируют этилацетатом (3 x 50 мл). Экстракты высушивают, удаляют растворитель, остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве растворителя 20% этилацетат в гексане ( $R_f = 0,4$ ), и получают указанное в заглавии соединение,  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ . Масс-спектр: 259  $(M + H)^+$ .

## Пример 79

N-[2-Бromo-6-метоксипиридин-3-ил]-N-этил-4-метил-6-(4-морфолинил)-1,3,5-триазин-2-амин.

Часть А. К 2,4-дихлоро-6-метил-S-триазину (часть А, пример 23, 2,0 г, 12,3 ммоль) в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , охлажденному до 0°, добавляют морфолин (1,1 мл, 12,3 ммоль), реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают 2 часа. Затем

реакционную смесь выливают в воду и разделяют слои. Водный слой промывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 мл), объединяют органические слои и высушивают. Удаляют растворитель и полученный материал хроматографируют на двуокиси кремния, используя в качестве растворителя 30% этилацетат в гексане, получают 2-хлоро-4-(N-морфолино)-6-метил-S-триазин,  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OCl}$  (M + H)<sup>+</sup>.

Часть В. Продукт, получение которого описано в примере 76, часть А (0,6 г, 3,0 ммоль), и продукт, получение которого описано в примере 79, часть А (0,63 г, 3,0 ммоль), в диоксане перемешивают при комнатной температуре 24 часа. Реакционную смесь выливают в воду, затем экстрагируют этилацетатом (3 x 50 мл). Экстракты высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный продукт хроматографируют на двуокиси кремния, используя в качестве растворителя 30% этилацетат в гексане, и получают продукт присоединения,  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2\text{Br}$ . Масс-спектр: 381 (M + H)<sup>+</sup>/

Часть С. Продукт, полученный согласно приведенной выше части В, алкилируют по той же самой методике, которая используется в примере 5, часть С, и получают указанное в заглавии соединение,  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{Br}$ , масс-спектр: 409 (M + H)<sup>+</sup>.

Пример 80

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(N-(2-фурилметил)-N-метиламино)карбонил-6-метилпиримидинами н.

Гидрид натрия (60% в масле, 0,1 г, 2,4 ммоль) промывают гексаном и дважды декантируют, суспендируют в безводном N,N-диметилформамиде (DMF, 5 мл) и по каплям при перемешивании добавляют раствор N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-((2-фурилметил)-амино)карбонил-6-метилпиримидинамина (1,0 г, 2,2 ммоль) в безводном DMF (5 мл). Через 30 мин добавляют йодометан (0,37 г, 2,6 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 18 час. Аккуратно добавляют воду (50 мл) и экстрагируют водную смесь 3 раза хлороформом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают коричневое масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:2) получают указанный в заглавии продукт в виде коричневого масла (850 мг, выход 82%,  $R_f = 0,35$ ). ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц): 7,5 (d, 1H, J=9), 7,3 (d, 1H, J=12), 7,25 - 7,2 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J=8,1), 6,8 (s, 1H), 6,3 (d, 1H, J=12), 6,0 (br s, 0,5H), 5,9 (br s, 0,5H), 4,65 (br s, 2H), 4,2 (br s, 1H), 3,75 - 3,6 (m, 1H), 3,0 - 2,8 (m, 4H), 2,4 (br s, 3H), 1,40 (d, 6H, J=7), 1,2 (t, 3H, J=8). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_2$ ): 471,1396 (M + H), найдено: 471,1387.

Пример 81

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-((4,4-этилендиоксипиперидино)-карбонил)-6-метилпиримидинамин.

Раствор гидрида натрия (60% в масле,

0,12 г, 3 ммоль) промывают гексаном и дважды декантируют, суспендируют в безводном ТГФ (5 мл) и по каплям при перемешивании добавляют раствор 4-пиперидон-этиленгликолькетала (0,43 г, 3 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). Реакционную смесь нагревают до температуры образования флегмы, перемешивают 30 мин и затем охлаждают до температуры окружающей среды. Добавляют раствор метил-2-((2-бromo-4-(1-метилэтил)-фенил)этиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилата (пример 18), 1,0 г, 2,54 ммоль в безводном ТГФ (10 мл), и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 98 ч. Реакционную смесь выливают в 1 N раствор NaOH (100 мл), перемешивают и экстрагируют 3 раза этилацетатом, объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Получают коричневое масло. После колоночной хроматографии (хлороформ/метанол, 9: 1) получают N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4,4-этилен-диоксипиперидино)карбонил-6-метилпиримидинамин в виде оранжево-желтого масла (260 мг, выход 52%,  $R_f=0,75$ ). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_3$ : 503,16578 (M + H), найдено: 503,16571.

Пример 82

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-оксопиперидино)карбонил-6-метилпиримидинамин.

Раствор

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-этилендиоксипиперидино)карбонил)-6-метилпиримидинамина (260 мг) в смеси 1 N раствора HCl (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) перемешивают при температуре образования флегмы 20 ч. Реакционную смесь выливают в 1 N раствор NaOH и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме, получают указанное в заглавии соединение в виде желтого масла (240 мг, выход 100%,  $R_f=0,75$ ). ЯМР-спектр ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц): 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, J=8), 7,1 (d, 1H, J=8), 6,8 (br s, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,75-3,6 (m, 1H), 3,55-3,4 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,6-2,3 (m, 4H), 2,0-1,6 (m, 2H), 1,4-1,15 (m, 12H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_2$ : 459,1396 (M + H); найдено: 459,1386.

Пример 83

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-оксопиперидино)метил-6-метилпиримидинамин, соль-гидрохлорид.

К раствору борана в тетрагидрофуране (1 M, 29 мл, 29 ммоль) добавляют по каплям раствор N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-этилендиоксипиперидино)карбонил-6-метилпиримидинамина (1,67 г, 3,3 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают до температуры начала образования флегмы и

перемешивают 20 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют по каплям раствор ледяной уксусной кислоты, затем реакционную смесь нагревают до температуры образования флегмы и перемешивают 4 часа, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают избытком 1 N раствора NaOH и экстрагируют три раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме, получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат) выделяют N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4,4-этилендиоксиперидино)-метил-6-метилпиримидинамин в виде бледно-коричневого масла (860 мг). Масс-спектр (химическая ионизация): 489,491 (M + H).

Кеталь растворяют в смеси 33% раствора HCl (10 мл) и ТГФ (5 мл). Полученный раствор перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 65 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают 1 N раствором NaOH. Водную смесь три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над  $MgSO_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме, получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 4:1) получают указанный в заглавии продукт в виде свободного основания в виде масла (600 мг, суммарный выход 41%). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено для  $C_{22}H_{29}BrN_4O$ : 444,1603 (M + H), найдено: 444,1594.

Вышеуказанное масло (0,55 г, 1,24 ммоль) растворяют в эфире (5 мл) и обрабатывают 1 N раствором HCl в эфире. Полученный осадок собирают и обильно промывают эфиром. После сушки в вакууме получают белый порошок (500 мг, выход 84%), т.пл. 186-188 °C. Элементный анализ ( $C_{22}H_{29}BrN_4O \cdot HCl$ ), вычислено, %: C 54,92, P 6,24, N 11,65, Br 16,64, Cl 7,39; найдено, %: C 54,62, H 6,37, N 11,41, Br 16,57, Cl 7,35.

#### Пример 84

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-имидазол-1-ил)метил-6-метилпиримидинамин.

#### К смеси

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-гидроксиметил-6-метилпиримидинамина (1,57 г, 4,3 ммоль), триэтиламина (2,5 мл, 17 ммоль) и дихлорометана (15 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют по каплям метансульфонилхлорид (0,54 г, 4,7 ммоль) и перемешивают в течение 1,5 ч. Затем последовательно промывают охлажденным льдом 1 N раствором HCl, насыщенным раствором NaCl. После сушки метиленхлоридного раствора над сульфатом магния, фильтрации и удаления растворителя в вакууме получают N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метансульфонилоксиметил-6-метилпиримидинамин в виде прозрачного бесцветного масла (1,6 г). ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 7,5 (d, 1H, J= 1), 7,25-7,1 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 5,05-4,9 (br s, 2H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,8-2,6

(br s, 3H), 2,5-2,25 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J=8), 1,2 (t, 3H, J=8). Масс-спектр, химическая ионизация: 442,444 (M + H).

К гидриду натрия (60% в масле, 0,1 г, 2,4 ммоль), промытому гексаном и дважды декантированному, суспендированному в безводном ТГФ (10 мл), добавляют в один прием имидазол (146 мг, 2,14 ммоль) и нагревают реакционную смесь до температуры образования флегмы при перемешивании в течение 2 ч. Раствор мезилата (без очистки) в безводном ТГФ (10 мл) по каплям добавляют к охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают 68 ч, затем выливают в воду и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат) получают: (1) N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-гидроксиметил-6-метилпиримидинамин (130 мг, суммарный выход 8%,  $R_f = 0,7$ ), (2) - указанный в заглавии продукт (600 мг, суммарный выход 59%,  $R_f = 0,007$ ). ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 7,6-7,4 (m, 2H), 7,2 (dd, 1H, J=7,1), 7,15 (d, 1H, J=8), 7,05 (s, 1H), 7,0-6,8 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,95-4,8 (m, 2H), 4,25-4,1 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,4-2,1 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J=8), 1,2 (t, 3H, J=8). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено для  $C_{20}H_{24}BrN_5$ : 413,1293 (M + H), найдено: 413,1275.

#### Пример 85

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(3-(метоксифенил)метоксиметил)-6-метилпиримидинамин.

#### К смеси

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-гидроксиметил-6-метилпиримидинамина (1,0 г, 2,7 ммоль), триэтиламина (1,4 мл, 10 ммоль) и дихлорометана (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют по каплям метансульфонилхлорид (0,34 г, 3,0 ммоль). Реакцию проводят так же, как в примере 84, с тем исключением, что время реакции составляет 15 мин.

Гидрид натрия (0,12 г, 3 ммоль) и 3-метоксibenзиловый спирт (0,41 г, 3 ммоль) подвергают взаимодействию в безводном ТГФ (10 мл), как описано в примере 84. Добавляют по каплям неочищенный раствор мезилата в безводном ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре образования флегмы 18 ч, охлаждают до комнатной температуры, выливают в 1 N раствор NaOH и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:1) получают указанное в заглавии соединение в виде вязкой желтой жидкости (800 мг, суммарный выход 60%,  $R_f = 0,7$ ). ЯМР-спектр: ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 7,5 (s, 1H), 7,3-7,1 (m, 4H), 6,95-6,9 (m, 2H), 6,85 (br s, 1H, J=8), 6,75 (s, 1H), 5,6 (br s, 2H), 4,45-4,3 (m, 2H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,8-3,6 (m, 1H), 2,9 (септет,

1H, J= 7), 2,3 (br s, 3H), 1,3 (d, 6H, J=7), 1,2 (t, 3H, J=7). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): 484,1599, найдено: 484,1592.

Пример 86

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(тиазолил)карбонил)-6-метилпиримидинамин.

К раствору н-бутиллития в гексане (2,4 М, 1,34 мл, 3,24 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) при температуре -78°C добавляют по каплям 2-бромотиазол (0,49 г, 0,27 мл, 3,0 ммоль). После того как добавление закончено, реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавляют раствор метил-2-(N-2-бromo-4-(1-метилэтил)-фенил)-N-этиламино)-6-метил-4-

пиримидинкарбоксилата (пример 18, 1,0 г, 2,5 ммоль) в безводном растворе ТГФ (10 мл). Нагревают реакционную смесь до -60°C и перемешивают в течение 4 ч. Добавляют насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>, дают реакционной смеси нагреться до температуры окружающей среды. Затем три раза экстрагируют этилацетатом, два раза промывают объединенные органические слои водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают темно-коричневое масло. После колоночной хроматографии

(этилацетат/гексан, 1: 1) получают указанный в заглавии продукт, коричневое твердое вещество (950 мг, выход 85%, R<sub>f</sub> = 0,43), т.пл. 97-98,5°C. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 8,0 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 4H, J=7), 3,05-2,9 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,6 (br s, 3H), 1,4-1,2 (m, 9H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено: 445,0698 (M + H), найдено: 445,0699. Элементный анализ для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>S, вычислено, %: С 54,05, Н 4,73, N 12,61, Br 18,02, S 7,21, найдено, %: С 53,86, Н 4,66, N 12,53, Br 18,20, S 7,46.

Пример 87

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(2-имидазол)карбонил)-6-метилпиримидинамин.

К раствору 1-(диметиламинометил)имидазола (0,63 г, 5 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (5 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота добавляют по каплям раствор н-бутиллития в гексане (2,4 М, 2,1 мл, 5 ммоль), и перемешивают бледно-желтую суспензию при температуре -78°C в течение 1 ч. Добавляют в один прием метил-2-(N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)-фенил)-N-этиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилат (пример 18, 1,47 г, 5 ммоль) и дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры в течение 23 ч. Добавляют 1 N раствор HCl до pH = 1 (индикаторная бумага), и перемешивают реакционную смесь 4 часа. Добавляют 3 N раствор NaOH до кислой реакции раствора (pH=10, индикаторная бумага). Экстрагируют три раза этилацетатом, высушивают объединенные органические слои над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают маслянистый твердый продукт. После колоночной хроматографии (хлороформ/метанол, 9: 1), получают

указанный в заглавии продукт, желтое стеклообразное вещество (900 мг, выход 42%, R<sub>f</sub>=0,43), т.пл. 75-76°C. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 12,2-12,1 (m, 1H), 7,7 (d, 1H, J=1), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 6,55 (br s, 1H), 4,3 (секстет, 1H, J=7), 3,8 (секстет, 1H, J=7), 3,05 (секстет, 1H, J=7), 2,65 (br s, 3H), 1,4 (d, 6H, J= 7), 1,3 (t, 3H, J=7). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено: 428,1086 (M + H), найдено: 428,1089. Элементный анализ для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O, вычислено, %: С 56,08, Н 5,18, N 16,35, Br 18,66, найдено, %: С 56,20, Н 5,10, N 15,88, Br 18,73.

Пример 88

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(5-индолилкарбонил)-6-метилпиримидинамин.

К суспензии гидрида калия (35% в масле, 0,16 г, 1,4 ммоль), промытой гексаном и дважды декантированной, в безводном эфире (5 мл), охлажденной до 0°C, в атмосфере азота добавляют раствор 5-бromoиндола (0,27 г, 1,4 ммоль) в безводном эфире. После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь охлаждают до -78°C и переносят с помощью канюли к предварительно охлажденной (-78°C) смеси трет-бутиллития (1,7 М в пентане, 1,6 мл, 2,7 ммоль). Полученную белую суспензию перемешивают при -78°C в течение 30 мин и по каплям добавляют раствор 2-(N-(2-бromo-4(1-метилэтил)фенил)-N-этиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилата (пример 18, 0,5 г, 1,25 ммоль) в безводном эфире (5 мл). После гашения реакционной смеси по методике, описанной в примере 87, реакционную смесь три раза экстрагируют этилацетатом, затем два раза промывают объединенные органические слои насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивают над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Получают темно-коричневое масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1: 4) получают указанный в заглавии продукт, светло-коричневое твердое вещество (140 мг, выход 24%, R<sub>f</sub>=0,2), т.пл. 77-79°C. ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц, 90°C): 11,6-11,35 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,1), 7,55 (d, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 4,1-3,7 (m, 2H), 2,95-2,8 (m, 1H), 2,4 (br s, 3H), 1,25-1,1 (m, 9H). Элементный анализ для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O, вычислено, %: С 62,90, Н 5,28, N 11,74, Br 16,74, найдено, %: С 63,13, Н 5,60, N 11,37, Br 16,80.

Пример 89

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-фторфенил)карбонил)-6-метилпиримидинамин

К суспензии N, O-диметилгидроксиламингидрохлорида (1,46 г, 15 ммоль) в бензоле (20 мл) при 5-10°C в атмосфере азота добавляют по каплям раствор триметиламмония в толуоле (2 М, 7,5 мл, 15 ммоль), и затем дают реакционной смеси нагреться до температуры окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь переносят на воронку и по каплям добавляют к раствору

метил-2-(N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилата (пример 18, 2,25 г, 5,73 ммоль) в бензоле (40 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в 5% раствор HCl (100 мл), перемешивают и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают темно-коричневое масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:1) получают N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(N-метил-N-метоксикарбоксамидо)-6-метилпиримидинамин (1,0 г, выход 41%,  $R_f = 0,4$ ). Масс-спектр, химическая ионизация: 421,423 (M + H). Полученный амид растворяют в безводном ТГФ (10 мл). Добавляют по каплям раствор фторфенилмагнийбромида в эфире (2 M, 1,25 мл, 2,5 ммоль) и перемешивают реакционную смесь 22 ч. Реакцию гасят, выливая реакционную смесь в 1 N раствор NaOH (50 мл). Водный раствор три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над этилацетатом, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают желто-оранжевое масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:9) получают указанный в заглавии продукт в виде желтого твердого вещества (700 мг, выход 65%,  $R_f = 0,5$ ), т.пл. 70°C. ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 8,3-8,05 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J=1), 7,2-6,75 (m, 5H), 4,85-4,7 (m, 1H), 4,3-4,15 (m, 1H), 2,95 (septet, 1H, J=7), 2,5 (br s, 3H), 1,4-1,15 (m, 9H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено ( $C_{23}H_{23}BrFN_3O$ ): 456,1087 (M + H), найдено 456,1084.

#### Пример 90

N-(2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-карбокси-6-метилпиримидинамин.

#### Смесь

метил-2-(N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)-фенил)-N-этиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилата (пример 18, 10 г, 25 ммоль), этанола (100 мл) и 1 N раствора NaOH (250 мл) перемешивают при температуре образования флегмы 18 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь дважды концентрируют в вакууме и подкисляют концентрированным раствором HCl. Экстрагируют хлороформом три раза, высушивают объединенные органические слои над сульфатом магния, фильтруют и удаляют растворитель при вакуумировании, получают бледно-коричневое твердое вещество (9,0 г, выход 95%), т.пл. 102-104 °C. ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 7,55 (d, 1H, J=1), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J=7), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,55 (br s, 3H), 2,30 (br s, 1H), 1,30 (d, 6H, J=7), 1,20 (t, 3H, J=7). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено: ( $C_{17}H_{20}BrN_3O$ ): 378,0817 (M + H), найдено: 378,0813.

#### Пример 91

N-(2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-ацетил-6-метилпиримидинамин.

Треххлористый церий (4,9 г, 19,6 ммоль) высушивают с магнитной мешалкой при 180 °C в вакууме в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры помещают в атмосферу азота и перемешивают твердый продукт в безводном ТГФ (50 мл) в течение 16 часов.

#### Раствор

N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-карбокси-6-метилпиримидинамина (3,7 г, 9,8 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) охлаждают при перемешивании до -78°C в атмосфере азота. Постепенно добавляют раствор метиллития в эфире (1,4 M, 7 мл, 9,8 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при -78 °C в течение 1 часа. Суспензию  $SeCl_3$  переносят с помощью канюли в реакционную смесь и продолжают перемешивание при -78°C в течение 5 часов. Добавляют по каплям раствор метиллития в эфире (1,4 M, 7 мл, 9,8 ммоль) и дают реакционной смеси постепенно, в течение 16 часов, нагреться до комнатной температуры. После охлаждения реакционной смеси до -78 °C реакцию гасят 1 N раствором HCl и дают нагреться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют три раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме, получают желто-оранжевое масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:4) получают указанный в заглавии продукт в виде масла (2,5 г, выход 68%,  $R_f=0,5$ ). ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 7,55 (d, 1H, J=1), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,80-2,05 (m, 6H), 1,35-1,20 (m, 9H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено ( $C_{18}H_{22}BrN_3O$ ): 376,1024 (M + H), найдено: 376,1042.

#### Пример 92

N-(2-Бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(гидрокси-3-пиридилметил)-6-метилпиримидинамин (XU472).

Борогидрид натрия (0,11 г, 2,8 ммоль) добавляют к раствору N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(3-пиридилкарбонил)-6-метилпиримидинамина (0,6 г, 1,4 ммоль) в этаноле (5 мл). После перемешивания в течение 71 часа реакционную смесь концентрируют в вакууме, обрабатывают 1 N раствором NaOH и экстрагируют 3 раза этилацетатом. Объединенные органические слои промывают соляным раствором, высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают бесцветное масло. После колоночной хроматографии (хлороформ/метанол, 9:1) получают указанный в заглавии продукт в виде масла (600 мг, выход 96%,  $R_f=0,4$ ). ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ , 300 МГц): 8,65-8,45 (m, 2H), 7,55 (br s, 2H), 7,3-7,1 (m, 2H), 6,25-6,15 (m, 1H), 5,7-5,5 (m, 0,5H), 5,45-5,3 (m, 0,5H), 5,15-4,95 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 1H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,45-2,2 (m, 3H), 2,3-2,2 (m, 1H), 1,35-1,2 (m, 9H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено ( $C_{22}H_{25}BrN_4O$ ): 441,1290 (M + H),

найдено: 444,1274.

Пример 93

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(3-пиридил-гидрокси-метил)-6-метилпиримидинамин.

Раствор 4-бромоанизола (0,2 г, 1,1 ммоль) в безводном ТГФ (10 ммоль) охлаждают при перемешивании до -78°C в атмосфере азота. Добавляют по каплям раствор трет-бутиллития в пентане (1,7 М, 1,4 мл, 2,4 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 0,5 часа. Добавляют по каплям раствор N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(3-пиридилкарбонил)-6-метилпиримидинамина (0,45 г, 1 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл), и реакционной смеси дают постепенно нагреться до температуры окружающей среды в течение 18 часов. Реакционную смесь вливают в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме, получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 4:1) получают указанный в заглавии продукт в виде светло-коричневого стеклообразного вещества (170 мг, выход 31%, R<sub>f</sub>= 0,2), т.пл. 68- 79°C, ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 8,6-8,4 (m, 2H), 7,7-7,5 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,25-7,05 (m, 6H), 6,95-6,75 (m, 2H), 6,25-6,2 (m, 1H), 5,85-5,7 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,8 (br s, 3H), 3,95-3,75 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 1H), 2,45-2,1 (br s, 3H), 1,35-1,15 (m, 9H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено (C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 547,1709 (M + H), найдено: 547,1709.

Пример 94

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(3-пиразолил)-6-метилпиримидинамин гидрохлорид.

К метанолу (20 мл) при перемешивании добавляют натрий (0,08 г, 3,5 ммоль). После того как натрий прореагирует, добавляют раствор N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-ацетил-6-метилпиримидинамина (1,0 г, 2,67 ммоль) в метаноле (5 мл) и перемешивают реакционную смесь 5 минут. Добавляют реагент Гольда (диметиламинометиленаминометилен), диметиламмоний хлорид (0,66 г, 4 ммоль) и продолжают перемешивание в течение 19 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток растворяют в хлороформе, промывают раствор насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивают над сульфатом магния, и после фильтрации и удаления растворителя в вакууме получают коричневое твердое вещество, которое после растирания с гексаном дает N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(3-диметиламинопропеноил)-6-метилпиримидинамин в виде твердого желтого вещества (700 мг). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,9-7,65 (br s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,25-7,2 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,1-5,8 (br s, 1H), 4,3-4,15 (m, 1H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,2-3,0 (br s, 3H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,8-2,6 (br s, 3H), 2,5-2,3 (br s, 3H), 1,35-1,2 (m, 9H). Масс-спектр, химическая ионизация: 431,433 (M + H).

Раствор вышеуказанного винилогичного амида и безводного гидразина (0,15 г, 4,7 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивают при температуре образования флегмы в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь выливают в воду и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получают масло. После колоночной хроматографии (эфир) получают указанный в заглавии соединение в виде бледно-желтого стеклообразного продукта (600 мг, суммарный выход 59%, R<sub>f</sub>=0,4). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,6 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,75-6,6 (br s, 1H), 4,3-4,15 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,5-2,2 (br s, 3H), 1,3 (d, 6H, J= 8), 1,25 (t, 3H, J=8). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>): 399,1137 (M + H), найдено: 399,1140.

Полученное свободное основание растворяют в эфире и обрабатывают избытком 1 N раствора HCl в эфире. После сушки в вакууме при 60°C получают указанный в заглавии продукт в виде порошка (500 мг, выход 72%), т.пл. 235-237°C. ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): 7,9-7,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,05-6,85 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 1H), 3,05-2,9 (m, 1H), 2,45-2,1 (br m, 3H), 1,25 (d, 6H, J=8), 1,2 (t, 3H, J=8). Элементный анализ для (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>-HCl), вычислено, %: C 52,75, H 5,31, N 16,03, Br 18,29, Cl 8,12; найдено %: C 52,53, H 5,28, N 15,93, Br 18,44, Cl 8,17.

Пример 95

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(1-аминоэтил)-6-метилпиримидинамин.

Смесь

N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-ацетил-6-пиримидинамина (0,5 г, 1,33 ммоль), ацетата аммония (1,1 г, 14 ммоль), цианоборогидрида натрия (59 мг, 0,9 ммоль) и метанола (5 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 90 ч. Добавляют концентрированный раствор HCl до кислой реакции раствора (pH=2), затем реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток переносят в воду, подщелачивают концентрированным раствором NaOH и три раза экстрагируют эфиром. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:1, затем хлороформ/метанол/NH<sub>4</sub>OH, 95: 5: 0,5) получают: (1) - N-2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(1-аминоэтил)-6-метилпиримидинамин (80 мг, выход 16%, R<sub>f</sub> = 0,43, этилацетат/гексан, 1:1) и (2) - указанный в заглавии продукт в виде коричневого масла (180 мг, выход 36%, R<sub>f</sub>= 0,34, хлороформ/метанол/NH<sub>4</sub>OH, 95: 5:0,5). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,5 (d, 1H, J= 1), 7,2-7,1 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,9-3,65 (m, 2H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,4-2,2 (br m, 3H), 1,9-1,6 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J=8), 1,2 (t, 3H, J= 8). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация

(C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>): 377,1341 (M + H), найдено: 377,1330.

Пример 96

N-(2-Бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(2-(4-тетразолил)-1-метилэтил)-6-метилпиримидинамин.

Смесь

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(1-гидроксиэтил)-6-метилпиримидинамина (1,1 г, 2,7 ммоль), триэтиламина (1,5 мл, 11 ммоль) и дихлорметана (15 мл) перемешивают при 0°C в атмосфере азота. Добавляют по каплям метансульфонилхлорид (364 мг, 3,2 ммоль), и затем перемешивают реакционную смесь 1,5 часа. Полученный мутный раствор последовательно промывают охлажденным на льду 1 N раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaCl. После сушки над сульфатом магния, фильтрации и удаления растворителя в вакууме получают N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(1-метансульфонилоксиэтил)-6-метилпиримидинамин в виде прозрачного бесцветного масла (1,0 г). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,5 (d, 1H, J=1), 7,25-7,1 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,3-4,05 (m, 1H), 3,85-3,6 (m, 1H), 3,0-2,5 (m, 4H), 2,5-2,05 (br m, 3H), 1,3 (d, 6H, J=8), 1,2 (t, 3H, J=8). Масс-спектр, химическая ионизация: 456,458 (M + H).

Мезилат (без дополнительной очистки) смешивают с цианидом натрия (0,54 г, 11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF, 20 мл) и перемешивают при температуре образования флегмы 67 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в воду, три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме, получают масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:9) получают

N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(1-цианоэтил)-6-метилпиримидинамин в виде масла (440 мг, R<sub>f</sub> = 0,24). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,5 (d, 1H, J=1), 7,25-7,1 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 4,3-4,05 (m, 1H), 3,9-3,5 (m, 2H), 3,0-2,85 (m, 1H), 2,55-2,0 (br m, 3H), 1,8-1,4 (br m, 3H), 1,41-1,1 (m, 9H). Масс-спектр, химическая ионизация: 387, 389 (M + H).

Смесь цианида (без дополнительной очистки), азида натрия (600 мг, 9 ммоль), хлорида аммония (492 мг, 9 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивают при 100-105°C в течение 112 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в воду (200 мл), подщелачивают 1 N раствором NaOH (pH > 10) и три раза экстрагируют хлороформом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и получают масло. После колоночной хроматографии (хлороформ/метанол, 9:1) получают коричневое твердое вещество (R<sub>f</sub> = 0,22). После перекристаллизации из эфира получают указанный в заглавии продукт в виде белого твердого вещества (35 мг, суммарный выход 3%), т.пл. 127-129°C. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 7,75 (s, 0,4H), 7,7 (s, 0,6H), 7,45 (d, 0,6H, J=8), 7,4 (d, 0,4H, J=8), 7,3-7,2 (m, 2H), 6,5 (s,

0,4 H), 6,48 (s, 0,6H), 4,28-4,0 (m, 1,4 H), 4,28-4,18 (m, 0,6H), 3,94-3,82 (m, 0,6H), 3,8-3,7 (m, 0,4H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,5 (d, 3H, J=8), 1,4-1,3 (m, 5H), 1,3-1,2 (m, 4H). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация: 430,1355 (M + H); 430,1347.

Пример 97

2-N-(2-Бromo-4-(2-пропил)фенил)амино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин.

Смесь

2-хлоро-4-карбометокси-6-метилпиримидина (47,0 г, 252 ммоль) и 2-бromo-4-(2-пропил)анилина (54,0 г, 252 ммоль) в диоксане (400 мл) перемешивают при температуре образования флегмы в течение 20 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют на роторном испарителе. Остаток обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния и фильтруют. Удаляют растворитель в вакууме и получают красное масло. После колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:1) получают указанное в заглавии вещество в виде грязного масла. После перекристаллизации из смеси эфира и гексана, отделения фильтрацией и высушивания в вакууме получают указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (42,8 г, выход 47%), т.пл. 75-76°C. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 8,4 (d, 1H, J=8), 7,65 (br s, 1H), 7,4 (d, 1H, J=1), 7,3 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H, J=8,1), 4,0 (s, 3H), 2,85 (септет, 1H, J=7), 2,5 (br s, 3H), 1,25 (d, 6H, J=7). Элементный анализ для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, вычислено, %: C 52,76, H 4,98, N 11,54, Br 21,94, найдено, %: C 52,71, H 4,99, N 11,38, Br 21,83.

Пример 98

2-(N-(2-Бromo-4-(2-пропил)фенил)-N-этиламино)-4-карбометокси-6-метилпиримидинамин.

К раствору гидрида натрия (60% в масле, 4,8 г, 120 ммоль), дважды промытому гексаном и декантированному, в безводном тетрагидрофуране (150 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота при перемешивании добавляют по частям 2-(N-(2-бromo-4-(2-пропил)фениламино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин (42,8 г, 118 ммоль) в течение 30 мин. После того как выделение газа закончится, одной порцией вводят йодозтан (31,2 г, 16 мл, 200 ммоль) и реакционную смесь аккуратно нагревают с обратным холодильником до температуры образования флегмы и перемешивают 24 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь осторожно гасят водой и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои дважды промывают водой, высушивают над сульфатом магния и фильтруют. После удаления растворителя в вакууме получают коричневое масло. Колоночная хроматография (эфир/гексан, 1:1) дает две фракции:

(1) - 2-(N-(2-бromo-4-(2-пропил)фениламино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин (4,6 г, выход 11%, R<sub>f</sub> = 0,8) и (2) - указанный в заглавии продукт (20 г, R<sub>f</sub> = 0,7) в виде грязного масла.

Указанный в заглавии продукт

перекристаллизовывают из гексана, высушивают в вакууме и получают твердое вещество (18,0 г, выход 39%), т.пл. 81-82°C. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,5 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H, J=7), 7,15 (d, 1H, J=7), 7,1 (s, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 4H), 2,95 (септет, 1H, J= 7), 2,3 (br s, 3H), 1,3 (d, 6H, J=7), 1,25 (t, 3H, J=7). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено: 392,0974 (M + H), найдено: 392,0960.

Пример 99

2-(N-(2-Бromo-4-(2-пропил)фенил)-N-этиламино)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота, морфолинамид

К гидриду натрия (60% в масле, 0,24 г, 6,0 ммоль), дважды промытому гексаном, декантированному и суспендированному в безводном тетрагидрофуране (10 мл), добавляют морфолин (0,52 г, 6,0 ммоль) и нагревают реакцию смесь до температуры образования флегмы, перемешивают 1 час. Затем реакцию смесь охлаждают до температуры окружающей среды, добавляют 2-(N-(2-бromo-4-(2-пропил)фенил)-N-этиламино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин (2,0 г, 5,1 ммоль), продолжают перемешивание в течение 26 часов. Затем реакцию смесь выливают в 1 N раствор NaOH, перемешивают, экстрагируют три раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. После колоночной хроматографии (эфир) получают указанное в заглавии соединение (900 мг, выход 39%), т.пл. 145°C. ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,5 (d, 1H, J=1), 7,2 (dd, 1H, J=7,1), 7,1 (d, 1H, J=7), 6,8 (br s, 1H), 4,3-4,15 (m, 1H), 3,9-3,3 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 1H), 2,9 (септет, 1H, J= 7), 1,3 (d, 6H, J=7), 1,15 (t, 3H, J=7). Элементный анализ для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, вычислено, %: C 56,38, H 6,08, N 12,52, Br 17,86; найдено, %: C 56,07, H 6,05, N 12,29, Br 18,08.

Пример 100

2-(N-(2-Бromo-4-(2-пропил)фенил)-N-этиламино)-4-(морфолинометил)-6-метилпиримидин.

К раствору 2-(N-(2-бromo-4-(2-пропил)фенил)-N-этиламино)-6-метилпиримидин-4-карбоновой кислоты, морфолинамида (750 мг, 1,72 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,4 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляют по каплям раствор борана в тетрагидрофуране (1 M, 3,6 мл, 3,6 ммоль), и нагревают реакцию смесь с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры медленно добавляют уксусную кислоту и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь выливают в 3 N раствор NaOH и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при вакуумировании. После колоночной хроматографии (этилацетат) получают указанное в заглавии соединение в виде

масла (300 мг, выход 39%, R<sub>f</sub> = 0,3). ЯМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц): 7,5 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, J=7), 7,15 (d, 1H, J=7), 6,5 (s, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 7H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,9 (септет, 1H, J= 7), 2,55-2,35 (br m, 3H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,3 (d, 6H, J=7), 1,2 (t, 3H, J= 7). Масс-спектр высокого разрешения, химическая ионизация, вычислено: 433,1603 (M + H), найдено: 433,1586.

Пример 101

9[2-Бromo-4-

(2-пропил)фенил]-2-метил-6-хлоропурин.

Часть А.

К 4,6-дигидрокси-2-метилпиримидину добавляют частями дымящую азотную кислоту (40 мл), при охлаждении колбы льдом. После того как добавление окончено, реакцию смесь перемешивают еще 60 мин при охлаждении льдом, а затем дополнительно 60 мин при комнатной температуре. Затем реакцию смесь выливают на лед (60 г) и дают льду расплавиться. Фильтрацией выделяют бледно-розовое твердое вещество и промывают водой (50 мл). Твердый продукт высушивают в вакууме в течение ночи и получают 22,6 г вещества.

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А, частями добавляют к POCl<sub>3</sub> (125 мл) в атмосфере азота. Добавляют постепенно N,N-диэтиланилин (25 мл) и реакцию смесь нагревают с обратным холодильником в течение 150 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакцию смесь выливают на лед (750 мг) и перемешивают 1 час. Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (4 x 400 мл), экстракты объединяют. Объединенные экстракты промывают соляным раствором (300 мл), и органический слой высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Высушенный органический слой фильтруют и концентрируют, выделяют рыжевато-коричневое твердое вещество (21,51 г).

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В (3,0 г), добавляют к уксусной кислоте (5,5 мл) и метанолу (25 мл). Этот раствор добавляют к порошку железа (3,0 г) и реакцию смесь перемешивают при температуре 60-65°C в течение 2 ч. Реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Из фильтрата выделяют коричневое твердое вещество, которое экстрагируют этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывают NaOH (1 N, 2x200 мл), водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органический слой высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют, после выделения получают 2,13 г янтарной жидкости, которая твердеет при охлаждении. Масс-спектр: (M + H)<sup>+</sup> 178.

Часть D. Смешивают продукт, получение которого описано в части С (2,0 г), 2-бromo-4-изопропиланилин (2,4 г) и диизопропилэтиламин (1,52 г), и реакцию смесь нагревают до 160°C в течение 25 минут. Реакцию смесь очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50:1, кремнезем), затем выделяют продукт, получают 1,45 г беловатого твердого вещества. Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 356.

Часть Е. Продукт, получение которого описано в части D (1,32 г), триэтилортоформат (10 мл) и уксусный ангидрид (10 мл) смешивают в атмосфере азота и нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 ч. Реакционная смесь переходит в маслоподобное состояние, после чего добавляют воду (50 мл). Водный слой подщелачивают (рН 8) твердым  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  (3x80 мл). Объединенные органические слои высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют, после выделения получают янтарное масло (1,63 г). После очистки флэшхроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50: 1, двуокись кремния) получают светло-янтарное стеклообразное вещество

9[2-бromo-4(2-пропил)фенил]-2-метил-6-хлорпурин (0,94 г), т. пл. 49-52°C. Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 367.

Пример 102

9[2-Бromo-4 (2-пропил) фенил]-2-метил-6-морфолинопурин.

9[2-Бromo-4(2-пропил)фенил]-2-метил-6-хлорпурин (1,3 г) и морфолин (10 мл) смешивают в атмосфере азота и нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе, остаток очищают флэшхроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50: 1, кремнезем), получают желтое твердое вещество (0,54 г). Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 416, 418.

Пример 103

9[2-Бromo-4 (2-пропил)фенил]-8-аза-2-метил-6-хлоропурин

Часть А. К  
4,6-дигидрокси-2-метилпиримидину добавляют частями дымящую азотную кислоту (40 мл), при охлаждении колбы льдом. После того как добавление закончено, реакционную смесь дополнительно перемешивают еще 60 мин, охлаждая льдом, и еще 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на лед (60 г), и дают льду расплавиться. Выделяют фильтрацией бледно-розовое твердое вещество, промывают холодной водой (50 мл). Полученное твердое вещество высушивают в вакууме в течение ночи и получают 22,6 г необходимого вещества.

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А, добавляют частями к  $\text{POCl}_3$  (125 мл) в атмосфере азота, затем добавляют частями N,N-диэтиланилин (25 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 150 мин, охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед (750 г) и перемешивают 1 час. Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (4x400 мл) и объединяют экстракты. Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором (300 мл), высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выделяют рыжевато-коричневое твердое вещество (21,51 г).

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В (6,5 г), добавляют к уксусной кислоте (11 мл) и метанолу (50 мл). Этот раствор добавляют к порошкообразному железу (6,0 г), перемешивают 2 часа при температуре 60-65°C, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют. Из фильтрата выделяют коричневое твердое

вещество, которое экстрагируют этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают NaOH (1 N, 2x100 мл), водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органический слой высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют, после выделения получают 4,75 г янтарной жидкости, которая затвердевает при хранении. Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 178.

Часть D. Смешивают продукт, получение которого описано в части С (4,75 г), и 2-бromo-4-изопропиланилин (5,71 г), нагревают реакционную смесь до температуры 140°C в течение 60 мин. Реакционную массу суспендируют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл), органический раствор промывают NaOH (1 N, 3x250 мл) и соляным раствором (250 мл). Органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , получают темную жидкость (9,28 г). Очищают эту жидкость флэшхроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50: 1, двуокись кремния), получают светло-красное твердое вещество. Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 356.

Часть Е. Продукт, получение которого описано в части D (2,0 г), добавляют к уксусной кислоте (50%, 20 мл) и затем по каплям добавляют нитрит натрия (0,407 г) в воде (2,0 мл). Через 4,25 часа реакционную смесь отфильтровывают, отделяют твердое вещество и очищают флэшхроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50: 1, двуокись кремния) и получают оранжевое масло 9[2-бromo-4(2-пропил)фенил]-8-аза-2-метил-6-хлоропурин (0,75 г). Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 368.

Пример 104

9[2-Бromo-4(2-пропил)фенил]-8-аза-2-метил-6-морфолинопурин.  
9[2-Бromo-4(2-пропил)фенил]-8-аза-2-метил-6-хлоропурин (1,34 г) и морфолин (10 мл) смешивают в атмосфере азота, промывают полученный раствор водой (2x100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, концентрируют на роторном испарителе, остаток очищают флэшхроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , двуокись кремния), получают твердое желтое вещество (0,62 г), т.пл. 145-148°C. Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup>: 417, 419.

Пример 105

2(N-2,4-Диметоксипиримидин-5-ил)-N-этил-амино)-4,6-диметилпиримидин.  
Часть А. 5-Нитроурацил (25 г) добавляют к  $\text{POCl}_3$  и N,N-диэтил-амину (32 мл), реакционную смесь нагревают с обратным холодильником при температуре образования флегмы в течение 70 мин в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают на лед (600 мг) и перемешивают, пока смесь не достигнет комнатной температуры. Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (4x300 мл). Экстракты объединяют, промывают соляным раствором (200 мл), высушивают над сульфатом натрия. Концентрируют органический слой и выделяют оранжево-красную жидкость (17,69 г).

Часть В. Продукт, получение которого описано в части А (17,69 г), в 60 мл метанола по каплям добавляют к раствору метоксида натрия (30 вес.%, 38 мл) при охлаждении колбы на бане со льдом. После

того как добавление закончено, реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем нагревают с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают на лед (500 г), образуется белый осадок (10,38 г), который собирают фильтрацией.

Часть С. Продукт, получение которого описано в части В (4,1 г), и Pd/C (10 вес. %, 0,15 г) добавляют к этанолу (70 мл), метанолу (10 мл) и воде (1 мл) в реакторе Парра. Реакционную смесь обрабатывают водородом до тех пор, пока по данным ТСХ не останется исходного продукта. Реакционную массу фильтруют через Celite, из фильтрата выделяют рыжевато-коричневое твердое вещество (3,32 г).

Часть D. Продукт, получение которого описано в части С (1,086 г), и 2-хлоро-4,6-диметилпиримидин (1,0 г) растворяют в ТГФ (50 мл) в атмосфере азота. Добавляют частями гидрид натрия (0,33 г, 60 вес. %, дисперсия в масле). После добавления реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5,5 ч, охлаждают до комнатной температуры и отделяют твердый продукт фильтрацией. Фильтрат концентрируют и очищают флэшхроматографией (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90:10, двуокись кремния), получают твердое вещество (0,52 г). Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 262.

Часть E. Продукт, получение которого описано в части D (2,0 г), и йодоэтан (1,49 г) растворяют в диметилформамиде (20 мл) в атмосфере азота.

Частями добавляют гидрид натрия (0,383 г, 60 вес. %, дисперсия в масле). После добавления продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляют воду (200 мл), смесь экстрагируют этилацетатом (3x300 мл). Объединенные экстракты промывают водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл), высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выделяют янтарную жидкость 2-(N-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-N-этиламино)-4,6-диметилпиримидин (2,68 г). Масс-спектр (M + H)<sup>+</sup> 290.

Многие соединения, описанные выше, могут быть переведены в их соли добавлением соответствующей кислоты в раствор соединения в органическом растворителе. Описанные выше соли не ограничивают объем изобретения и приведены только в качестве иллюстрации общей схемы синтеза. Физические свойства некоторых соединений, которые могут быть синтезированы с использованием описанных выше методов, представлены в таблицах 1 - 21. Колонка в таблицах, озаглавленная "пример N ...", относится к синтезам, описанным в приведенных выше примерах 1 - 105. Обозначения "МС" и "МСВР" относятся к обычной масс-спектропии и масс-спектропии высокого разрешения соответственно.

Практическая применимость  
Исследование взаимодействия с рецепторами in vitro

Приготовление образцов. Крыс-самцов линии Sprague Dawley (180-200 г) умерщвляют обезглавливанием, вскрывают мозг при охлаждении льдом, замораживают

целиком в жидком азоте и до исследования хранят при температуре 70 °С. В день исследования замороженные ткани взвешивают и гомогенизируют в 20 объемах охлажденного льдом буфера, содержащего 50 миллимоль Tris, 10 миллимоль MgCl<sub>2</sub>, 2 миллимоль EGTA, pH 7,0 при 22°C, используя PoCytron (Brinkmann Instruments, Westbury, NY, setting 6) в течение 20 с. Гомогенный продукт центрифугируют при 48000g в течение 10 минут при 4°C. Отделяют супернатант, и остаток повторно гомогенизируют в таком же объеме буфера, затем центрифугируют при 48000g в течение 10 мин при 4°C. Полученный после центрифугирования слускок еще раз суспендируют в указанном выше буфере до окончательной концентрации 20-40 мг исходного сырого продукта/мл и используют в описанных ниже исследованиях. Определение белка проводили по методу Лоури (Zowry et al. , J. Biol. Chem 193: 265 (1951)), используя в качестве стандарта бычий сывороточный альбумин.

Связывание АКТГ (CRF)-рецепторами.

Исследование связывания рецепторами проводились в основном по методике, описанной E.B. De Souza, J.Neurosci, 7:88 (1987).

Анализ кривых насыщения.

При исследовании насыщения 100 мкл <sup>125</sup>I-овечьего CRF (конечная концентрация 50 пМ - 10 нМ), 10 мкл буферной пробы (содержащей или не содержащей г/н CRF с окончательной концентрацией 1 мМ) для определения неспецифического связывания и 10 мкл мембранной суспензии (как описано выше) добавляют последовательно в 1,5 мл полипропиленовую пробирку для микроцентрифугирования до окончательного объема 300 мкл. Все образцы доводят до равновесия в течение 2 часов при 22°C, как описано E.B.De Souza, J.Neurosci, 7:88 (1987). Реакцию завершают центрифугированием образцов на микроцентрифуге Бекмана в течение 5 мин при 12000g. Отбирают аликвоту супернатанта для определения "свободной" концентрации радиоактивного лиганда. Удаляют оставшийся супернатант и осадок в пробирке аккуратно промывают охлажденным на льду PBS, содержащим дополнительно 0,01% Triton X-100, еще раз центрифугируют и измеряют "связанную" концентрацию радиоактивного лиганда. Данные, полученные при исследовании насыщения, анализируют с использованием программы построения нелинейных зависимостей методом наименьших квадратов LIGAND (P.J. Munson and D. Rodbavd, Anal Biochem. , 107:220 (1980)). Эта программа имеет очевидные преимущества для обработки экспериментальных данных по сравнению с непреобразованной координатной системой, где предполагают наиболее вероятным нормальное распределение и нет корреляции с независимой переменной. Программа LIGAND не предполагает, что неспецифическое связывание будет произвольно определяться исследователем, поскольку она определяет независимую переменную из всего комплекса данных. Значения констант сродства (K<sub>D</sub>) и плотности

рецепторов ( $B_{\max}$ ) также определяют статистически в соответствии с тем, насколько они "подходят" к экспериментальным данным. Эта программа является довольно гибкой и дает возможность одновременно анализировать различные кривые, что увеличивает надежность анализа и, следовательно, позволяет получать верные значения оцениваемых величин из данных экспериментов по насыщению.

Анализ кривых конкурентного связывания. При исследованиях конкурентного связывания 100 мкл [ $^{125}$ I]-овечьего CRF ( $^{125}$ I) о CRF, конечная концентрация 200-300 пМ) инкубируют с 100 мкл буфера (в присутствии различного количества конкурирующих лигандов, обычно от 1 пМ до 10 пМ) и 100 мкл мембранной суспензии, полученной как описано выше, при общем объеме реакционной смеси 300 мкл. Реакцию начинают с добавления мембранного гомогената, выдерживают до установления равновесия 2 ч при 22 °C и заканчивают центрифугированием (12000g) в микроцентрифуге Бекмана, для того чтобы отделить свободный радиоактивный лиганд от связанного. Полученный после центрифугирования осадок дважды промывают с поверхности центрифугированием с 1 мл охлажденного льдом фосфатным буфером и 0,01% Triton X-100, отделяют супернатант и оставшийся осадок исследуют на радиоактивность с примерно 80% эффективностью.

Уровень неспецифического связывания определяют в присутствии 1 мМ не меченного изотопом r/h CRF (CRF крыс / CRF человека). Данные кривых конкурентного связывания анализируют по программе LIGAND. Для каждой кривой конкурентного связывания определяют сродство лиганда с радиоактивной меткой к CRF рецептору ([ $^{125}$ I] CRF) вне зависимости от экспериментов по построению кривых насыщения, и эти значения используют при анализе констант кажущегося ингибирования ( $K_i$ ) для исследуемых пептидов. Как правило, при анализе данных используют модели, предполагающие один или два участка связывания, выбирая ту модель, которая дает лучшее совпадение с экспериментальной кривой, для того, чтобы точнее определить величину  $K_i$ . Статистический анализ с использованием программы LIGAND дает возможность выбрать наиболее подходящую модель, а именно модель, предполагающую наличие одного участка связывания, или модель, предполагающую наличие двух участков связывания. Для обоих пептидов (а-спиральный CRF<sub>9-41</sub> и d-PheCRF<sub>12-41</sub>) так же, как и для всех соединений настоящего изобретения, полученные данные более соответствуют модели, предполагающей наличие одного участка связывания; модель, предполагающая наличие двух участков связывания, либо невозможна, либо не соответствует полученным экспериментальным точкам.

Результаты изучения соединений настоящего изобретения *in vitro* приведены в таблице 22. Для значительного количества соединений настоящего изобретения, как индивидуальных, так и в форме свободного основания или соли, при изучении связывания

были обнаружены близкие величины ингибирования.

Соединение рассматривается как активное, если величина  $K_i$  менее чем примерно 10000 нМ для ингибирования CRF. В таблице 22 приведены значения  $K_i$ , определенные в описанных выше условиях. Приняты следующие обозначения для величины  $K_i$ : +++ = < 500 нМ; ++ = 501-2000 нМ; + = 2001-10000 нМ.

Ингибирование CRF-стимулированной активности аденилат-циклазы

Ингибирование CRF-стимулированной активности аденилат-циклазы проводили, как описано в: G. Battaglia et al., Synapse 1:572 (1987). Образцы выдерживали в течение 10 мин при 37 °C в 200 мл буфера, содержащего 100 мМ Tris-HCl (pH 7,4 при 37 °C), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,4 мМ EGTA, 0,1% BSA, 1 мМ изобутилметилксантина (IBMX), 250 ед/мл фосфокреатин-киназы, 5 мМ креатинфосфата, 100 мМ гуанозин-5'-трифосфата, 100 нМ oCRF, пептида-антагониста (концентрация  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  М) и 0,8 мг образца исходной сырой ткани (примерно 40-60 мг белка). Реакцию инициировали добавлением 1 мМ АРТ [ $^{32}$ P] АТФ (примерно, 2-4 мКюри на пробирку) и заканчивали добавлением 100 мл 50 мМ Tris-HCl, 45 мМ АТФ и 2% натрия додецилсульфата. Для того чтобы измерить регенерацию сАМР в каждую пробирку добавляли 1 мкл [ $^3$ H] сАМР (примерно 40000 dpm). Разделение [ $^{32}$ P] сАМР и [ $^{32}$ P] сАТФ проводили последовательным элюированием на колонке Dowex и алюминиевой колонке. Разделение более 80%.

Обнаружено, что соединения настоящего изобретения активны в таких условиях.  $IC_{50}$  < 10000 наномоль.

Исследование активности соединений *in vivo*

Активность соединений настоящего изобретения *in vivo* может быть изучена с использованием известных специалистам биологических тестов. Модели, которые могут быть использованы для проверки соединений настоящего изобретения, приведены в: C. W. Berridge, A.J. Duhn. Brain Research Reviews 15:71 (1990), the Acoustic Startle Assay, the Stair Climbing Test, the Chronic Administration Assay.

Соединения могут быть изучены на грызунах или мелких млекопитающих, однако приведенные здесь примеры не ограничивают объем изобретения.

Результаты указанных выше тестов свидетельствуют о том, что соединения настоящего изобретения могут найти применение для лечения расстройств, связанных с отклонением от нормального содержания релизинг-фактора кортикотропина у пациентов, страдающих депрессией, эмоциональными расстройствами и/или синдромом тревоги. Приведенные выше тесты иллюстрируют возможность использования соединений настоящего изобретения для лечения маточной контрактуры.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены для лечения вышеуказанных нарушений с помощью средств, обеспечивающих контакт активного

агента с участком действия активного агента в организме млекопитающего. Соединения могут быть введены любыми известными способами, применяющимися для введения фармацевтических или индивидуальных терапевтических препаратов, или в сочетании с терапевтическими препаратами. Соединения могут быть введены одни, но обычно вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным с использованием известных правил и общепринятой фармацевтической практики.

Доза, используемая для введения, может широко варьироваться в зависимости от назначения и ряда известных факторов, таких как фармакодинамические свойства конкретного препарата, метод и способ введения, возраст пациента, природа и степень выраженности симптомов, вид сопутствующего лечения, частота проведения курсов лечения, требуемый эффект. При использовании для лечения вышеуказанных заболеваний соединения могут вводиться орально с дневной дозой активного начала от 0,002 до 200 мг/кг веса. Обычно для достижения необходимого фармацевтического результата используют дозу величиной в 0,01-10 мг/кг, разделенную на 1-4 приема в день, или поддерживающие дозы.

Дозированные формы (композиции), пригодные для введения, содержат от 1 мг до примерно 100 мг активного ингредиента на единицу. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве от 0,5 до 95% по весу от суммарного веса композиции.

Активный ингредиент может вводиться орально в виде твердых дозированных форм, таких как капсулы, таблетки или порошки или в жидкой форме, например в виде эликсиров, сиропов и/или суспензий. Соединения настоящего изобретения могут также вводиться перорально в виде стерильных жидких препаратов.

Для введения активного ингредиента могут использоваться желатиновые капсулы и подходящие носители, такие как лактоза, крахмал, стеарат магния, стерически разветвленные кислоты, производные целлюлозы и др. Аналогичные разбавители могут быть использованы для изготовления прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены с пролонгированным действием. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы замаскировать какой-либо неприятный привкус или защитить активный ингредиент от атмосферных воздействий или деструктивных воздействий в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие формы для орального введения могут содержать красители или ароматизаторы для придания привлекательности.

В качестве носителей для парентерального введения могут быть использованы вода, фармацевтически приемлемые масла, физиологический раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и родственных сахаров и гликолей, таких как пропиленгликоль или этиленгликоль. Растворы для парентерального введения могут содержать водорастворимые соли активного ингредиента, подходящие

стабилизаторы и, если необходимо, буферные вещества. В качестве стабилизирующих агентов могут быть использованы антиокислители, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия, аскорбиновая кислота или их смеси. Также можно использовать лимонную кислоту или ее соли, ЭДТА. В дополнение, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалконий хлорид, метил или пропилпарабен, хлоробутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, известном руководстве в этой области.

Подходящими дозирующими формами для введения соединений могут быть следующие:

Капсулы

Были приготовлены лекарственные препараты в виде множества капсул путем наполнения твердых желатиновых капсул, состоящих из двух частей, 100 мг порошкообразного активного ингредиента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы

Готовят смесь, содержащую активный ингредиент в легкоусваиваемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло и вводят в желатин для получения мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного ингредиента. Капсулы промывают и высушивают.

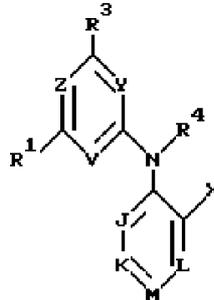
Таблетки

Был приготовлен ряд таблеток по общепринятым методикам таким образом, что единичная дозировка включала 100 мг активного ингредиента, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Для снижения прилипаемости может быть нанесено подходящее покрытие.

Соединения настоящего изобретения могут быть также использованы как реагенты или стандарты при проведении биохимических исследований неврологических функций, дисфункций и заболеваний.

**Формула изобретения:**

1. 1-N-Алкил-N-арилпиримидинамины общей формулы I



в которой J представляет собой CX<sup>1</sup>, где X<sup>1</sup> - H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, СНО, -ОН или ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

K и L являются N или CX<sup>1</sup>, где X<sup>1</sup> - H, галоген или ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

M является CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, -ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, необязательно замещенный 1 - 3 галогенами, CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -C(=

O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил),

CN, n = 0 - 2, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил-OR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> -  
H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, где R<sup>14</sup> и  
R<sup>15</sup> каждый - H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, или  
-C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, где R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> каждый -  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

V - N;

Y - N, CH, CCN или CR<sup>29</sup>, где R<sup>29</sup> вместе  
с R<sup>4</sup> образует 5-членное кольцо и является  
-C(R<sup>30</sup>)= или -N=, где R<sup>30</sup> - H или CN;

Z - N, CH или CCH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> вместе с R<sup>29</sup> образуют 5-членное  
кольцо и является -CH= или -N= или  
представляет собой группу, выбранную из  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, пропаргила,  
аллила, -CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, и n = 1 - 3;

X - галоген, галогенметил, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
CN или S(O)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, где n = 0, 1 или 2;

R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, галоген;

R<sup>3</sup> - галоген, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-галоалкил, CHO,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, необязательно замещенный CN,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, OH; или  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил; S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, где R<sup>8</sup> является  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, необязательно  
замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; морфолинил;  
тиенил; пирролинил; пиколил; имидазолинил;  
фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом или  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; OR<sup>8</sup>; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -C(=O)R<sup>9</sup>;  
-C(O)R<sup>25</sup>; C(OH)R<sup>25</sup>R<sup>25a</sup>; -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>; (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>R<sup>25</sup>; (CHR<sup>16</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

-CH(CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>16</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, или  
-C(CN)(R<sup>25</sup>)(R<sup>16</sup>), где R<sup>16</sup> - H; R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> каждый  
независимо представляет водород, при этом  
по крайней мере один из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> отличается  
от H, когда R<sup>29</sup> и R<sup>4</sup> вместе означают -CH=  
или -N=, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>13</sup>;  
-(CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, где R<sup>8</sup> - H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или  
(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>, где R<sup>25</sup> - фенил, имидазолил,  
фурил; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе означают  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>A(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>; R<sup>8</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

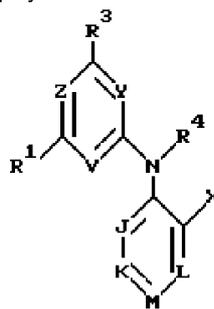
пиримидинил; пиридил; фурил; фенил,  
необязательно замещенный 1 - 3 CH<sub>3</sub> или  
OCH<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-арил или (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-гетероарил с  
арилом или гетероарилом, необязательно  
замещенным CH<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>22</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>;  
R<sup>9</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси; R<sup>13</sup> - CN,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или OR<sup>19</sup>, где R<sup>19</sup> -  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; R<sup>16</sup> - H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; R<sup>22</sup> -  
C(O)R<sup>25</sup>, SR<sup>24</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> или OR<sup>24</sup>,  
где каждый из R<sup>23</sup> и R<sup>24</sup> - H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;  
R<sup>31</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; R<sup>25</sup> - морфолинил;

тетрагидрофурил; тетрагидрохинолинил;  
фенил, необязательно замещенный  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом или алкокси; индолил;  
пиридил; пирозолил; фурил; пиримидил;  
пирозинил; пиперидинил; пирролидинил,  
необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом,  
или пиперазинил, необязательно замещенный  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом; R<sup>25a</sup> - H или R<sup>25</sup>; A  
представляет собой O; NC(=O)R<sup>17</sup> с R<sup>17</sup>,  
являющимся H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом; S(O)<sub>n</sub>;

C(H) (OR<sup>20</sup>) с R<sup>20</sup>, являющимся H; CH<sub>2</sub> или  
NR<sup>25</sup>; k = 1 - 4; t = 1 - 3; каждый p и n =  
0 - 2; каждый q и r = 1 или 2,

или их фармацевтически приемлемые  
соли.

2. N-Алкил-N-арилпиримидинамины общей  
формулы I



где Y - CH, CCN или N;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Z, V, J, K, L, M имеют  
значения, указанные в п. 1 формулы,

или их фармацевтически приемлемые  
соли.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем,  
что R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, фенил, галоген,  
C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-галоалкил, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>8</sup>, C(=O)R<sup>9</sup>,  
C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>8</sup>, NR<sup>10</sup>CH(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,  
-(CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, -C(OH)(R<sup>25</sup>)(R<sup>25a</sup>),  
-C(CN)(R<sup>25</sup>)(R<sup>16</sup>) при условии, что если  
R<sup>25</sup> не обозначает NH-содержащее кольцо,  
-C(=O)R<sup>25</sup>, -CH(CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>,

NR<sup>10</sup>C(=O)CH(R<sup>11</sup>)R<sup>10</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,

замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, фенил, замещенный  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фенил, замещенный  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, имидазолинил, 2-тиенил,

3-тиенил, морфолинил, пирролинил, J, K, L  
независимо выбирают в каждом случае из  
CX<sup>1</sup>; M - CR<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>30</sup> независимо  
выбирают в каждом случае из ряда,

включающего водород или циано или R<sup>1</sup> -  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; X - галоген, арил, S(O)<sub>2</sub> -  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галогенметил, ОС<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; R<sup>4</sup> имеет указанные в п.2  
значения; X<sub>1</sub> - водород, галоген,

-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; R<sup>5</sup> - гало,  
-C(=NOR<sup>16</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси,

необязательно замещенный 1 - 3 галогенами,  
S(O)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, n = 0 - 2, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил,  
циано, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил-OR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> - H или  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; R<sup>6</sup> и

R<sup>7</sup> независимо выбирают в каждом случае из  
группы, включающей водород,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup> или R<sup>6</sup>,  
R<sup>7</sup> вместе образуют группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>A(CH<sub>2</sub>);

R<sup>8</sup> независимо выбирают в каждом случае из  
ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил,  
пиримидинил, пиридил, фурил, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>22</sup>,

фенил, необязательно замещенный 1 - 3  
CH<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>16</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-гетероарил или  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-арил, где гетероарил или арил каждый

может быть замещен CH<sub>3</sub>; R<sup>13</sup> необязательно  
выбирают в каждом случае из ряда,

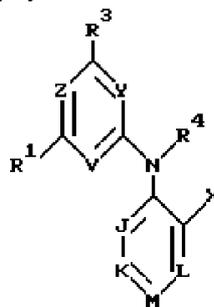
включающего  $OR^{19}$  и  $C_3-C_6$ -циклоалкил;  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_6$ -алкил;  $R^{17}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_4$ -алкил;  $R^{19}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_6$ -алкил;  $R^{22}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $OR^{24}$ ,  $SR^{24}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $-S(O)_nR^{31}$  и  $C(=O)R^{25}$ ;  $R^{25}$ , который выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом или алкокси, пиразолил, фурил; пиразинил, морфолинил, пиперазинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом, пиперидинил, пиридил, пиримидил, пирролидинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом,  $R^{25a}$ , который независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом, пиразолил, фурил, пиразинил, пиперазинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом, пиперидинил, птеридинил, пуридил, пиранил, пиразолидинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом;  $t$  независимо выбирают в каждом случае из 1 - 3.

4. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что  $R^1$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_2$ -алкил,  $C_1-C_4$ -алкокси;  $R^3$  независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_1-C_2$ -галоалкил,  $NR^6R^7$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^9$ ,  $C(=O)NR^6R^7$ ,  $(CH_2)_kOR^8$ ,  $-C(CN)(R^{25})(R^{16})$ , при условии,

что если  $R^{25}$  не означает NH-содержащее кольцо,  $C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ,  $-C(=O)R^{25}$ ,  $CH(CO_2R^{16})_2$ , 2-тиенил, 3-тиенил, имидазолил, морфолинил, пирролинил,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  и  $R^{3a}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, метил;  $X - Cl, Br, I, OC_1-C_6$ -алкил;  $X^1 -$  водород,  $Cl, Br, I, OC_1-C_6$ -алкил;  $R^5 -$  гало,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_3$ -галоалкил,  $C_1-C_6$ -алкокси;  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_6$ -алкил,  $(CHR^{16})_pOR^8$ ,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $-(CH_2)_kR^{13}$  или  $R^6$  и  $R^7$ , взятые вместе, образуют группу  $-(CH_2)_qA(CH_2)_r$ ;  $A - O, S(O)_n, N(C(=O)R^{17}), C(H)(OR^{20}), NR^{25}$ ;  $R^8$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $-C_1-C_6$ -алкил,  $(CH_2)_tR^{22}$  и  $-(CH_2)_kR^{25}$ ;  $R^9 - C_1-C_4$ -алкил;  $R^{14}, R^{15}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_2$ -алкил;  $R^{16} -$  водород;  $R^{19} - C_1-C_3$ -алкил;  $R^{22}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $OR^{24}$ ,  $-C(=O)R^{25}$ ,  $R^{23}$  и  $R^{24}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород и  $C_1-C_2$ -алкил;  $R^{25}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом или алкокси, пиразолил, фурил, 4-пиразинил, индолил,

морфолинил, пиперазинил, необязательно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом, пиперидинил, пиридил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, 1-тетрагидрохинолинил;  $R^{25a}$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, фенил, возможно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом или алкокси, пиразолил, фуранил, 4-пиразинил, индолил, морфолинил, пиперазинил, возможно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, возможно замещенный  $C_1-C_4$ -алкилом, тетрагидрофуранил, 1-тетрагидрохинолинил;  $k = 1 - 3$ ;  $p = 0 - 2$ ;  $q = 1, 2$ ;  $r = 1 - 2$ .

5. N-Алкил-N-арилпиримидинамины общей формулы I"



где  $Y - CR^{29}$ , где  $R^{29}$  вместе с  $R^4$  образуют 5-членное кольцо и является  $-C(R^{30})=$  или  $-N=$ ;

$R^{30} -$  водород или  $CN$ ;

$R^1, R^3, Z, V, K, L, M, X$  имеют значения, указанные в п.1 формулы, или их фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что  $Z - CH$ ;  $R^1 - C_1-C_2$ -алкил;  $R^3 - C_1-C_4$ -алкил, фенил, галоген,  $NR^6R^7$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^9$ ,  $C(=O)NR^6R^7$ ,  $(CH_2)_kOR^8$ ,  $-C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ,  $-C(=O)R^{25}$ ,  $-CH(CO_2R^{16})_2$ , замещенный  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил, фенил-(замещенный  $C_1-C_4$ )-алкил, фенил-(замещенный  $C_1-C_4$ )-алкокси, замещенный  $C_3-C_6$ -циклоалкил;  $J, K, L$  независимо выбирают в каждом случае из  $CX^1$ ;  $M$  означает  $CR^5$ ;  $R^4$  образует вместе с  $R^{29}$  пятичленный цикл и представляет собой  $-CH=$ ;  $X - Br, I, S(O)_nC_1-C_4$ -алкил,  $OC_1-C_4$ -алкил;  $X^1 -$  водород,  $Br, I, OH$ ;  $R^5$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего галоген,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $NR^{14}R^{15}$ ,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $C(=O)C_1-C_4$ -алкил,  $C(=O)NR^8R^{15}$ ;  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-(CH_2)_kR^{13}$ ,  $-(C_1-C_4$ -алкил)фенил,  $-(C_1-C_4$ -алкил)-имидазолил или фурил или  $R^6$  и  $R^7$  вместе образуют группу  $-(CH_2)_qA(CH_2)_r$ ;  $A - O, NR^{25}$  или  $S(O)_n$ ;  $R^8$  независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего  $C_1-C_6$ -алкил,  $(CH_2)_tR^{22}$ , фенил, необязательно замещенный 1 - 3  $CH_3, OCH_3, -(CH_2)_kR^{25}$  и  $(CH_2)$ -гетероарил или  $(CH_2)_t$ -фенил, каждый из которых может быть возможно замещен  $CH_3$ -группой;

R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил; R<sup>16</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил; R<sup>17</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил; R<sup>22</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего OR<sup>24</sup>, SR<sup>24</sup>, NR<sup>23R<sup>24</sup></sup> и -C(=O)R<sup>25</sup>; R<sup>23</sup> и R<sup>24</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил; R<sup>25</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего фенил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом или алкокси, пиразолил, 4-пиразинил, морфолинил, пиперазинил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразолидинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил; R<sup>25a</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей H и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; R<sup>29</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют 5-членный цикл и означают C(R<sup>30</sup>)=; R<sup>30</sup> - водород, циано; k = 1 - 3; p = 0 - 2; q и r = 2; t = 1 - 2.

7. Соединение по п.5, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> - метил; R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил, NR<sup>6R<sup>7</sup></sup>, OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил или фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом,

галоген или имидазолинил; X - Br, I, S(O)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, NR<sup>14R<sup>15</sup></sup>, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; X<sup>1</sup> - водород, Br, I, OH; R<sup>5</sup> - галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси или -NR<sup>14R<sup>15</sup></sup>; R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбирают в каждом случае из группы, включающей водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил; R<sup>8</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил или фенил, возможно замещенный 1 - 2 группами, выбранными из ряда, включающего CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>; R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо выбирают в каждом случае из ряда, включающего водород и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил; R<sup>30</sup> - водород или циано.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что представляет собой соединение, выбранное из группы

N-(2,4-диметоксифенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромифенил)-N-аллил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-метилфенил)-N-метил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4-дибромифенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-этилфенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-трет-бутилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-трет-бутилфенил)-N-метил-4,

6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-трифторметилфенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-трифторметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4,6-триметоксифенил)-N-метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4,6-триметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-аллил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-н-бутилфенил)-N-аллил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-н-бутилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-н-бутилфенил)-N-протил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-циклогексилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диэтил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-н-бутилфенил)-N-этил-4,6-диэтил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-(4-формилпиперазино)-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-аллил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-трифторметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-метоксиэтил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(2-тиофено)-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-цианометил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-циклопропилметил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-пропаргил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-тиоморфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-метоксиэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-метоксиэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-метоксиэтилфенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-метоксиэтилфенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилтио-4-метоксиметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-диметиламино-4-метоксиметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилтио-4-метоксиметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-диметиламино-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4-диметилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилтио-4-метилтиометилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,6-дибromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,6-дибromo-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

тил-4-метил-6-тиоморфолино-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4-дидодифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,4-дидодифенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-метил-6-(N-метил-2-гидроксиэтиламино)-2-пиримидинамин;  
 N-(2,6-диметокси-4-метилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 4,6-диметил-2-(N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этиламино)пиримидин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-2,4-диметокси-6-пиримидинамин;  
 2,6-диметил-4-(N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)амино)пиридин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-6-метил-4-(4-морфолинилкарбонил)-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-6-метил-4-(морфолинилметил)-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-6-метил-4-(1-пиперидинилкарбонил)-2-пиримидинамин;  
 метил-2-((2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)этиламино)-6-метил-4-пиримидинкарбоксилат;  
 2-((2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)этиламино)-N-циклогексил-6-метил-4-пиримидинкарбоксамид;  
 N-(2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-6-метил-4-(4-метил-1-пиперазинилкарбонил)-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(4-морфолинил)-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-этил-N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-4-метил-6-(4-тиоморфолинил)-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-этил-N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-4-метил-6-(1-пиперидинил)-1,3,5-триазин-2-амин;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-3-циано-4-фенил-6-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4-фенил-6-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-N,  
 N-диэтиламино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-имидазолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4,6-диметоксифенил]-N-этил-4-морфолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-

N,  
 N-диметиламино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2,4,6-триметоксифенил)-N-этил-4-морфолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-N,  
 N-диметиламино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-тиазолидино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-бензилокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-фенилокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-[4-(этилпиперизиноат)]-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-[4-(пиперизиновая кислота)]-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[3-(малон-2-ил-диэтиловый эфир)]-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4-(1-циано-1-фенилметил)-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-1-метилэтил-4-морфолино-6-метил-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-йодо-4-диметилгидроксиметилфенил)-N-этил-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(тиометил)-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(метилсульфинил)-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-(метилсульфонил)-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-метил-6-бензилокси-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-(2-йодо-4-диметилгидроксиметил)-N-этил-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-амин;  
 N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-аллил-4-морфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-хлоро-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(S)-(N-метил-2'-пирролидинометокси)-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2,6-дибромо-4-(1-метилэтил)фенил]-4-тиоморфолино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилсульфинил-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-йодо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-тиазолидино-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-йодо-4-метоксиметилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4,6-диметил-2-пиримидинамино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-(1-метилэтил)-1,5-бензотиазепин;  
 N-[2-метилсульфонил-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;

N-[2-этилтио-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-этилтио-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилтио-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-метилсульфонил-4-метоксииминоэтилфенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-бромо-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-этил-2-метилтиофенил)-N-(1-метилэтил)-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-этил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-метилтио-4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-карбозокси-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-метокси-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-циано-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-ацетил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(4-пропионил-2-метилтиофенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[4-(1-метоксиэтил)-2-метилтиофенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[4-(N-метиламино)-2-метилтиофенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[4-(N,N-диметиламино)-2-метилтиофенил]-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-формил-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-гидрокси-этоксиметил-6-метил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-6-гидрокси-4-метоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(3-бромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,3-дибромо-4,6-диметоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2,6-дибромо-4-(этоксифенил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-3-циано-6-метил-4-фенил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-6-метил-4-фенил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-3-циано-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4,6-диметоксифенил)-4,6-диметил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-6-хлоро-3-циано-4-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-6-хлоро-4-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4-хлоро-3-циано-6-метил-7-азаиндол;  
 1-(2-бромо-4-изопропилфенил)-4-хлоро-6-метил-7-азаиндол;  
 N-(2-бромо-6-метоксипиридин-3-ил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(3-бромо-5-метилпиридин-2-ил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-этил-4,6-диметил-2-пиримидинамин;  
 N-(2-бромо-6-метоксипиридин-3-ил)-N-этил-4-метил-6-(4-морфолинил)-1,3,5-триазин-2-ам

ин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[N-(2-фурилметил-N-метиламино)карбонил-6-метилпиримидинамин];  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[(4,4-этилендиоксиперидино)карбонил]-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(4-оксоперидино)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(4-оксоперидино)метил-6-метилпиримидинамин гидроксид;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(имидазол-1-ил)метил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[3-(метоксифенил)метоксиметил]-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(2-тиазолил)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(2-имидазол)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(5-индолилкарбонил)-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(4-фторофенил)карбонил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-карбокси-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-ацетил-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(гидрокси-3-пиридилметил)-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[4-(метоксифенил)-3-пиридилгидроксиметил]-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(3-пиразолил)-6-метилпиримидинамин гидроксид;  
 N-[2-бромо-4-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-(1-аминоэтил)-6-метилпиримидинамин;  
 N-[2-(бромо-4-(1-метилэтил)фенил)-N-этил-4-[2-(4-тетразолил)-1-метилэтил]-6-метилпиримидинамин];  
 2-(N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]амино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин;  
 2-(N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-N-этиламино)-4-карбометокси-6-метилпиримидин;  
 2-(N-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-N-этиламино)-6-метилпиримидин-4-морфолинокарбонил;  
 9-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-2-метил-6-морфолинопурин;  
 9-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-2-метил-6-морфолино-8-азапурин;  
 1-[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-6-метил-4-морфолино-5,7-диазаиндол;  
 2-N[2-бромо-4-(2-пропил)фенил]-N-этиламино-4-(морфолинометил)-6-метилпиримидин.  
 9. Способ лечения заболеваний, обусловленных активностью CRF-рецепторов при аффективных расстройствах, состояний тревоги, депрессии, посттравматических стрессовых состояний, нарушении аппетита, параличах, синдроме повышенной чувствительности кишечника, иммунных расстройств, болезни Альцгеймера,

желудочно-кишечных расстройств, анорексии, лекарственной и алкогольной абстиненции, привыкании к чрезмерному употреблению лекарственных средств, воспалительных процессах и проблемах фертильности у млекопитающих путем введения активных соединений, отличающийся тем, что в качестве активных соединений млекопитающим вводят терапевтически эффективное количество соединений по пп.1 - 8.

10. Фармацевтическая композиция, проявляющая активность на CRF-рецепторах,

включающая активное соединение и носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного соединения она содержит соединение по пп.1 - 8 в эффективном количестве.

- 5 Приоритет по пунктам и признакам:  
 12.10.93 по п.1: Y - N, -CH-, CCN-; п.2: R<sup>4</sup> представляет собой группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, пропаргила, аллила, -CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила,  
 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R'<sub>2</sub>), где R' -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и n = 1 - 3.  
 26.08.94 по п.1: Y - CR<sup>29</sup>, где R<sup>29</sup> вместе с R<sup>4</sup> означает -CH= или -N=, и по п.3.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Схема 1

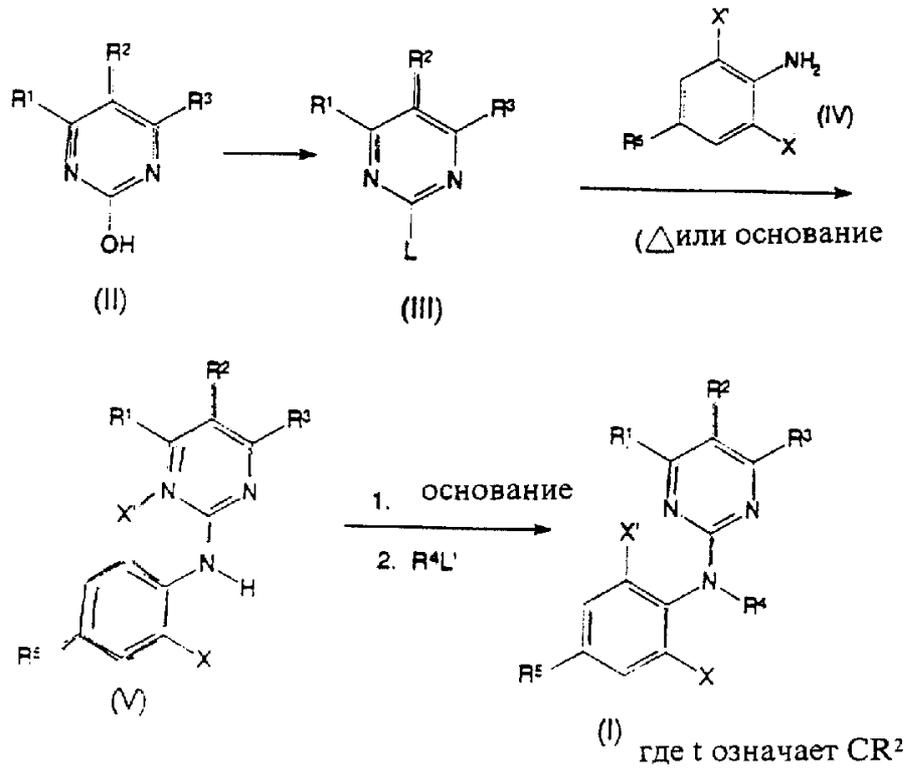
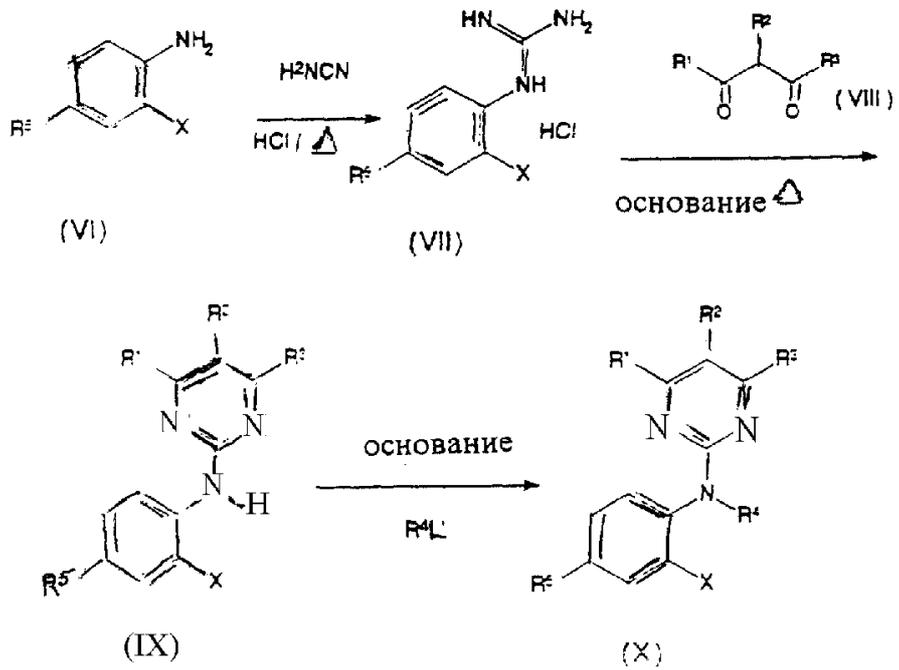


Схема 2



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Схема 3

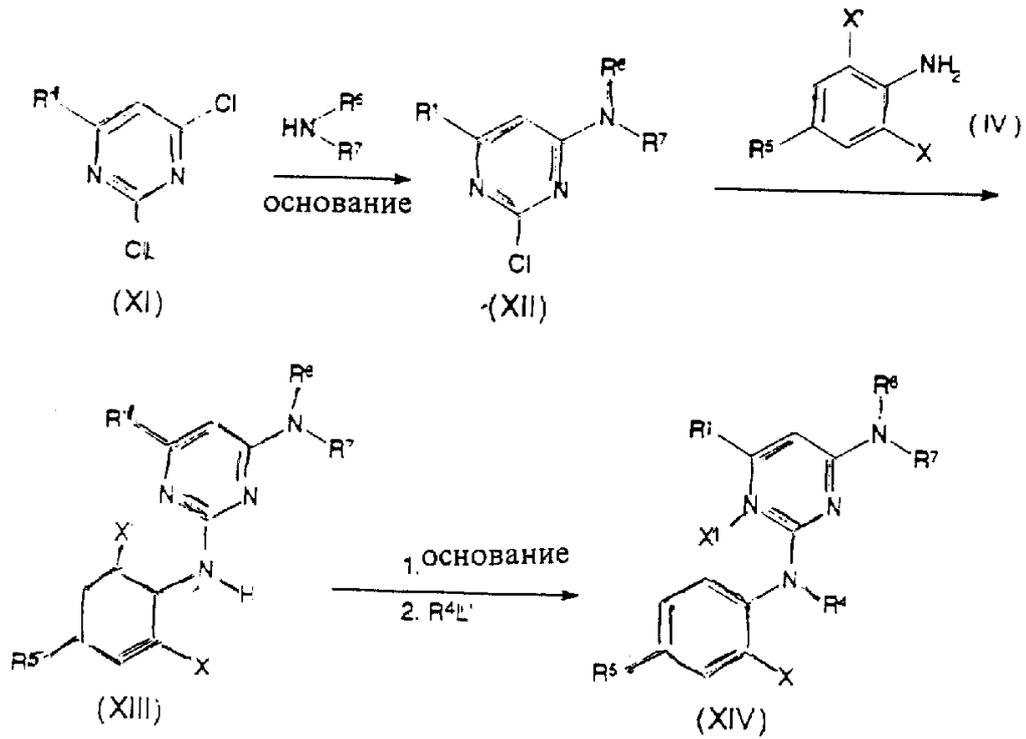
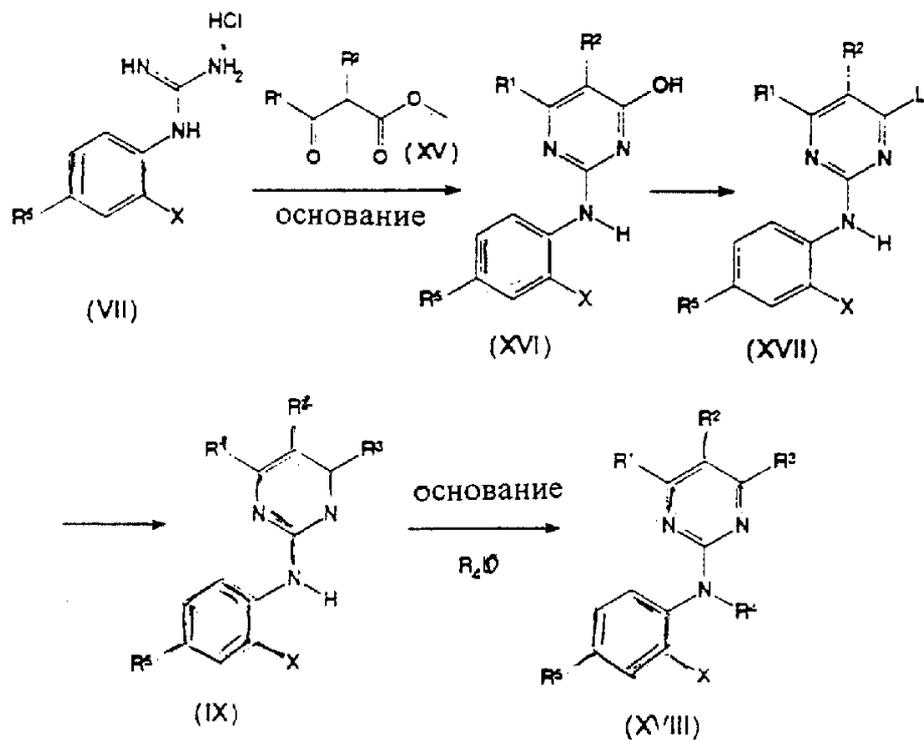


Схема 4



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Схема 5

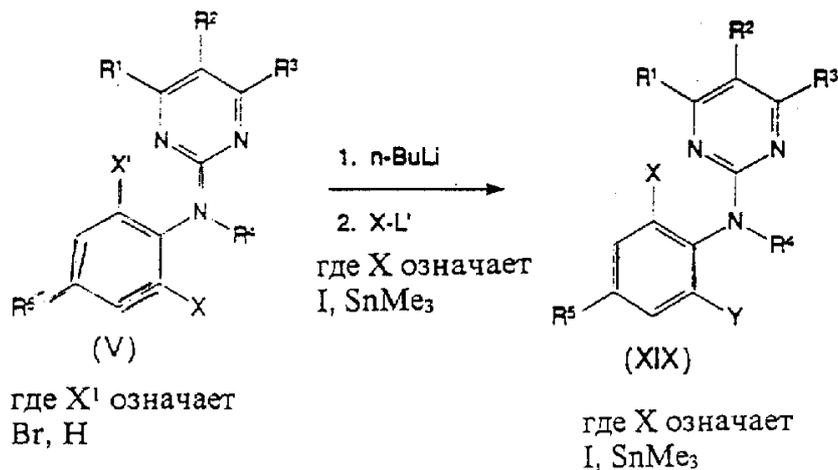
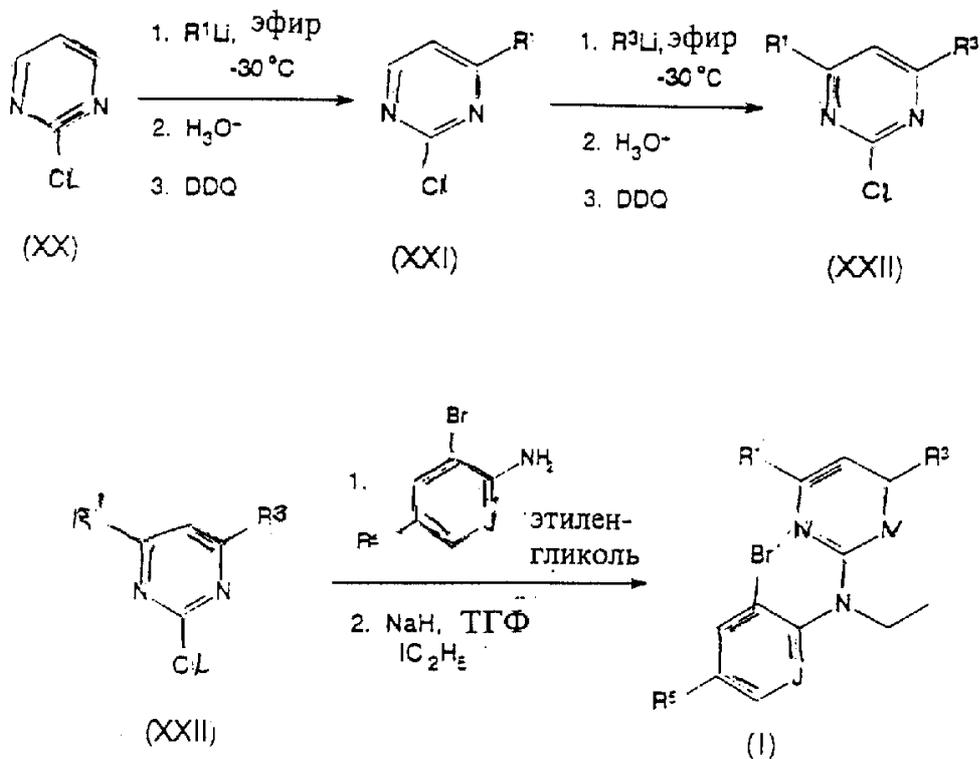


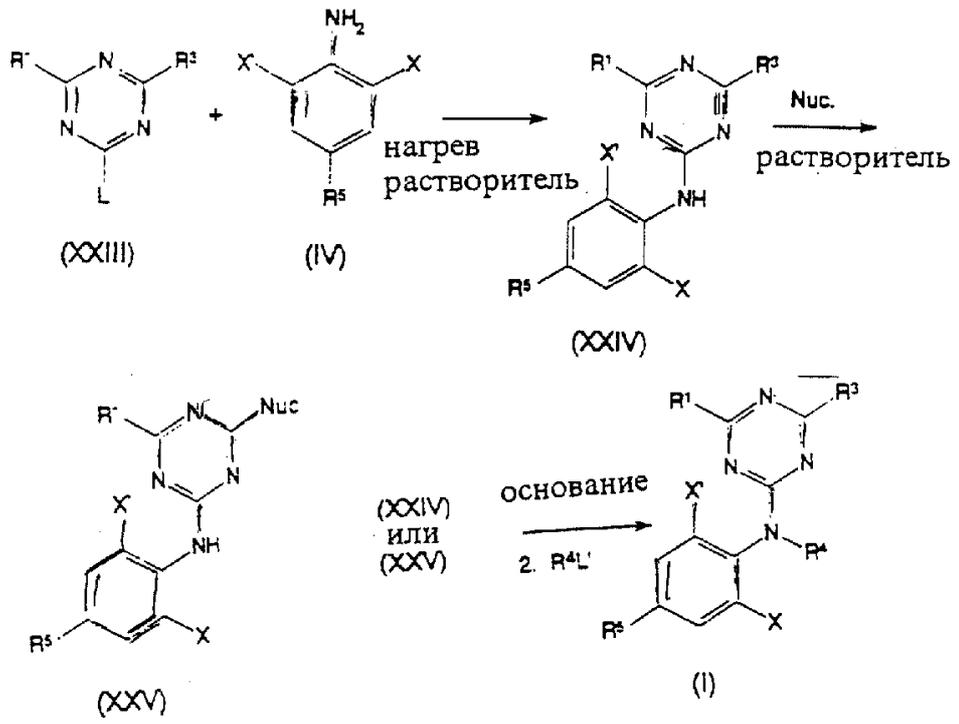
Схема 6



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

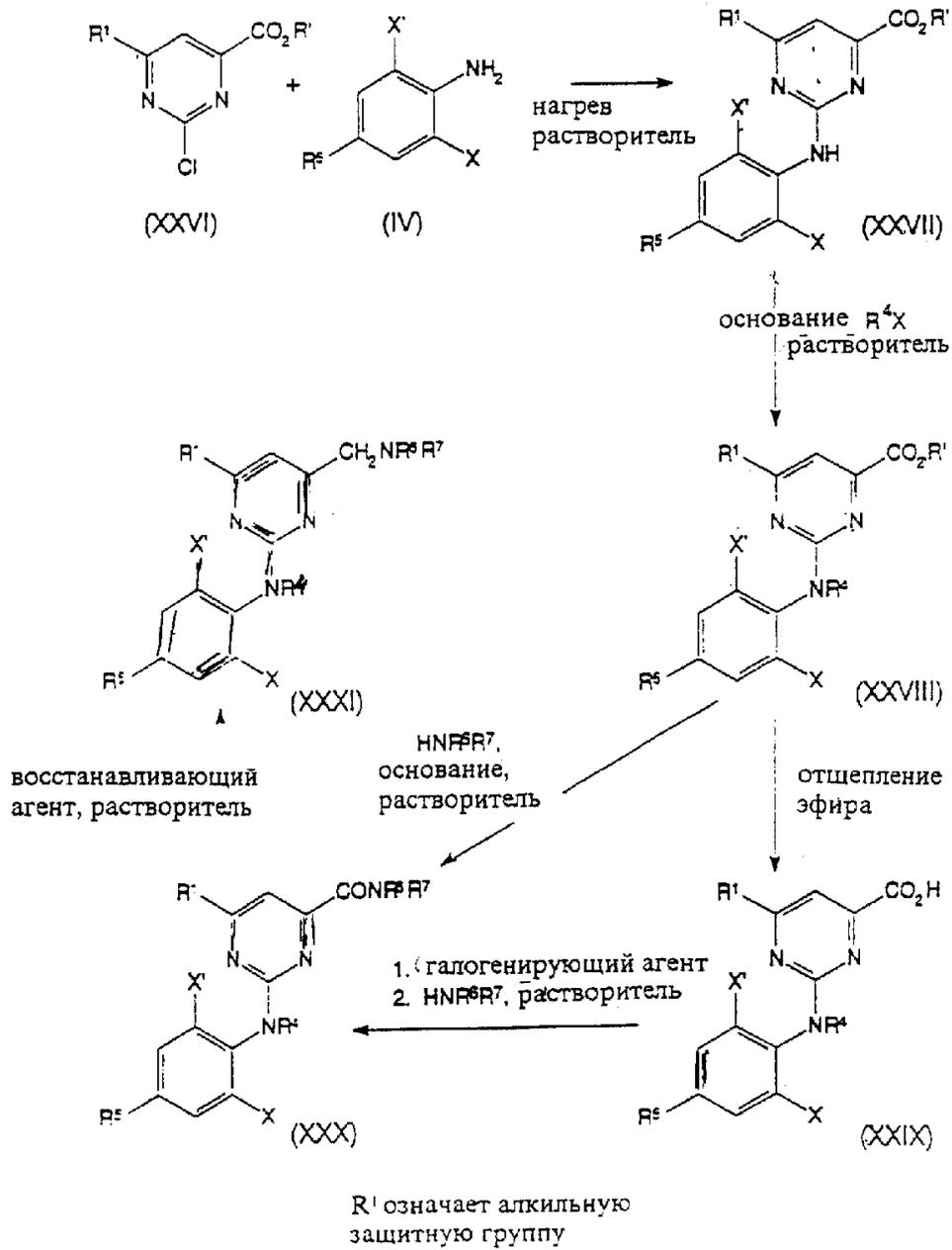
Схема 7



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

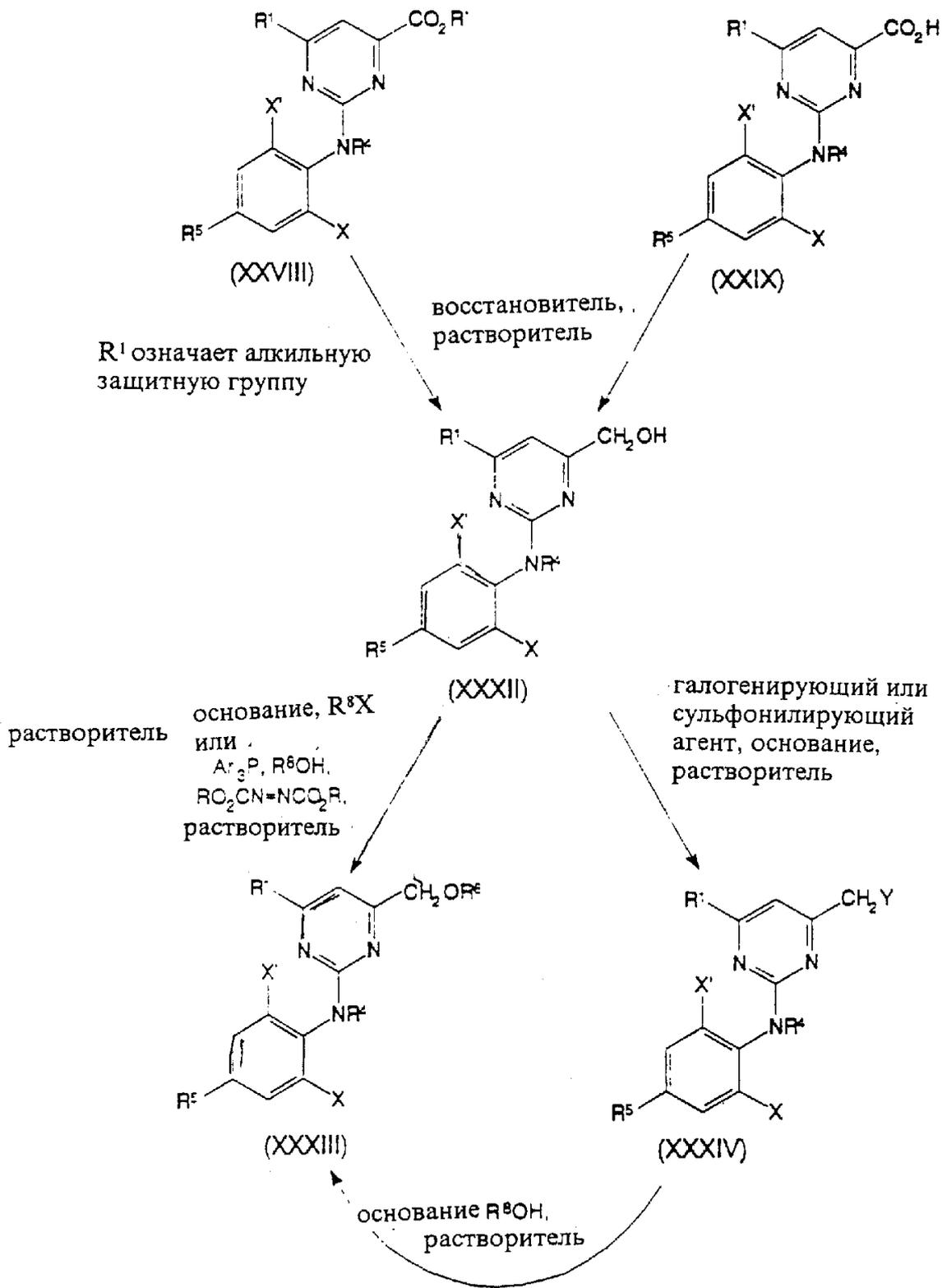
Схема 8



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

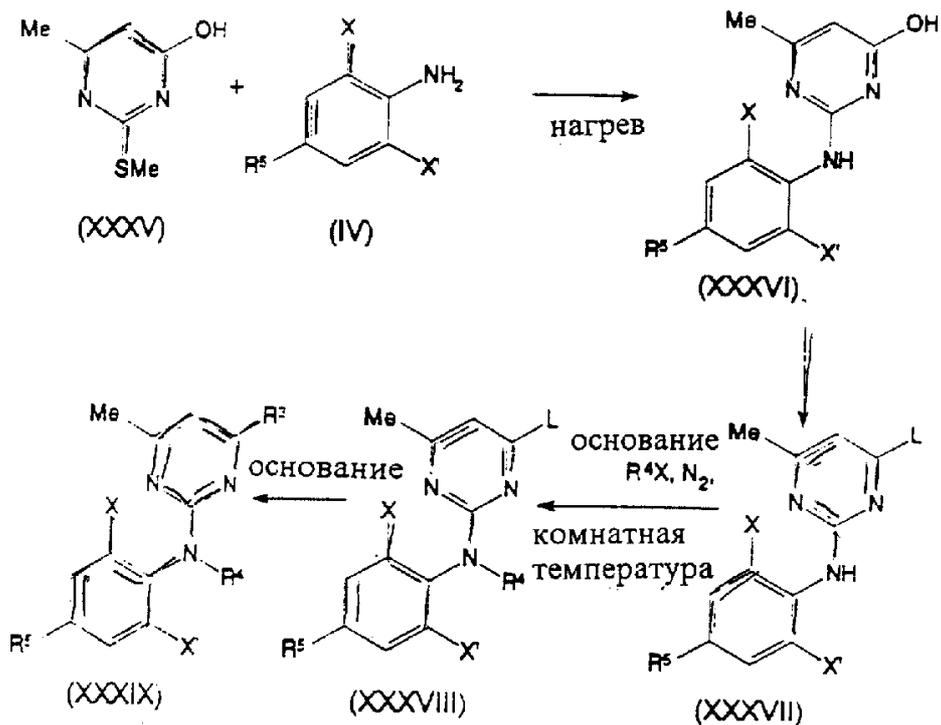
Схема 9



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

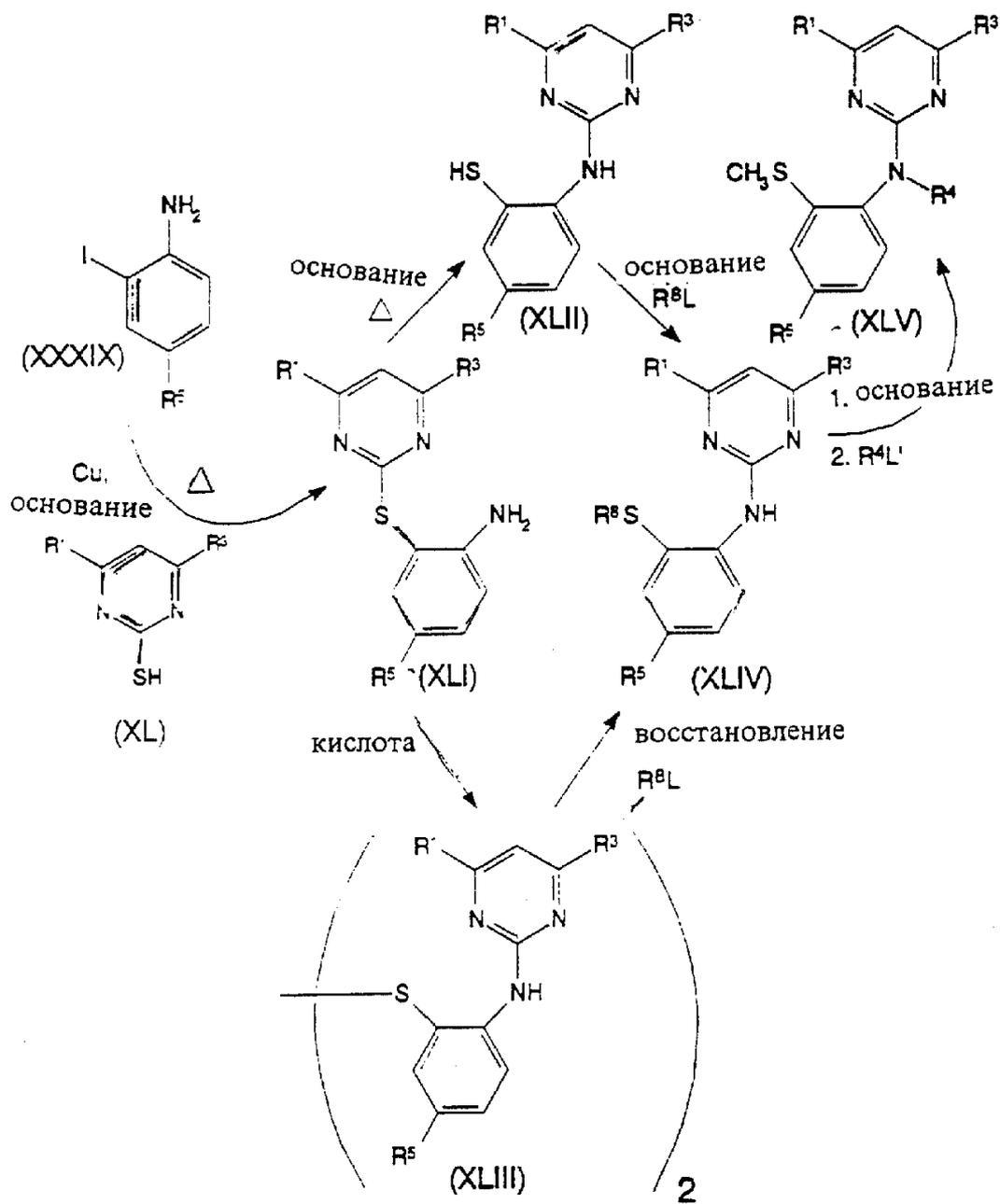
Схема 10



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

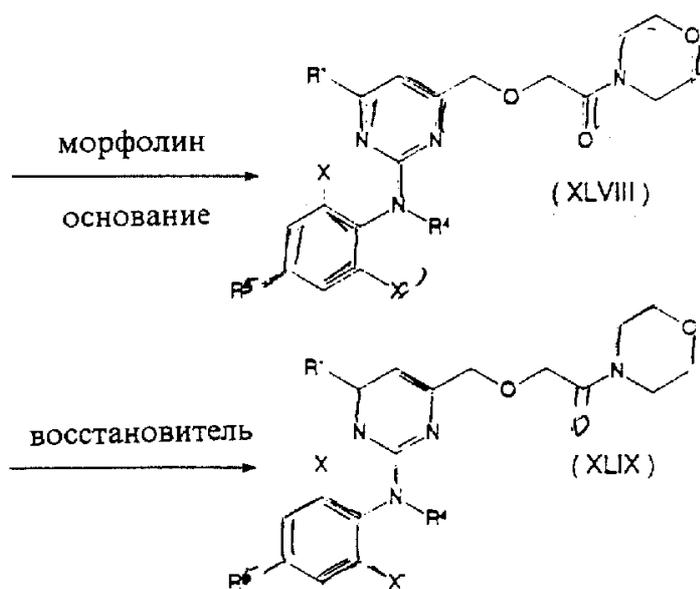
Схема 11



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

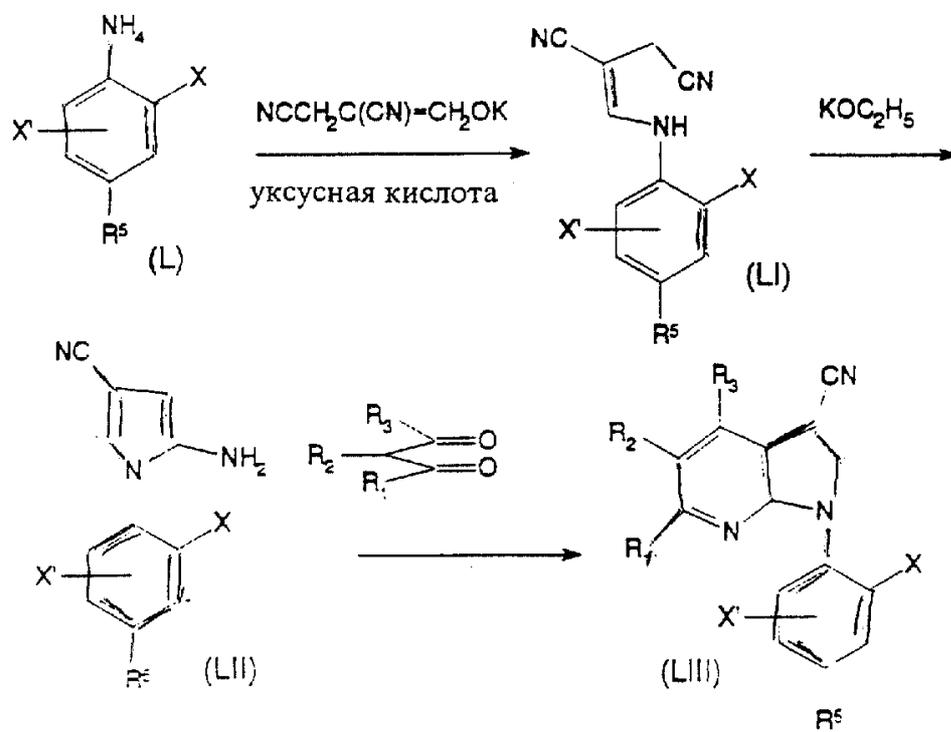
Схема 12



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

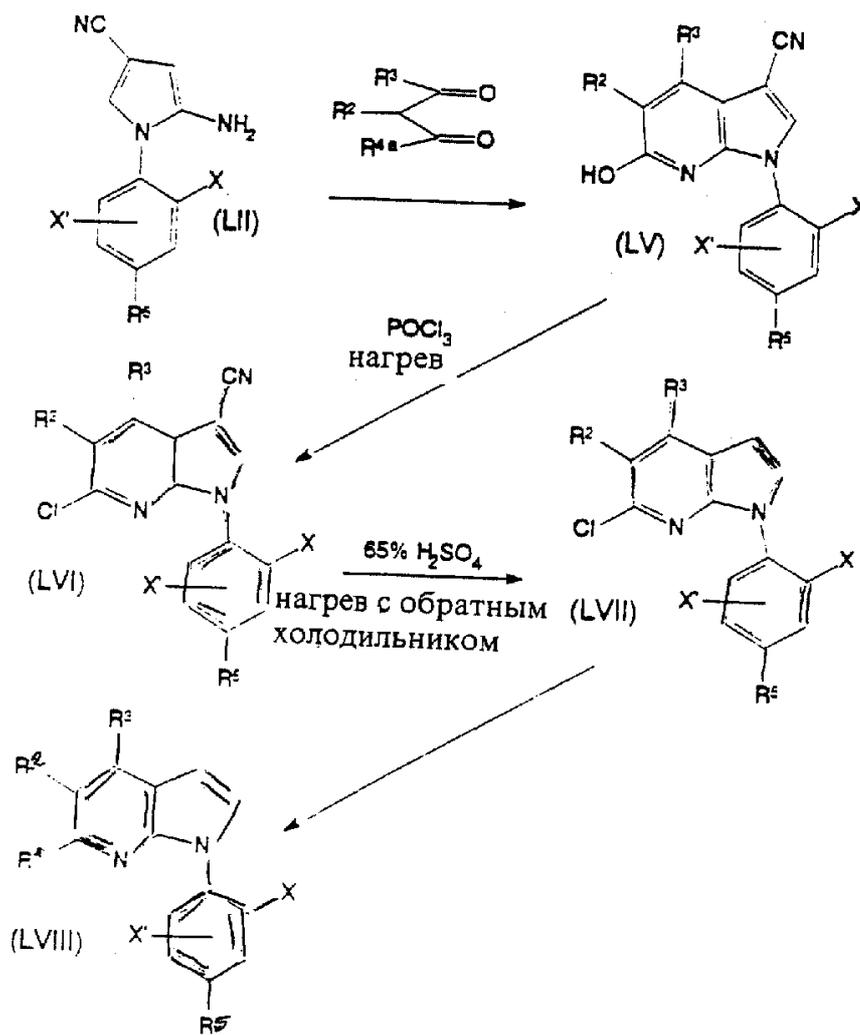
Схема 13



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

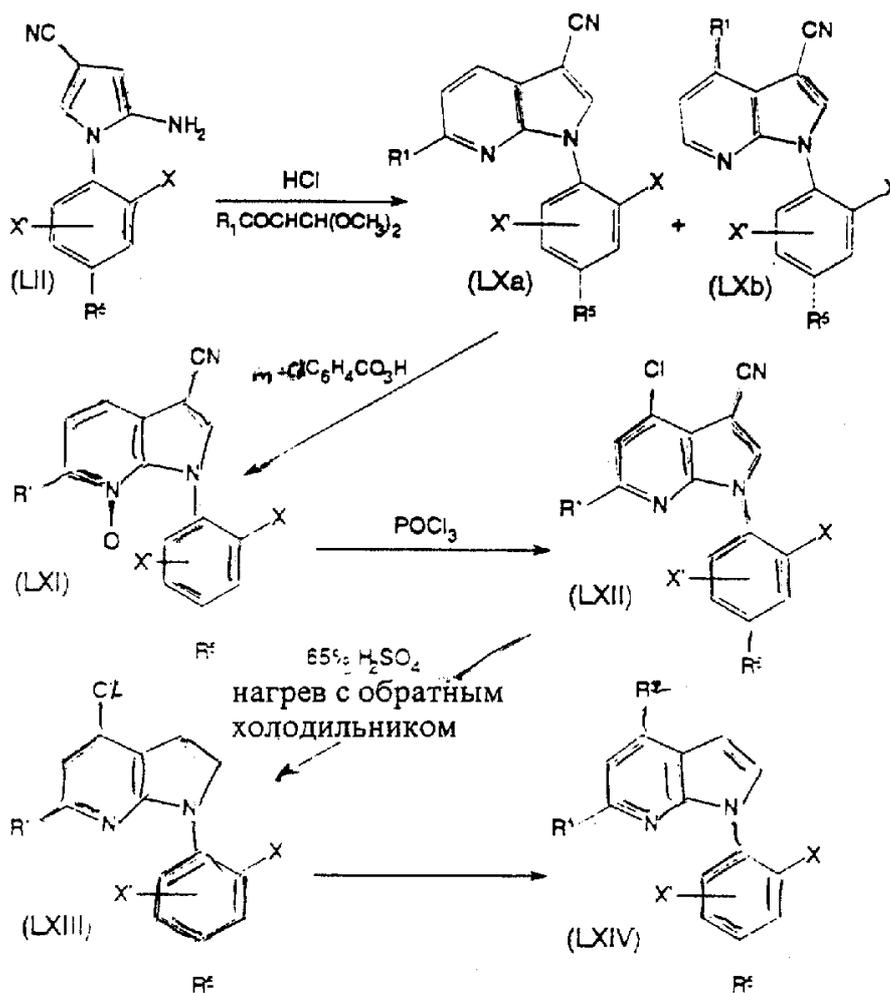
Схема 14



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

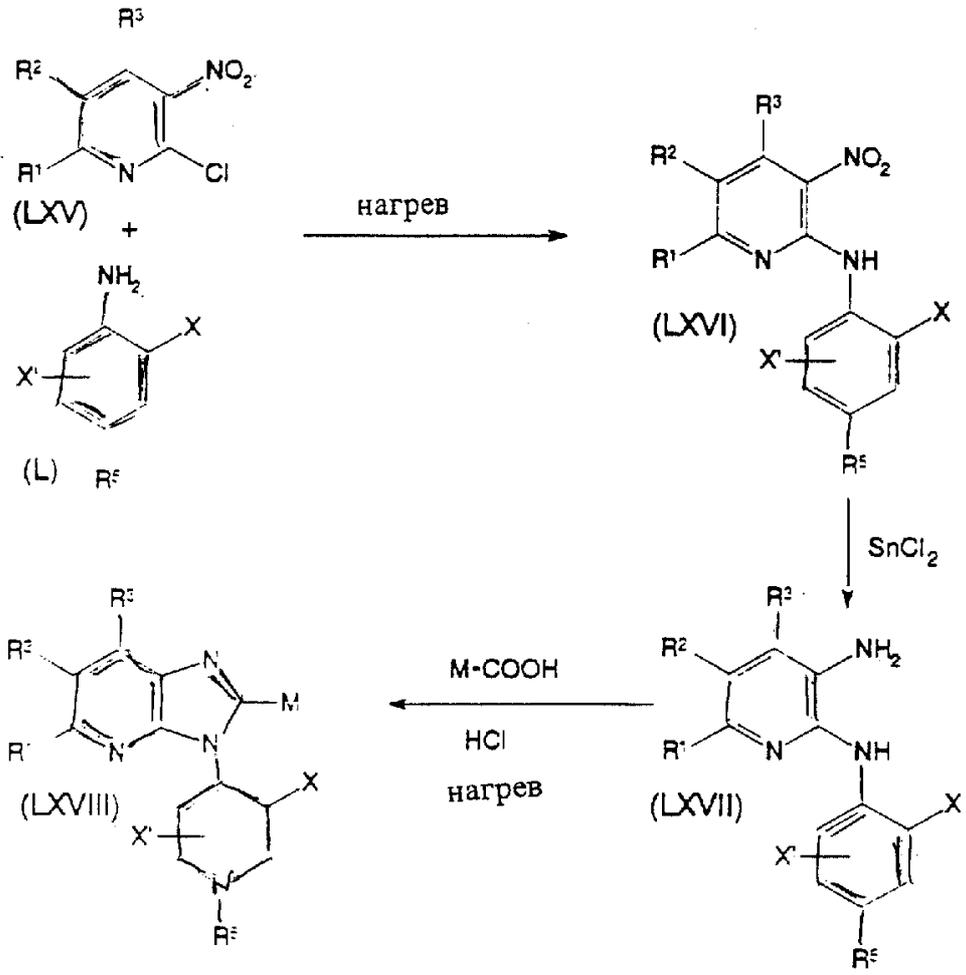
Схема 15



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Схема 16



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Схема 17

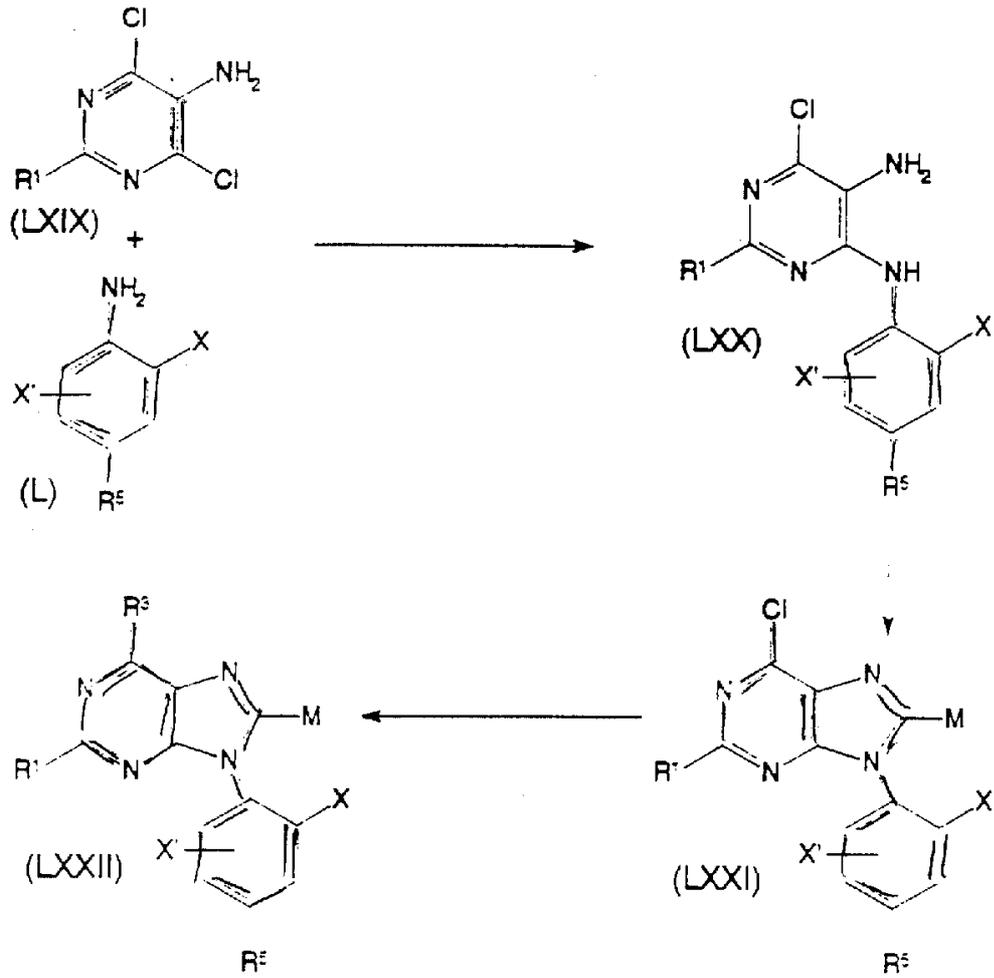


Схема 18

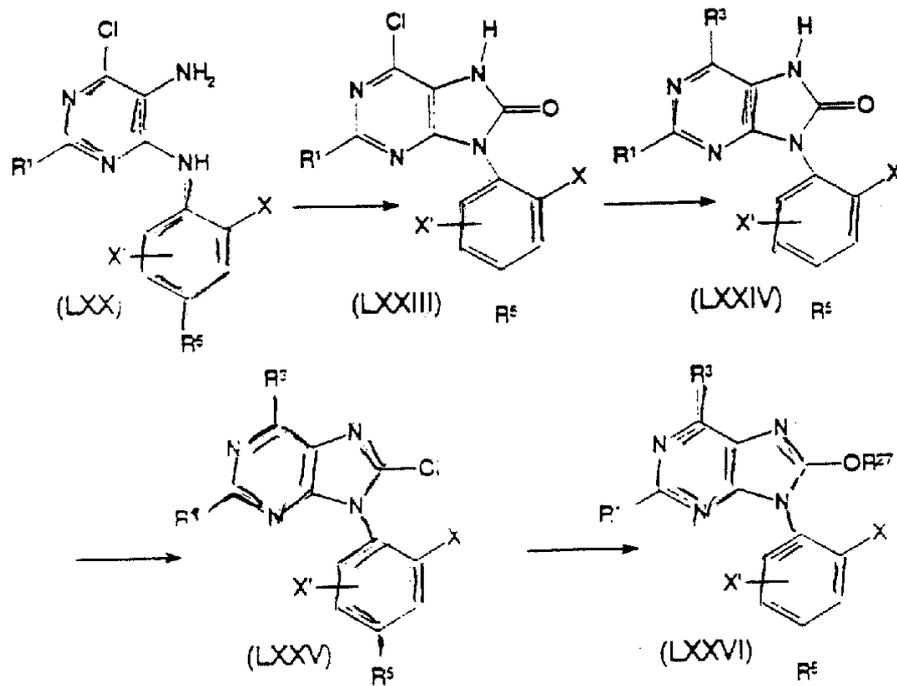
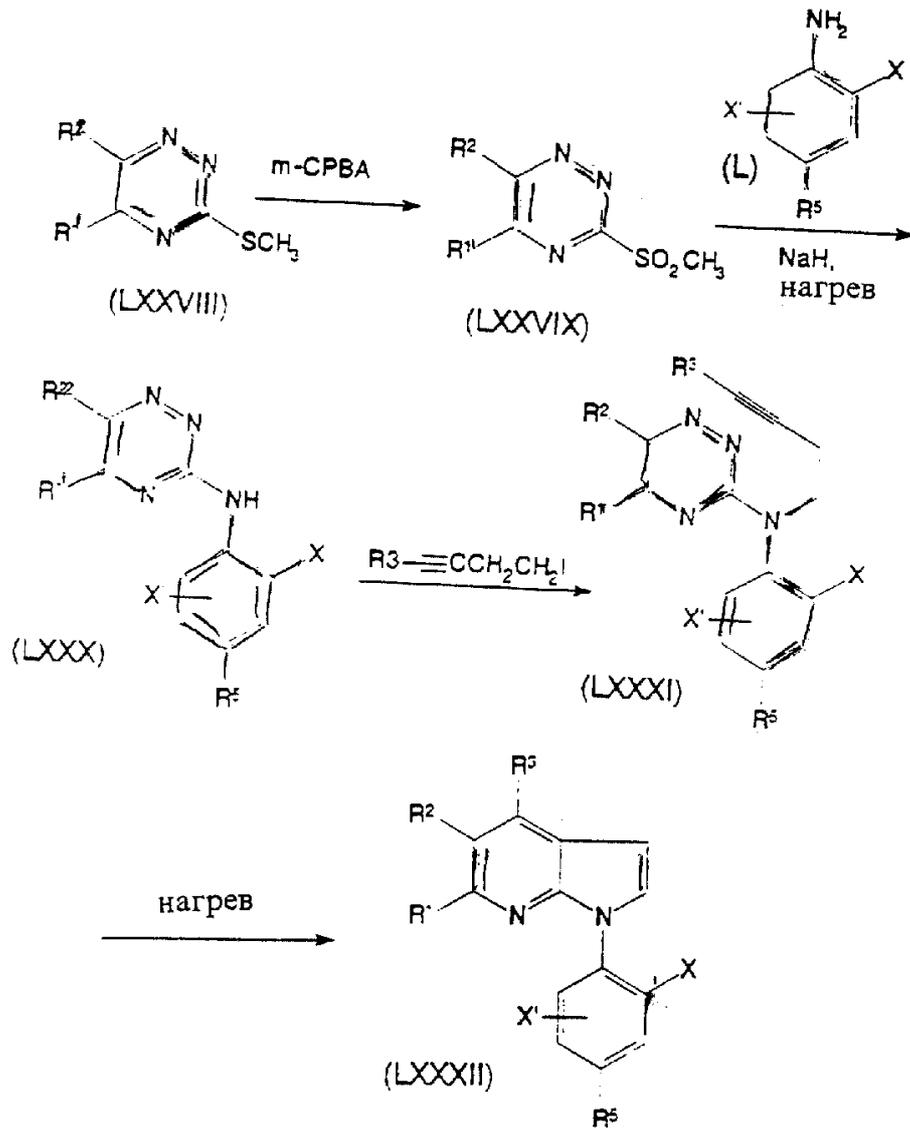


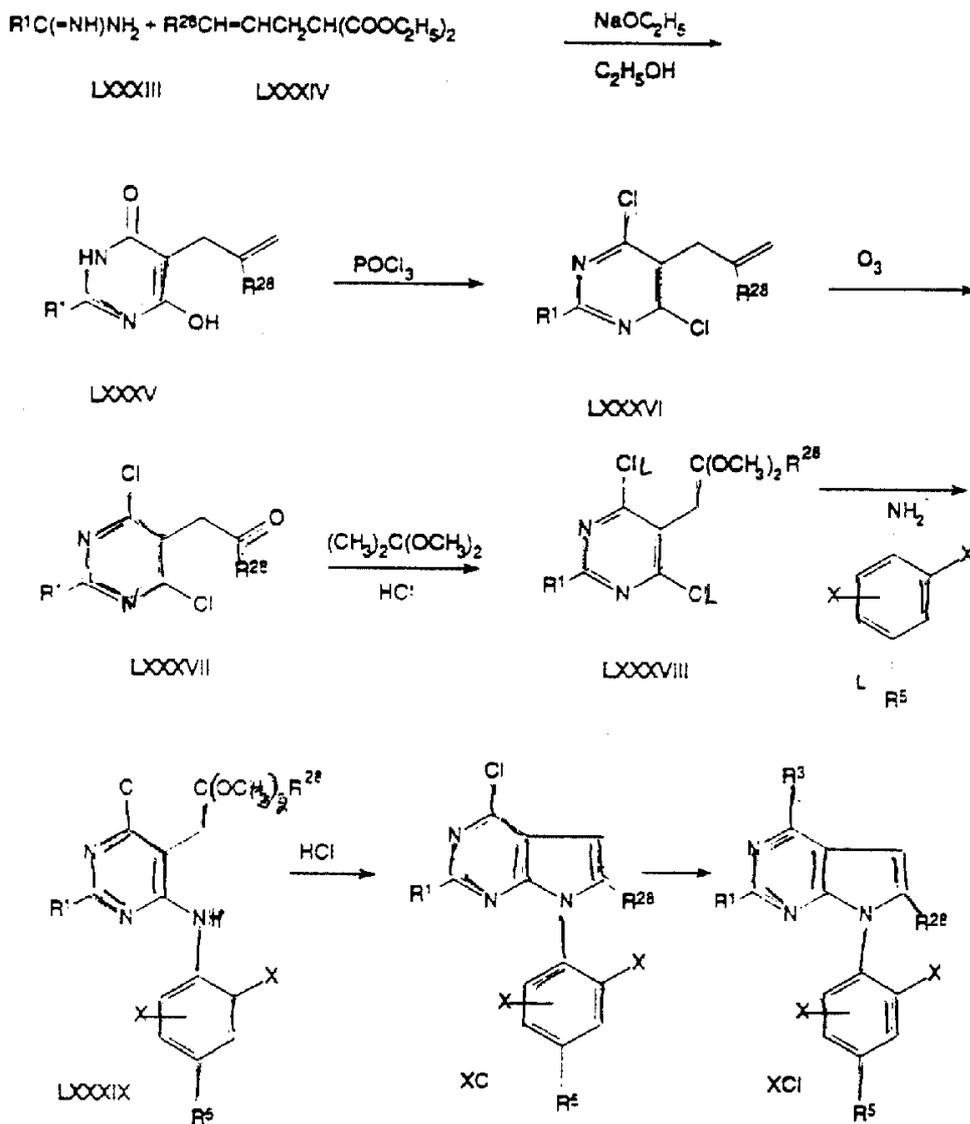
Схема 19



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

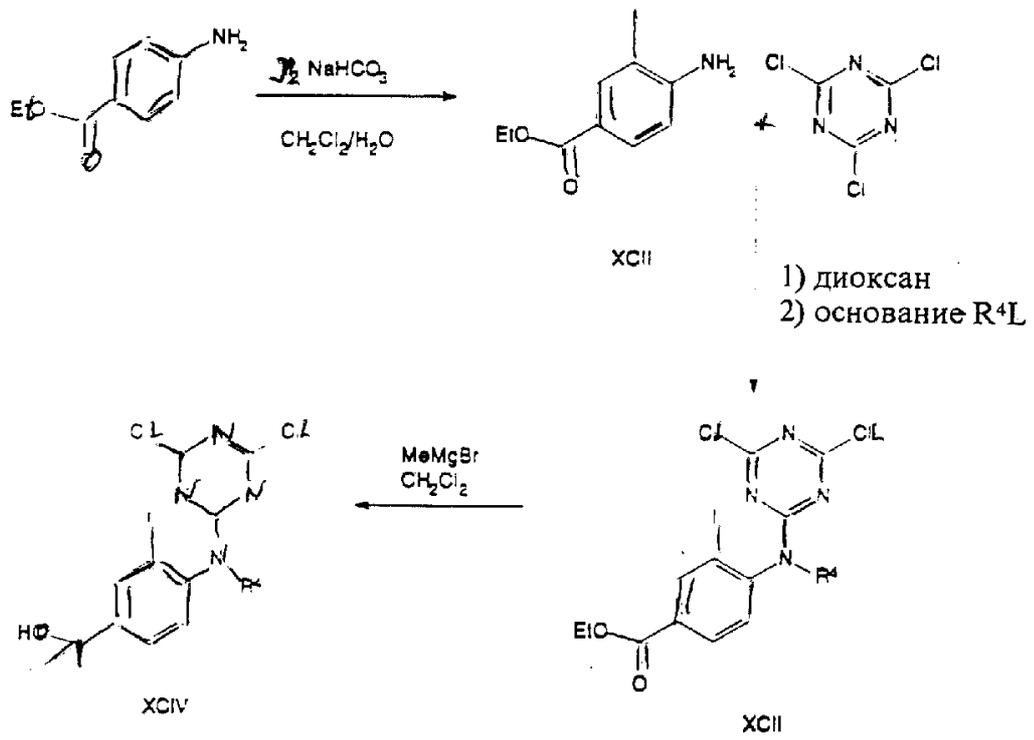
Схема 20



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

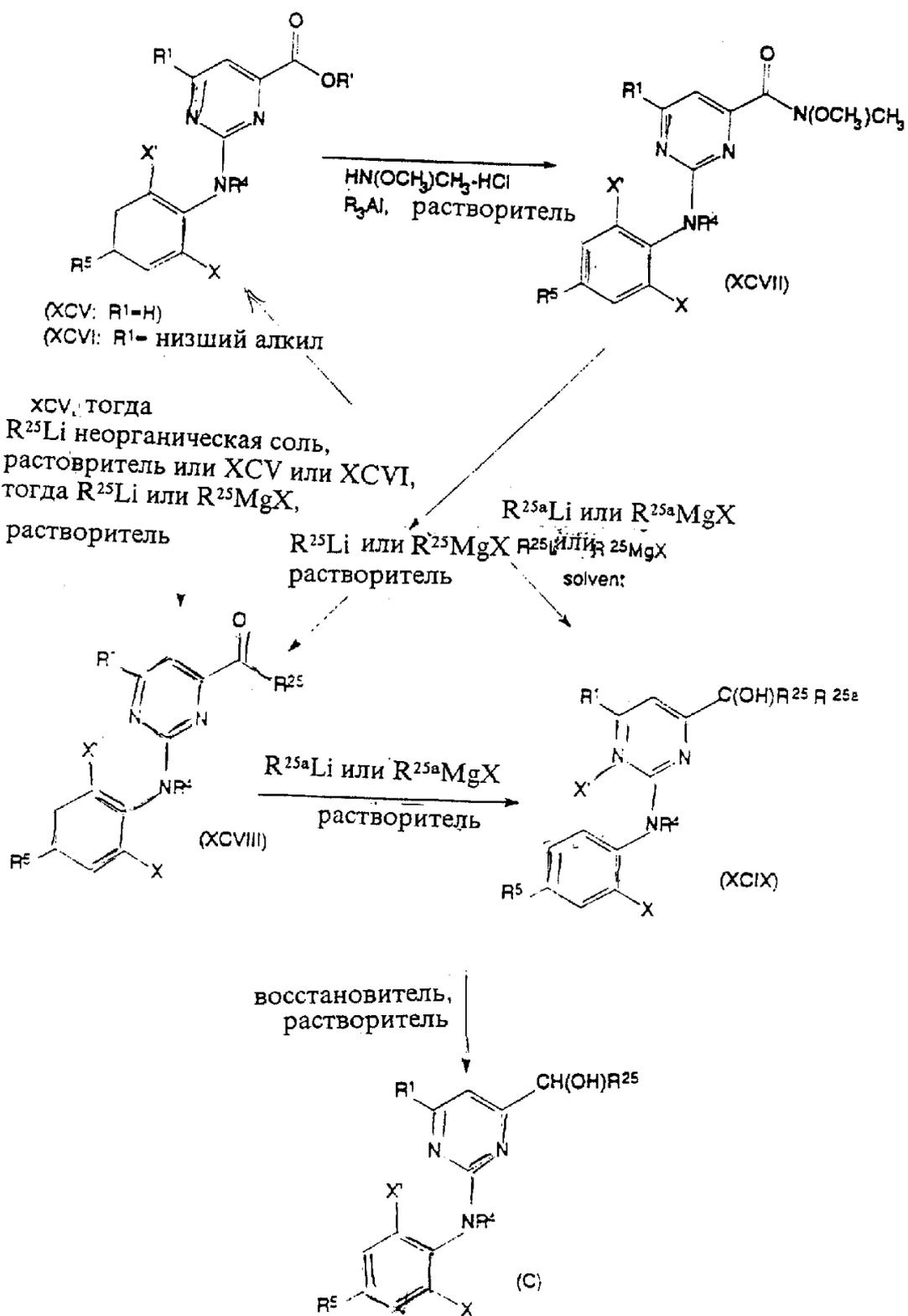
Схема 21



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

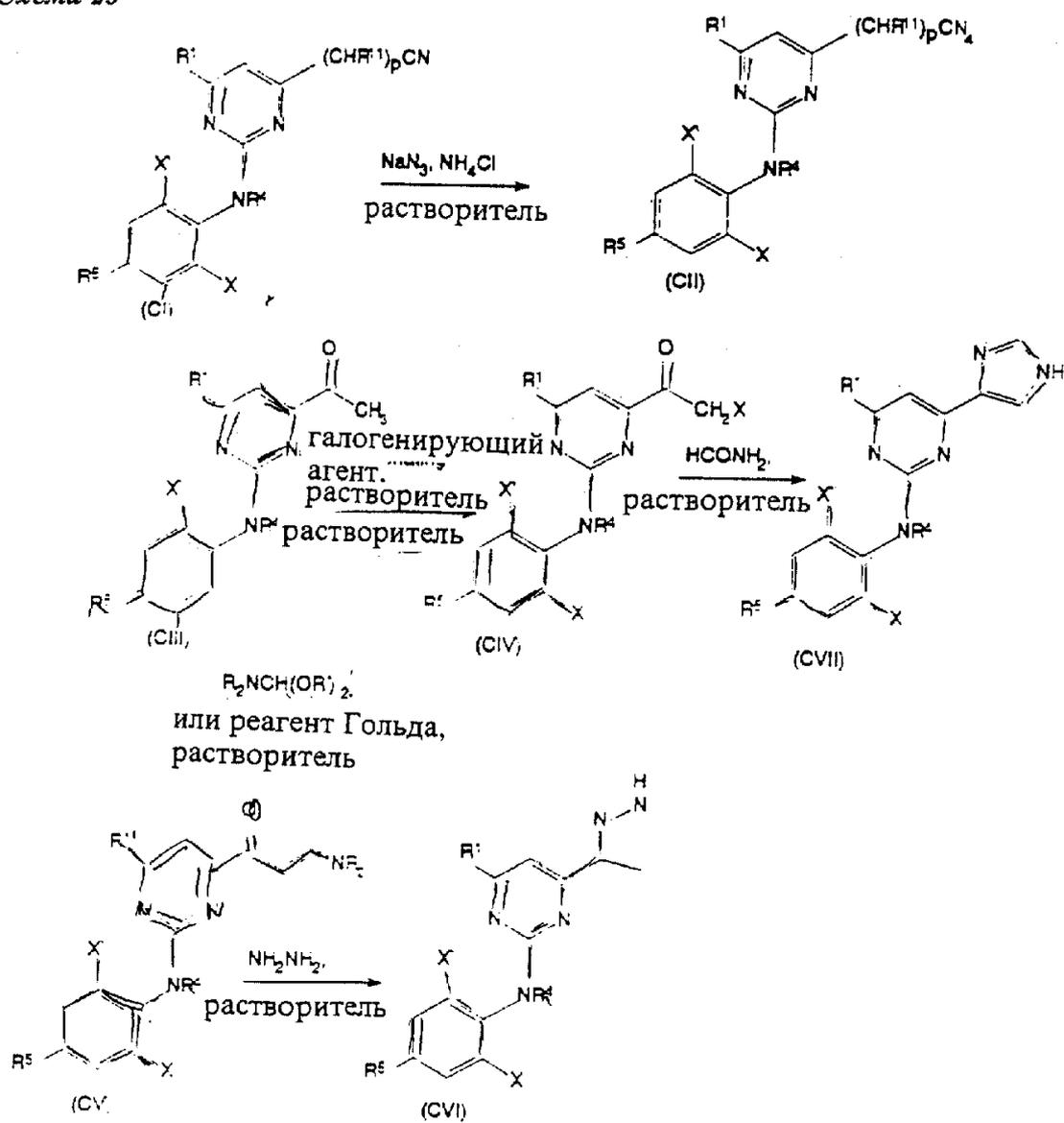
Схема 22



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

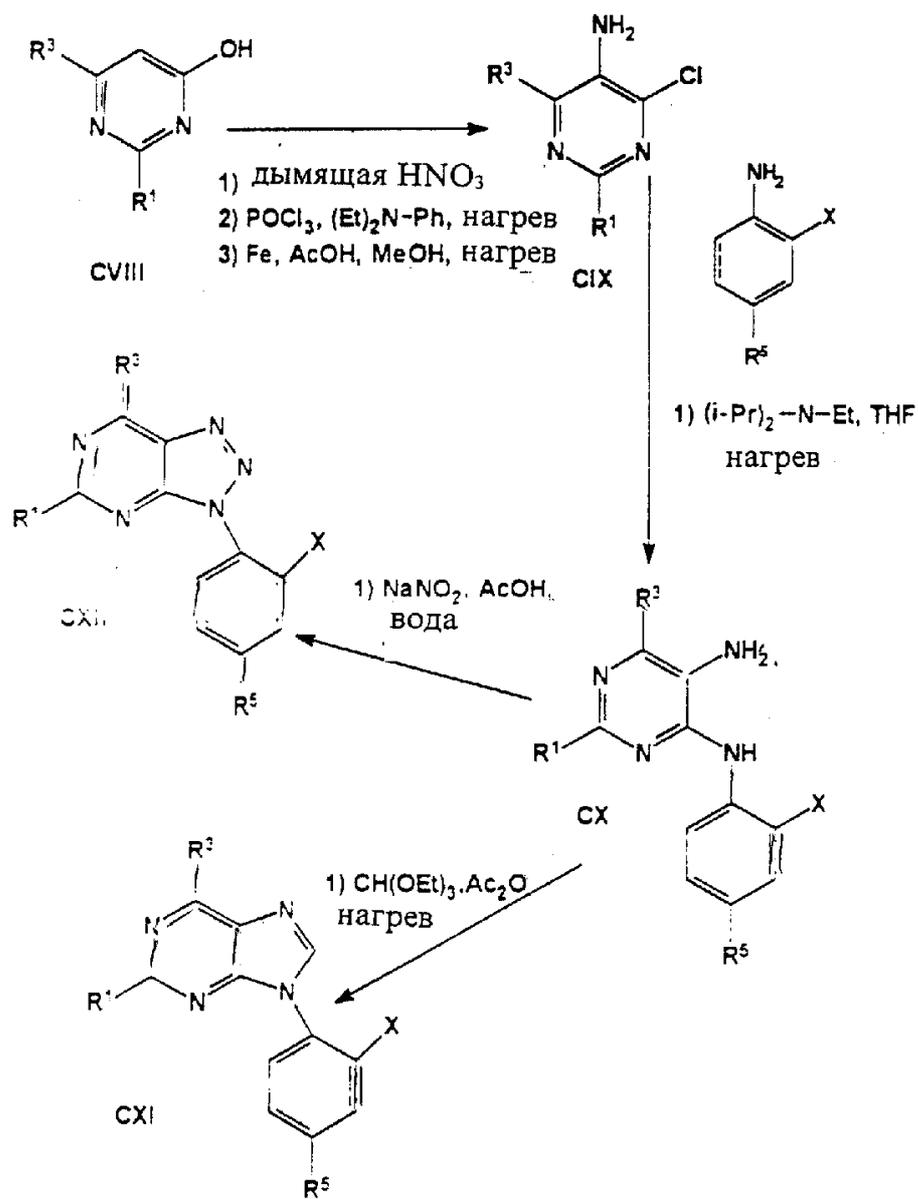
Схема 23



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

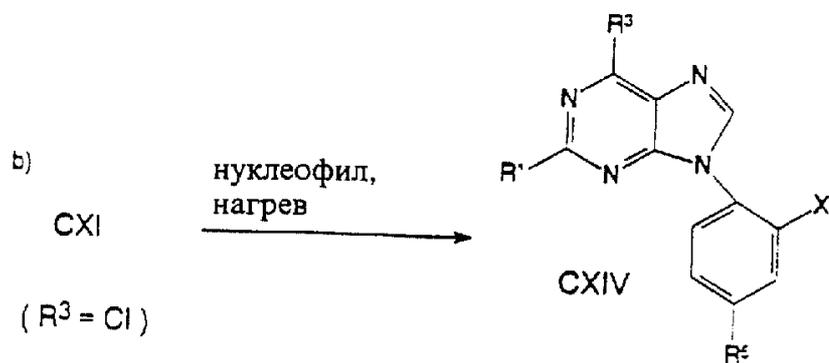
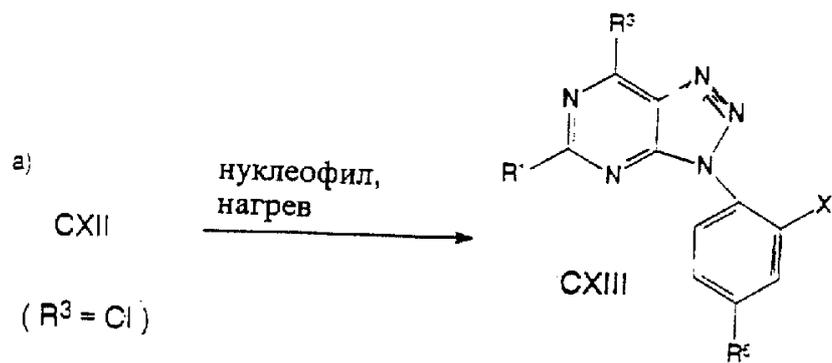
Схема 24



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

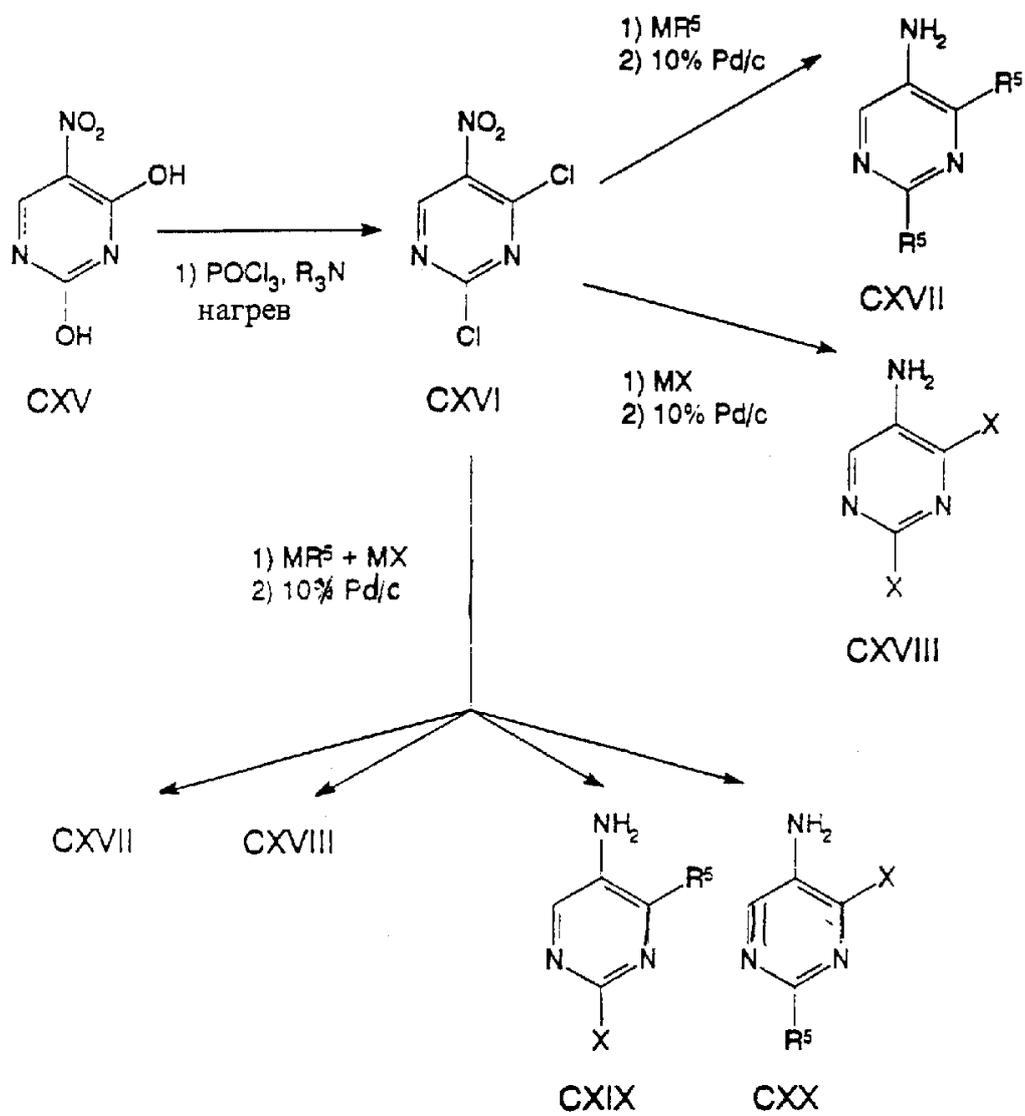
Схема 25



RU 2153494 C2

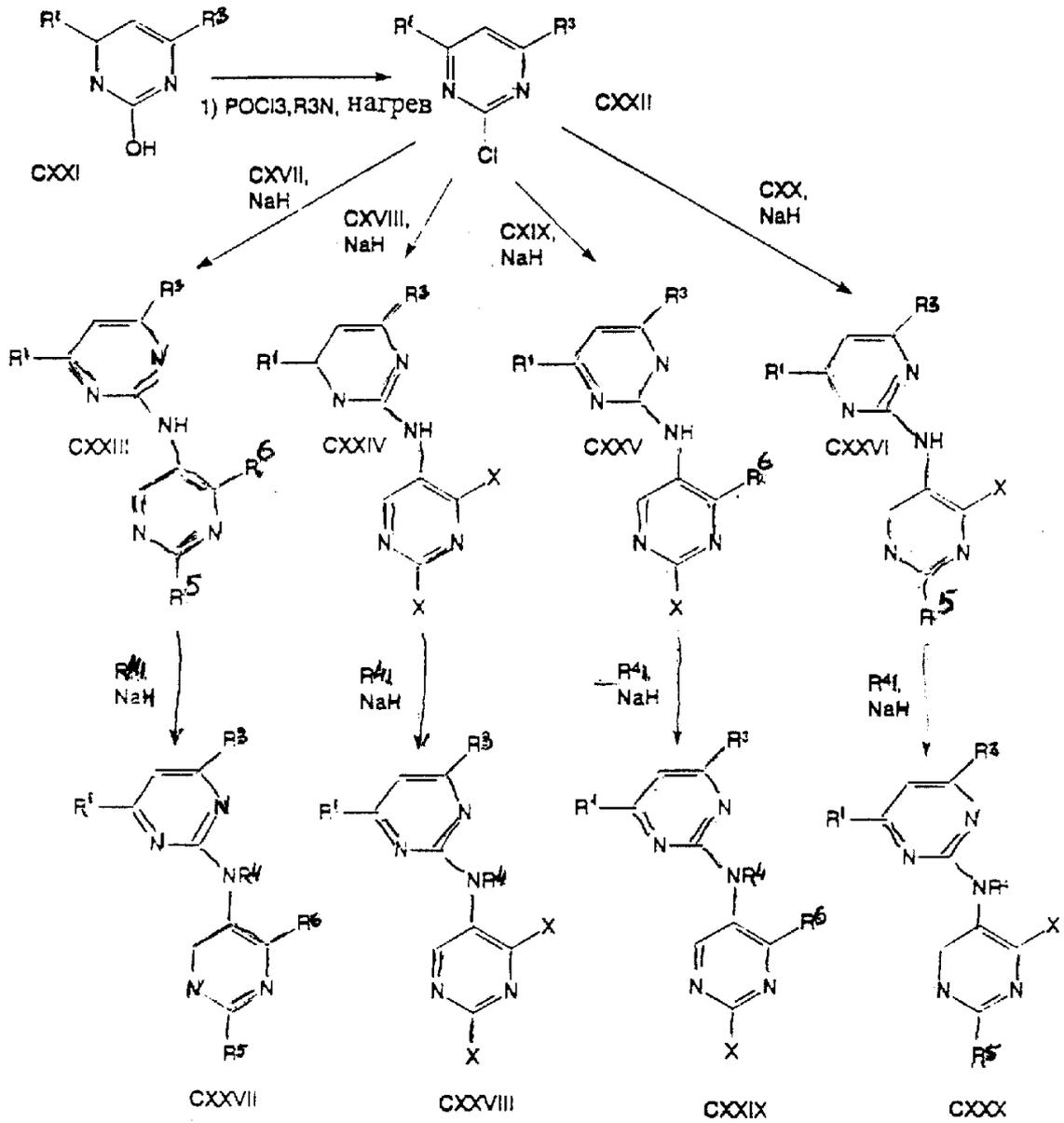
RU 2153494 C2

Схема 26



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Схема 28

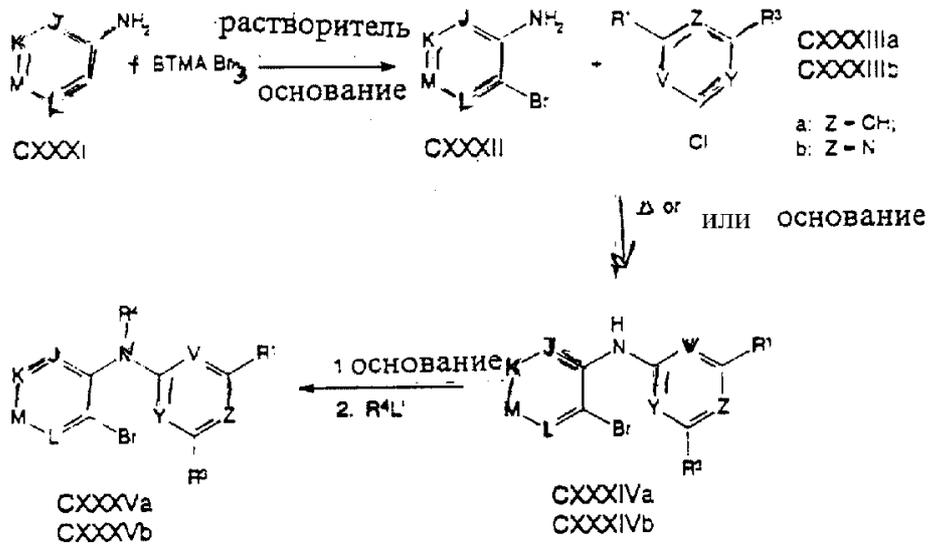
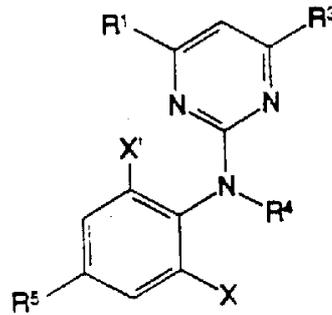


Таблица 1



RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
1*	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	CH <sub>3</sub>	120-121
2		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O, H	CH <sub>3</sub> O	112-113
3*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, H	H	127-129
4*	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	163-164
5		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	H	94-95
6		CH <sub>3</sub>	морфолино	CH <sub>3</sub>	Br, H	CH <sub>3</sub>	40-42
7		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O, H	CH <sub>3</sub> O	120-121
8		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	Br	101-103
9*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	126-127
10*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H	Br, H	трет-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	191-193
11*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	трет-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	193-195
12		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	CF <sub>3</sub>	106-107
13*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	CF <sub>3</sub>	125-130
14		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	145-146
15		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	115-116
16*	4	CH <sub>3</sub>	морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	219-222
17*		CH <sub>3</sub>	морфолино	аллил	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	208-211
18*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, H	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	116-118
19*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	124-126
20		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	н-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br, H	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	49-50
21*	5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	151-153
22*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	170-172
23*		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	120-121
24*		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	116-118
25		CH <sub>3</sub>	4-CHO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	61-63

пиперазино

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU ? 1 5 3 4 9 4 C 2

№ п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
26*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	141-142
27*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	149-150
28		CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	жидкость
29*	6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, H	С <sub>2</sub> Н <sub>4</sub> -ОСН <sub>3</sub>	117-119
30	7	CH <sub>3</sub>	4-морфолино	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	96-98
31*	8	CH <sub>3</sub>	2-тиофено	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	95-97
32		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	
33*	9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -цикло- пропил	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	146-148
34	10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	пропаргил	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	МС
35	11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	С <sub>2</sub> Н <sub>4</sub> -ОСН <sub>3</sub>	
36		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	CH <sub>2</sub> -ОСН <sub>3</sub>	
37*		CH <sub>3</sub>	4-аллилокси- пиперидин-1-ил	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	
38		CH <sub>3</sub>	морфолино	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	CH <sub>2</sub> -ОСН <sub>3</sub>	
39		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> S, H	CH <sub>2</sub> -ОСН <sub>3</sub>	
40		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N, H	CH <sub>2</sub> -ОСН <sub>3</sub>	
41		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> S, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	
42		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	
43		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	H <sub>3</sub> S, H	CH <sub>3</sub> S	
44		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	H <sub>3</sub> S, H	CH <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	
45		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, Br	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	
46		CH <sub>3</sub>	тио- морфолино	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, Br	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	
47		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	I	
48		CH <sub>3</sub>	морфолино	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	I, H	I	
49*	12	H	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	145-147

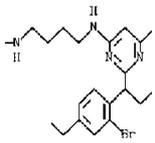
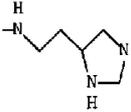
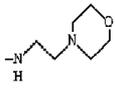
RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
50	13	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
51*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	
52*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H, H	I	175-177
53*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I, H	H	164-166
54*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> , H	H	
55*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br, H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	127-129
56	14	CH <sub>3</sub>	тио- морфолино S-оксид	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
57*	15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	O-изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МС
58	16	CH <sub>3</sub>	C(=O)-4- морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	145
59	17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -4- морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	жидкость
60		CH <sub>3</sub>	C(=O)-1- пиперидинил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	107-108
61	18	CH <sub>3</sub>	C(=O)OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81-82
62		CH <sub>3</sub>	C(=O)NH- циклогексил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	115
63	19	CH <sub>3</sub>	C(=O)-(4- метил-1-пипера- зинил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81-82
64*	20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	58-60
65*	21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub> , H	CH <sub>3</sub>	
66*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	

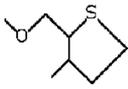
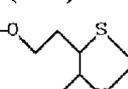
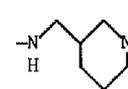
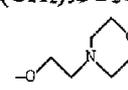
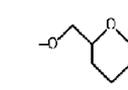
RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
67		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H		
68*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H, H	I	175-177
69*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> , H	H	
70*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
71*		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	H	
72*		CH <sub>3</sub>	(2-метокси- метил)-1- пирролил	CH <sub>3</sub>	Br, H	H	
73	22	CH <sub>3</sub>	4-тиомор- фолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	51-53
73*	22	CH <sub>3</sub>	4-тиомор- фолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	234-236
74		CH <sub>3</sub>	4-гидрокси- 1-пиперидинил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	61-63
138	24	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
139	25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
140	26	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
141		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O, Cl	CH <sub>3</sub> O	99-102
142		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	78-81
143*		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	131-135
144*		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	98-102
145		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O, Cl	CH <sub>3</sub> O	170-173
146*		CH <sub>3</sub>	NHNH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	117-121
147		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
148		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
149		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
150		CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
152		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
153		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
154		CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
155		CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
156		CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
157		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
158		CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
159	27	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
160	28	CH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
161*		CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	143-146
162		CH <sub>3</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
163		CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
164		CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
165	31	CH <sub>3</sub>	морфолино	аллил	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	109-112
166	34	CH <sub>3</sub>	тиомор- фолино	H	Br, Br	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	194-195

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
167	32	CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	жидкость
168	35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	64-66
169	37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S(O)CH <sub>3</sub> , H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	144-146
170*	36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	141-142
171	38	CH <sub>3</sub>	тиазолидино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	жидкость
172	39	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	жидкость
173*	40	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	S, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	157-159
174	41	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	174-176
175*	42	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	128-130
176	43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	CH <sub>3</sub> CNO-CH <sub>3</sub>	77-78
177	33	CH <sub>3</sub>	N-метил- пролинол	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	101-103
178	44	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	CH <sub>3</sub> CNO-CH <sub>3</sub>	106-108
179	45	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H	CH <sub>3</sub> CNO-CH <sub>3</sub>	151-154
180	46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	Br	91-93
181	47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85-87
182*	48	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	140-141
183	49	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	CH <sub>3</sub> NCO-CH <sub>3</sub>	158-160
184	50	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	99-100
185	51	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	OCH <sub>3</sub>	128-130
186	52	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	CN	99-100
187	53	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	COCH <sub>3</sub>	125-126
188	54	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	139-141
189	55	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	CH(OCH <sub>3</sub> ) CH <sub>3</sub>	жидкость
190	56	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	NHCH <sub>3</sub>	141-142
191	57	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub> , H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	119-120

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU ? 1 5 3 4 9 4 C 2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
192		CH <sub>3</sub>	пирроли- дино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	106-107
193		CH <sub>3</sub>	пирроли- дино	CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	119-120
194		CH <sub>3</sub>	пипери- дино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	211-12
195		CH <sub>3</sub>	пипери- дино	CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	186-187
196		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	150-151
197		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	159-160
198		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N,N-диэтил- ацетамидино	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	101-102
199		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N,N-диэтил- аминоэтил	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	65-66
200		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N,N-диэтил- аминоэтил	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	118-120
201		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, H	OEt	МСВР
202		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, OMe	OMe	113-115
203		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br, OMe	OMe	177-179
204		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br, H	OMe	118-119
205		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, OMe	OMe	88-90
206		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, H	OMe	МСВР
207		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Et	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
208		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O (4-метокси- фенил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
209		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPh	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
210		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(2- пиридил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
211		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> (4-метилбензоат)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
212		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> (3,4,5-три-метокси- фенил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
213		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(2- пиримидил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
214		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(3,4,5- триметоксифенил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
215		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(3-(N,N- диметил)анилино)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
216		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> - (3-пиридил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
217		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(4-метил- бензоат)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	136-139
218		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O(4-(1- имидазол)-фенил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
219		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> - (4-пиридил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
220		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
221		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> - (2-фурил)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
222	58	CH <sub>3</sub>	CHO	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
223		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br, Br	OMe	175-177
224	63	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, Br	OEt	107-108
225	59	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU ? 1 5 3 4 9 4 C 2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
226		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, Br	OMe	101-103
227		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
228		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br, Br	OEt	165-167
229		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CO (4-морфолино)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
230	60	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, OH	OMe	157-160
231		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-морфолино)	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МСВР
268		CH <sub>3</sub>	4-(2-метокси- фенил)-пипера- зинил-карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	57-60
269		CH <sub>3</sub>	(1,2,3,4-тетра- гидрохиноли- нил)-карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	143-145
270		CH <sub>3</sub>	2-фурил-метил)- амино-карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	87-88
271		CH <sub>3</sub>	MeNHCO	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
272		CH <sub>3</sub>	(4-(пирази- нил)пиперазино) карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	51-53
273		CH <sub>3</sub>	(4-(2-пиримидил) пиперазино)- карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	114-116
274		CH <sub>3</sub>	(4-(2-пиридил) пиперазино)- карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
275		CH <sub>3</sub>	(4-(2-метокси фенил)-пипе- разинил)-метил, соль HCl	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	102-104
276		CH <sub>3</sub>	N-(2-фурил- метил)-N-метил- амино-метил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
277		CH <sub>3</sub>	(1,2,3,4-тет- рагидрохино)- линил)-метил, соль HCl	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	88-90
278		CH <sub>3</sub>	(4-пирази- нил-пипера- зино)-метил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
279		CH <sub>3</sub>	диметил-амино- амино-метил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
280		CH <sub>3</sub>	(4-(2-пиридил) пиперазино)- метил, соль HCl	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	117-119
281		CH <sub>3</sub>	(4-(2-пирими- дилпиперазино)- метил, соль HCl	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	125-127
282		CH <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> NCO	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80-82
283		CH <sub>3</sub>	3-индолил- карбонил, соль HCl	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	105-107
284		CH <sub>3</sub>	3-пиридил- карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	165-167

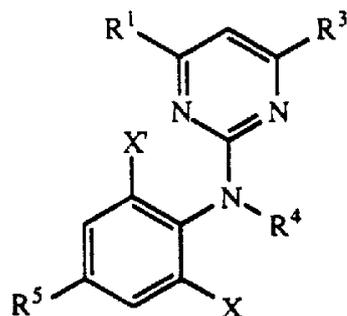
RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Тпл., °С
285		CH <sub>3</sub>	3-фенил- карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
286		CH <sub>3</sub>	3-пиразолил карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	171-173
287		CH <sub>3</sub>	4-метоксифе- нилкарбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	104-106
288		CH <sub>3</sub>	2-фурил- карбонил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	136-138
289		CH <sub>3</sub>	бис-(4-меток- сифенил) гидро- ксиметил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63-65
290		CH <sub>3</sub>	бис-(2-фурил) гидроксиметил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	97-99
291		CH <sub>3</sub>	(2-фурил)- гидроксиметил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
292		CH <sub>3</sub>	(4-метокси- фенил) гидроксиметил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
293		CH <sub>3</sub>	дифенил-гидро- ксиметил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	56-58
294		CH <sub>3</sub>	бис(4-пиридил)- гидроксиметил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	68-70
295		CH <sub>3</sub>	(1-гидроксиметил)Et этил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
296		CH <sub>3</sub>	(1-гидроксиэтил) Et	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС

\* Соль гидрохлорида

Таблица 1 (продолж.)



Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X'	R <sup>5</sup>	MS
	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	428, 430
	CH <sub>3</sub>	2-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	486, 488
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Br, OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub> , H	392.0970
(a)	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NMR
(b)	CH <sub>3</sub>	cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> (nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	NMR
	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	497, 499
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl, OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	379.1895
	CH <sub>3</sub>	NCCH <sub>2</sub> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub> , H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	436.2415
	CH <sub>3</sub>	NCC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub> , H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	436.2455
	CH <sub>3</sub>	NCC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub> , H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	434.2285
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> , H	Br	1
	CH <sub>3</sub>	1-нафтил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	460, 462
	CH <sub>3</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	391, 393
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	allyl	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	416, 418
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	390, 392
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	390, 392
	CH <sub>3</sub>	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	390, 392
	CH <sub>3</sub>	cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	374, 376
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	326
	CH <sub>3</sub>	cC <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	Br	424, 426, 428
	CH <sub>3</sub>	cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	274, 376
	CH <sub>3</sub>	cC <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	388, 390
	CH <sub>3</sub>	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	376, 378

(c)	CH <sub>3</sub>	cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> (nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	т.пл.	
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	440, 442	
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	420,422	
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> ,H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	341	
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> O)CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	Br	442, 444, 446	
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub> ,H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	396.2354	
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,OCH <sub>3</sub>	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	378.1171	
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	Br	472	
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN,H	CN	364	
	(d)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	Br	NMR
		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN,H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	367
		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	440.1336
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	379.1145
CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> O)CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	COCH <sub>3</sub>	406, 408	
(e)	CH <sub>3</sub>	морфолинил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,COH	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NMR	
	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	464, 466	
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> )CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br,H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	422, 424	

\*. Хлористоводородная соль, 1: вязкая жидкость, аморфное твердое вещество

(d): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.35 (1H, s), 3.27 (3H, br s), 3.60-2.80 (5H, m), 2.27 (3H, br s), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12 (3H, m).

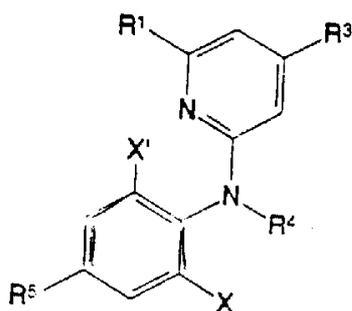
(b): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.73 (1H, s), 2.61 (3H, s), 2.22 (3H, s).

(a): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.70 (1H, s), 3.10 (3H, s), 2.21 (3H, s).

(e): <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.92 (1H, s), 7.76 (2H, s), 7.76 (2H, s), 5.78 (1H, s), 2.97 (1H, m, J=6.87 Hz), 1.29 (6H, d, J=6.59 Hz).

(c): 1.5 фумаратная соль, т.пл. 137,5-139.

Таблица 2



При- мер	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл.°С
75	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	CH <sub>3</sub>	
76	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O, H	CH <sub>3</sub> O	
77	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, H	H	
78 *	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	178-179
79	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	H	
80	CH <sub>3</sub>	морфолино	CH <sub>3</sub>	Br, H	CH <sub>3</sub>	
81	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O, H	CH <sub>3</sub> O	
82	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	Br	
83	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
84	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	трет-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
85	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	трет-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
86	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br, H	CF <sub>3</sub>	
87	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	CF <sub>3</sub>	
88	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	
89	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	
90	CH <sub>3</sub>	морфолино	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
91	CH <sub>3</sub>	морфолино	аллил	Br, H	изо-С <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
92	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, H	н-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

При- мер	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	T, пл. °C
93	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
94	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br, H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
95 *	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	194-196
96	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	o-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	
97	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
98	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	
99	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CHO-	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
пиперазино						
100	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	аллил	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
102	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
103	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	
104	CH <sub>3</sub>	морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
105	CH <sub>3</sub>	2-тиофено	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
106	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
107	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
циклопропил						
108	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	пропаргил	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
109	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	
110	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	
111	CH <sub>3</sub>	морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	
112	CH <sub>3</sub>	морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	
113	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> S, H	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	
114	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N, H	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	
115	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> S, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
116	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
117	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> S, H	CH <sub>3</sub> S	
118	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> S, H	CH <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU ? 1 5 3 4 9 4 C 2

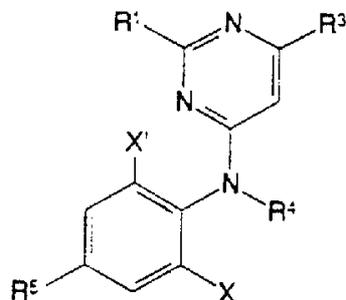
При- мер	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
119	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, Br	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
120	CH <sub>3</sub>	тиоморфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, Br	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
121	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	I	
122	CH <sub>3</sub>	морфолино	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	I, H	I	
123	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	
124	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	

CH<sub>2</sub>OH

125	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	
126	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H, H	I	
127	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I, H	H	
128	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> , H	H	
129*	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	

\*) - соль - гидрохлорид

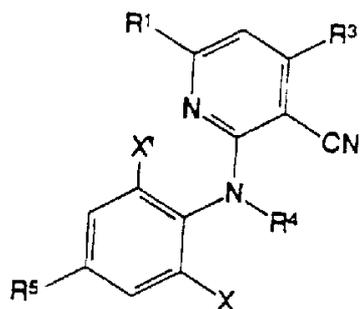
Таблица 3



При- мер	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
130*	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	104-106

\*) - соль гидрохлорид

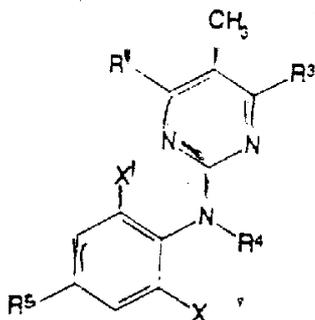
Таблица 4



При- мер	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
131*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	124-125

\*) - соль гидрохлорид

Таблица 5



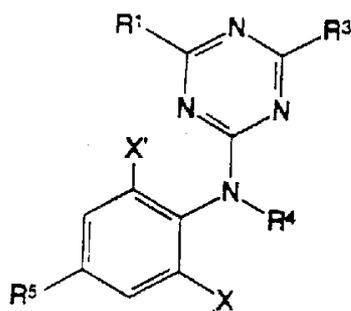
При- мер	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
132*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br, H	изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	144-145

\*) - соль гидрохлорид

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Таблица 6



№	№	Пример	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X'	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
133			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
134	23		CH <sub>3</sub>	морфолино	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
134*			CH <sub>3</sub>	морфолино	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	59-63
135			CH <sub>3</sub>	тиоморфолино	Et	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
136			CH <sub>3</sub>	морфолино	Et	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
137			CH <sub>3</sub>	пиперидинил	Et	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
232			CH <sub>3</sub>	N,N- диэтил	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
233			Cl	Cl	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
234			OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
235			Cl	Cl	Et	I, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
236			CH <sub>3</sub>	имидазолино	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	>200
237			CH <sub>3</sub>	морфолино	Et	Br, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	90-95
238			CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	Br, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	66-68
239			CH <sub>3</sub>	морфолино	Et	CH <sub>3</sub> O,	CH <sub>3</sub> O,	масло, МС
							CH <sub>3</sub> O	
240			CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	72-75
241			CH <sub>3</sub>	тиазолидино	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70-72
242	29		CH <sub>3</sub>	бензилокси	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	89-90

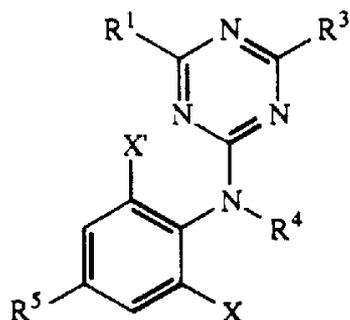
N п/п	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
243		CH <sub>3</sub>	фенилокси	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	140-142
244		CH <sub>3</sub>	4-этилкар- боксихипе- разин	Et	Br, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	65-70
245		CH <sub>3</sub>	4-карбокси- пиперазин	Et	Br, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	95-100
246		CH <sub>3</sub>	HC(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Et	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС
247		CH <sub>3</sub>	PhCHCN	Et	Br, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	50-52
248		CH <sub>3</sub>	морфолино	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br, CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	масло, МС
249*	30	-Cl	Cl	Et	I, H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - ОН	масло, МС
250		CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	масло, МС

\* - соль-гидрохлорид

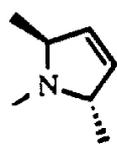
RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 6 (продолж.)



Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X, X'	R <sup>5</sup>	MS
(a)	CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	COCH <sub>3</sub>	NMR
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> [(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH]N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	448, 450
*	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	т. пл.
*	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl, OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	а
	Cl	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl, OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1
	CN	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl, OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1



пирролидинил

CH <sub>3</sub>			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1
CH <sub>3</sub>	(cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub> , H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	449.2627
CH <sub>3</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (CH <sub>3</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )N		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1
CH <sub>3</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )N		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	OCF <sub>3</sub>	476.1271
CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br, H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	а
CH <sub>3</sub>	(nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> , H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	371.2917
CH <sub>3</sub>	NCCH <sub>2</sub> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )N		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> , H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	т. пл.
CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N		allyl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N, H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	383.2936

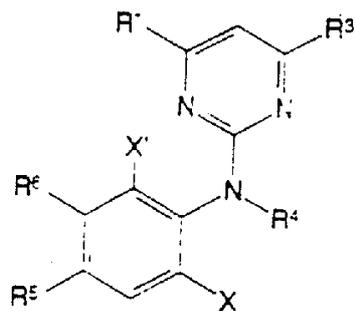
\* Хлористоводородная соль, \*\* фумаратная соль,

(a): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.62 (3H, s).

1: вязкая жидкость, а: аморфное тв. в-во,

р: порошок,

Таблица 7

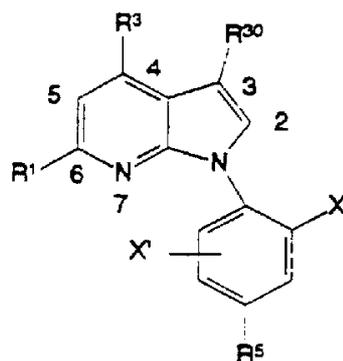


№	Пример	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	X, X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Т.пл., °С
251	62	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br, OMe	OMe	Br	133-138
252		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H, OMe	OMe	Br	179-181
253	61	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	H, OMe	OMe	Br	143-145

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Таблица 8



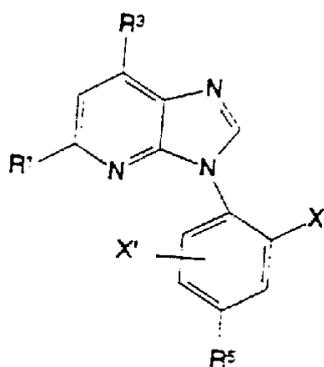
№	Пример	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
254	64	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил	105,8
313		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	изопропил	
314		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
315		CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
316		CH <sub>3</sub>	Cl	CN	I	H	1-метоксиэтил	
317		CH <sub>3</sub>	Ph	CN	I	H	1-метоксиэтил	
318		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Cl	H	1-метоксиэтил	
319		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	1-метоксиэтил	
320		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	1-метоксиэтил	
321		CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	I	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
255	74	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	Br	H	изопропил	179,2
256	66	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	Br	H	изопропил	масло
322		CH <sub>3</sub>	Ph	CN	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил	
323		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	изопропил	
257	65	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил	МС, 343,08
324		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил	
258	68	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	МС, 388,0

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

N	Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл., °С
325		CH <sub>3</sub>	морфолино	H	I	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил	
259	75	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Br	H	изопропил	МС, 363,0
326		CH <sub>3</sub>	Ph	H	I	H	1-метоксиэтил	
260	69	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	МС, 360,9
327		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	I	H	1-метоксиэтил	
328		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	1-метоксиэтил	
329		CH <sub>3</sub>	морфолино	H	I	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
330		CH <sub>3</sub>	Cl	H	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
261	67	CH <sub>3</sub>	Ph	H	Br	H	изопропил	МС, 405,1
331		CH <sub>3</sub>	-NHEt	H	Br	H	изопропил	
332		CH <sub>3</sub>	-NHC(=O)CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил	
333		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил	
334		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил	
335		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPh	H	Br	H	изопропил	
336		CH <sub>3</sub>	2-тиофенилметокси	H	Br	H	изопропил	
337		CH <sub>3</sub>	-OCH(OH)Ph	H	Br	H	изопропил	
338		CH <sub>3</sub>	н-пропокси	H	Br	H	изопропил	
339		CH <sub>3</sub>	-C(=O)N(Me) <sub>2</sub>	H	Br	H	изопропил	
340		CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил	
262	70	Cl	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил	123,8
341		N-Me <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил	
342		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил	
263	71	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил	МС, 363,0
343		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br	H	изопропил	
344		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CCH	Br	H	изопропил	

Таблица 9

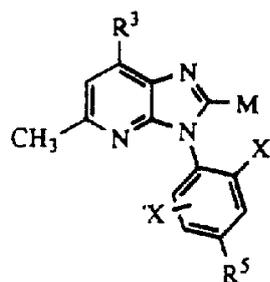


N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
345	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил
346	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил
347	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
348	CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил
349	CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил
350	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

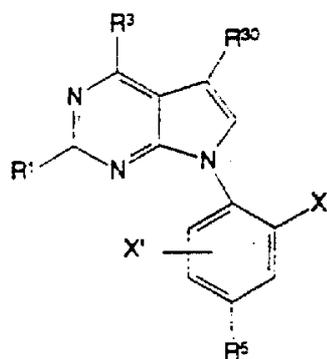
Таблица 9а



R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	M	Т.пл. (°C)
-N(n-Bu)Et	Br	H	i-Pr	CH <sub>3</sub>	а
-N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	CH <sub>3</sub>	а

а: аморфн.

Таблица 10



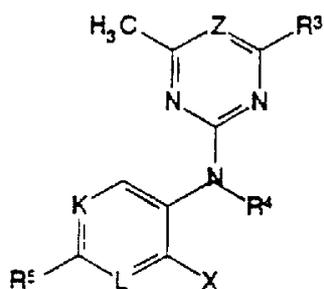
N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
351	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
352	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	I	H	изопропил

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
353	CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	Br	H	изопропил
354	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	Br	H	изопропил
355	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	SMe	H	изопропил

Таблица 11



N Пример №	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z	K	L	MC (m+H)
264*	CH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	Br	CH	CH	CH	321
265*	OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	Br	CH	CH	N	337
266*	OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	N	259
267*	OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	Br	N	CH	N	409
356	изопропил	этил	CH <sub>3</sub>	Br	N	N	N	
357	изопропил	аллил	CH <sub>3</sub>	Br	N	N	N	
358	изопропил	аллил	CH <sub>3</sub>	Br	CH	N	N	
359	изопропил	этил	CH <sub>3</sub>	Br	CH	N	N	
360	изопропил	этил	морфолино	Br	N	N	N	
361	изопропил	аллил	морфолино	Br	N	N	N	
362	изопропил	аллил	морфолино	Br	CH	N	N	
363	изопропил	этил	морфолино	Br	CH	N	N	

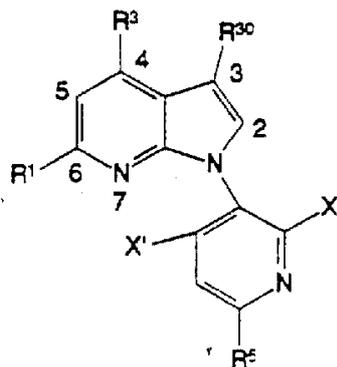
N	Пример №	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	X	Z	K	L	МС (m+H)
364		OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	Br	N	N	N	
365		OCH <sub>3</sub>	аллил	CH <sub>3</sub>	Br	N	N	N	
366		OCH <sub>3</sub>	аллил	CH <sub>3</sub>	Br	CH	N	N	
367		OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	Br	CH	N	N	
368		OCH <sub>3</sub>	этил	морфолино	Br	N	N	N	
369		OCH <sub>3</sub>	аллил	морфолино	Br	N	N	N	
370		OCH <sub>3</sub>	аллил	морфолино	Br	CH	N	N	
371		OCH <sub>3</sub>	этил	морфолино	Br	CH	N	N	
372		OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
373		OCH <sub>3</sub>	аллил	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
374	105	OCH <sub>3</sub>	аллил	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	290
375		OCH <sub>3</sub>	этил	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	
376		OCH <sub>3</sub>	этил	морфолино	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
377		OCH <sub>3</sub>	аллил	морфолино	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
378		OCH <sub>3</sub>	аллил	морфолино	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	
379		OCH <sub>3</sub>	этил	морфолино	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	
380		OCH <sub>3</sub>	этил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
381		OCH <sub>3</sub>	аллил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
382		OCH <sub>3</sub>	аллил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	
383		OCH <sub>3</sub>	этил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	
384		OCH <sub>3</sub>	этил	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
385		OCH <sub>3</sub>	аллил	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	N	N	
386		OCH <sub>3</sub>	аллил	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	
387		OCH <sub>3</sub>	этил	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	N	N	

\*) соль - гидрохлорид

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 12



N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
388	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил
389	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	изопропил
390	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
391	CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
392	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	I	H	1-метоксиэтил
393	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	I	H	1-метоксиэтил
394	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Cl	H	1-метоксиэтил
395	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	1-метоксиэтил
396	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	1-метоксиэтил
397	CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	I	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
398	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	Br	H	изопропил
399	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	Br	H	изопропил
400	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил
401	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	изопропил
402	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
403	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил
404	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

RU 2153494 C2

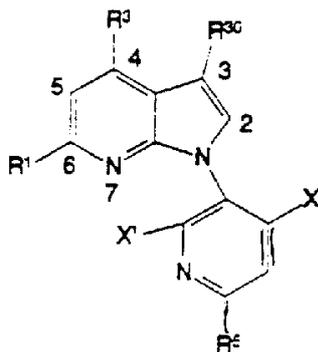
RU 2153494 C2

N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3a</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
405	CH <sub>3</sub>	морфолино	H	I	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил
406	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Br	H	изопропил
407	CH <sub>3</sub>	Ph	H	I	H	1-метоксиэтил
408	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
409	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	I	H	1-метоксиэтил
410	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	1-метоксиэтил
411	CH <sub>3</sub>	морфолино	H	I	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
412	CH <sub>3</sub>	Cl	H	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
413	CH <sub>3</sub>	Ph	H	Br	H	изопропил
414	CH <sub>3</sub>	NHEt	H	Br	H	изопропил
415	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
416	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
417	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил
418	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPh	H	Br	H	изопропил
419	CH <sub>3</sub>	2-тиофенил- метокси	H	Br	H	изопропил
420	CH <sub>3</sub>	OCH(OH)Ph	H	Br	H	изопропил
421	CH <sub>3</sub>	н-пропокси	H	Br	H	изопропил
422	CH <sub>3</sub>	-C(=O)N(Me) <sub>2</sub>	H	Br	H	изопропил
423	CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил
424	Cl	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил
425	N-Me <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
426	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
427	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
428	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br	H	изопропил
429	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-COH	Br	H	изопропил

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Таблица 13



N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
430	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил
431	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	изопропил
432	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
433	CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
434	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	I	H	1-метоксиэтил
435	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	I	H	1-метоксиэтил
436	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Cl	H	1-метоксиэтил
437	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	1-метоксиэтил
438	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	1-метоксиэтил
439	CH <sub>3</sub>	морфолино	CN	I	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
440	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	Br	H	изопропил
441	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	Br	H	изопропил
442	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил
443	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	изопропил
444	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
445	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил
446	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
447	CH <sub>3</sub>	морфолино	H	I	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

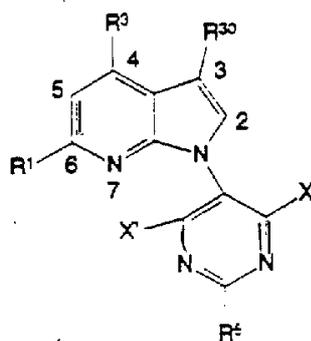
RU ? 1 5 3 4 9 4 C 2

N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
448	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Br	H	изопропил
449	CH <sub>3</sub>	Ph	H	I	H	1-метоксиэтил
450	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
451	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	I	H	1-метоксиэтил
452	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	1-метоксиэтил
453	CH <sub>3</sub>	-морфолино	H	I	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
454	CH <sub>3</sub>	Cl	H	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
455	CH <sub>3</sub>	Ph	H	Br	H	изопропил
456	CH <sub>3</sub>	NHEt	H	Br	H	изопропил
457	CH <sub>3</sub>	NHC(=O)CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
458	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
459	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил
460	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPh	H	Br	H	изопропил
461	CH <sub>3</sub>	2-тиофенил метокси	H	Br	H	изопропил
462	CH <sub>3</sub>	OCH(OH)Ph	H	Br	H	изопропил
463	CH <sub>3</sub>	n-пропокси	H	Br	H	изопропил
464	CH <sub>3</sub>	-C(=O)N(Me) <sub>2</sub>	H	Br	H	изопропил
465	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил
466	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил
467	N-Me	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
468	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
469	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
470	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br	H	изопропил
471	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CCH	Br	H	изопропил

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Таблица 14



N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
472	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил
473	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	изопропил
474	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
475	CH <sub>3</sub>	-морфолино	CN	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
476	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	I	H	1-метоксиэтил
477	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	I	H	1-метоксиэтил
478	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Cl	H	1-метоксиэтил
479	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	I	H	1-метоксиэтил
480	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	1-метоксиэтил
481	CH <sub>3</sub>	-морфолино	CN	I	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
482	CH <sub>3</sub>	Cl	CN	Br	H	изопропил
483	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	Br	H	изопропил
484	CH <sub>3</sub>	Ph	CN	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил
485	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	изопропил
486	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
487	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-SCH <sub>3</sub>	H	изопропил
488	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
489	CH <sub>3</sub>	-морфолино	H	I	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил
490	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Br	H	изопропил

RU 2153494 C2

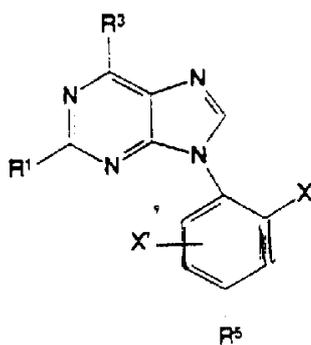
RU 2153494 C2

N	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>30</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>
491	CH <sub>3</sub>	Ph	H	I	H	1-метоксиэтил
492	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
493	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	I	H	1-метоксиэтил
494	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	1-метоксиэтил
495	CH <sub>3</sub>	морфолино	H	I	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
496	CH <sub>3</sub>	Cl	H	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил
497	CH <sub>3</sub>	Ph	H	Br	H	изопропил
498	CH <sub>3</sub>	-NHEt	H	Br	H	изопропил
499	CH <sub>3</sub>	-NHC(=O)CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
500	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
501	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил
502	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OPh	H	Br	H	изопропил
503	CH <sub>3</sub>	2-тиофенил метокси	H	Br	H	изопропил
504	CH <sub>3</sub>	OCH(OH)Ph	H	Br	H	изопропил
505	CH <sub>3</sub>	n-пропокси	H	Br	H	изопропил
506	CH <sub>3</sub>	-C(=O)N(Me) <sub>2</sub>	H	Br	H	изопропил
507	CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> Ph	H	Br	H	изопропил
508	Cl	CH <sub>3</sub>	CN	Br	H	изопропил
509	N-Me <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
510	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
511	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	изопропил
512	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Br	H	изопропил
513	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CCH	Br	H	изопропил

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

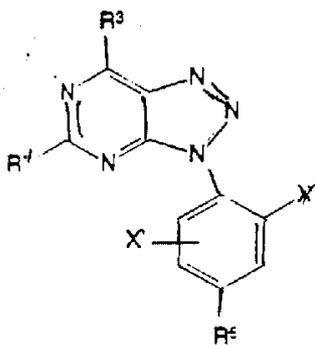
Таблица 15



№Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл.,°С	
514	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил		
515	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил		
516	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил		
517	CH <sub>3</sub>	-морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил		
518	CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил		
519	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил		
520	101	CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H	изопропил	49-52
521	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил		
522	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил		
523	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	изопропил		
524	CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил		
525	CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил		
526	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил		
527	102	CH <sub>3</sub>	морфолино	Br	H	изопропил	132-135
528	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил		
529	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил		
530	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		
531	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил		
532	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил		

№ Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	T.пл.,°C
533	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил	
534	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H	изопропил	
535	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил	
536	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил	
537	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
538	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
539	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил	
540	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил	
541	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	морфолино	Br	H	изопропил	

Таблица 16



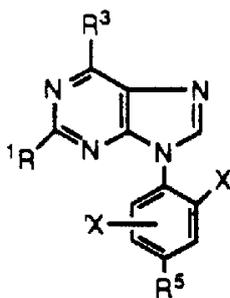
№ Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	T.пл.,°C
542	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил	
543	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил	
544	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
545	CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
546	CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил	
547	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил	

№ Пример	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Т.пл.,°С	
548	103	CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H	изопропил	МС 368
549		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил	
550		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил	
551		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
552		CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
553		CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил	
554		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил	
555	104	CH <sub>3</sub>	морфолино	Br	H	изопропил	145-148
556		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил	
557		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил	
558		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
559		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
560		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил	
561		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил	
562		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H	изопропил	
563		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	изопропил	
564		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	I	H	изопропил	
565		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
566		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	морфолино	I	6-CH <sub>3</sub>	изопропил	
567		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	Br	H	изопропил	
568		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SMe	H	изопропил	
569		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	морфолино	Br	H	изопропил	

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 17

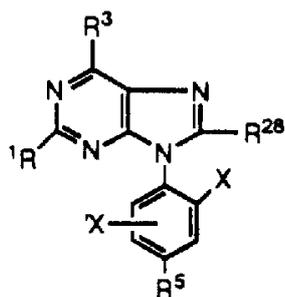


R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	т. пл., (°C)
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	6-OMe	OMe	масло
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OMe) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	117-120
Me	CN	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(Et) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(Et)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	Br	H	i-Pr	125-126
Me	N(n-Pr) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	81-83
Me	N(n-Pr)(c-PrCH <sub>2</sub> )	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(n-Bu) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(n-Pr)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	125-126
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	аморфн.
Me	NH[CH(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	52-54
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> OH)]	Br	H	i-Pr	85-87
Me	NH[CH(n-Pr)(CH <sub>2</sub> OH)]	Br	H	i-Pr	129-130
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	105-106
Me	O[CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe]	Br	H	i-Pr	75-76
Me	OCH(Et) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	106-108
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	103-104
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> -cPr)	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	74-76
Me	N(Et)n-Bu	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	86-88
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Cl	6-OMe	OMe	141.5-142
Me	N(Et)n-Bu	Cl	6-OMe	OMe	126-127
Me	N(Et)n-Bu	Br	6-OMe	OMe	125-126

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 18

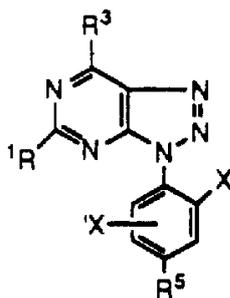


R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	R <sup>28</sup>	т.пл. (°C)
Me	Cl	Br	H	i-Pr	Me	115-116
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	Me	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	Me	масло
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	Me	50-51
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	масло
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	112-113
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	OMe	MS461
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	Cl	MS465
Me	N(Et)n-Bu	Cl	6-OMe	OMe	Me	107-109
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Cl	6-OMe	OMe	Me	125-126
Me	Cl	Br	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>	132-133
Me	N(Et)n-Bu	Cl	6-OMe	OMe	n-Bu	масло

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 19



R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	т. пл. (°C)
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	93-94
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	85-86
Me	N(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(n-Pr) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(n-Pr)(c-Pr-CH <sub>2</sub> )	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(n-Bu) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N(n-Pr)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	аморфн.
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ](CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Br	H	i-Pr	120-22 579
Me	N(Et) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	92-93
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ](CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]-1-ПИРИДАМ	Br	H	i-Pr	94-95
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN]-3-ПИКОЛАМ	Br	H	i-Pr	70-73
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ](c-Pr-CH <sub>2</sub> )	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]БИМЗИА	Br	H	i-Pr	117-118
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]-1-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-бензил] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
Me	NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	134-36
Me	NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	109-110
Me	NH(n-Pr)	Br	H	i-Pr	156-157
Me	NH(c-Pr-CH <sub>2</sub> )	Br	H	i-Pr	166-167
Me	NH(n-Bu)	Br	H	i-Pr	149-151
Me	NH[CH(Et) <sub>2</sub> ]	Br	H	i-Pr	171-72
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	154-55
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )OH]	Br	H	i-Pr	157-159
Me	NH[CH(n-Pr)(CH <sub>2</sub> )OH]	Br	H	i-Pr	154-155
Me	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )CCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	132-134
Me	(+)-NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	114-115
Me	(-)-NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	114-115
Me	(+)-N(Me)[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )OCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	масло
Me	NH[CH(Et)COOCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	67-69
Me	OCH(Et)CH <sub>2</sub> OMe	Br	H	i-Pr	69-70
Me	OEt	Br	H	i-Pr	масло
Me	OCH(Et) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
H	Cl	Br	H	i-Pr	207-209
H	N(Et)n-Bu	Br	H	i-Pr	масло
H	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	масло
H	NH[CH(Et)(CH <sub>2</sub> )CCH <sub>3</sub> ]	Br	H	i-Pr	117-118
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	H	H	i-Pr	80-81

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Таблица 19 (продолж.)

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	т.пл. (°C)
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	I	H	i-Pr	87-88
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	6-OMe	OMe	масло
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83-85
Me	N(Et)n-Bu	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	MS 353
Me	N(н-пропила) (CH <sub>2</sub> cPr)	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83-85
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	127-129
Me	N(н-пропила) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	66-68
Me	N(H)(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	142-144
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	MS 355
Me	N(cPr)(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	77-79
Me	N(бензила) (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	MS 417
Me	N(H)(CH(Et)(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	156-158
Me	N(H)(CH-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	185-187
Me	N(H)(CH-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	170-172
Me	N(H)(CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	176-178
Me	N(H)(CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	163-165
Me	N(H)(CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	151-152
Me	N(H)(CH(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	175-176
Me	N(H) циклопентан	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	190-191
Me	N(H) циклогексан	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	164-166
Me	N(H) метилциклогексан	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	177-179
Me	N(H)3-тетрагидрофуран	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	168-170
Me	(R)-(+)-N(H) (CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	158-160
Me	N(H) (2-метокси-6-метилфенил)	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	217-219
Me	N(H)(CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> OH))	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	177-178
Me	CH(Et)(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	Br	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	120-121
Me	CH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	MS 384
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) (н-бутил)	CF <sub>3</sub>	H	NMe <sub>2</sub>	142-143
Me	N(н-пропила) (CH <sub>2</sub> cPr)	CF <sub>3</sub>	H	NMe <sub>2</sub>	118-120
Me	N(н-пропила) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	NMe <sub>2</sub>	133-135
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	NMe <sub>2</sub>	105-109
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	SMe	масло
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	SO <sub>2</sub> Me	141
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	COMe	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	Br	масло
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	Br	масло
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	I	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	I	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Cl	6-OMe	OMe	116-117
Me	N(Et)n-Bu	Cl	6-OMe	OMe	масло
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Cl	6-OMe	OMe	110-113
Me	N(н-пропила) (CH <sub>2</sub> cPr)	Cl	6-OMe	OMe	112-114
Me	N(H)(CH(Et)(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ))	Cl	6-OMe	OMe	121-122
Me	N(Et)n-Bu	Br	6-OMe	OMe	118-119
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	OCF <sub>3</sub>	масло
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	OCF <sub>3</sub>	масло
Me	N(н-пропила) (CH <sub>2</sub> cPr)	Br	H	OCF <sub>3</sub>	масло
Me	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	H	OCF <sub>3</sub>	масло

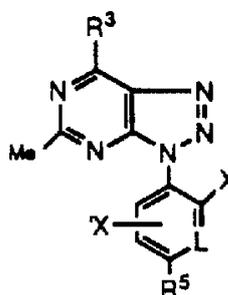
RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Таблица 19 (продолж.)

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	Т.пл. (°C)
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	6-OMe	NMe <sub>2</sub>	масло
Me	N(Et)n-Bu	Br	6-OMe	NMe <sub>2</sub>	масло
Me	N(H)[CH(Et)(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )]	Br	6-OMe	NMe <sub>2</sub>	масло
Me	N(н-пропил) <sub>2</sub>	Br	6-OMe	NMe <sub>2</sub>	масло
Me	N((CH <sub>2</sub> Ph)(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	Br	6-OMe	NMe <sub>2</sub>	масло
Me	N((CH <sub>2</sub> c-Pr)(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	Br	6-OMe	NMe <sub>2</sub>	масло
Me	N(Me)[CH(Et)(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )]	Br	H	OCF <sub>3</sub>	масло
Me	N[CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	NMe <sub>2</sub>	139-140
Me	N(Et)n-Bu	Br	H	NMe <sub>2</sub>	113-114
Me	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Br	H	NMe <sub>2</sub>	108-109
Me	N(н-пропил) <sub>2</sub>	Br	H	Br	118-119

Таблица 20

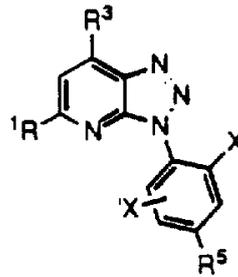


L	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	Т.пл. (°C)
N	Cl	Me	6-Me	Me	204-206
N	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	Me	6-Me	Me	MS386
N	N(n-Bu)Et	Me	6-Me	Me	MS354
N	N(н-пропил) <sub>2</sub>	Me	6-Me	Me	MS354
N	N(н-пропил)(CH <sub>2</sub> cPr)	Me	6-Me	Me	MS366

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 21



R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	X	X'	R <sup>5</sup>	Т. пл. (°С)
CH <sub>3</sub>	-N(n-Bu)Et	Br	H	i-Pr	168-171
CH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	H	i-Pr	87.5-89.5
CH <sub>3</sub>	-N(n-Bu)Et	SCH <sub>3</sub>	H	i-Pr	l
CH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	i-Pr	a
CH <sub>3</sub>	-N(n-Bu)Et	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	i-Pr	151-153
CH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	i-Pr	143-145
CH <sub>3</sub>	-NHCH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )Et	SCH <sub>3</sub>	H	i-Pr	124-127
CH <sub>3</sub>	-NEt <sub>2</sub>	Br	H	Br	112-114
CH <sub>3</sub>	-NH(o-Pr)	Br	H	Br	201-203

\* хлористовод. соль

+ рацемат,

l: жидкость,

a: аморфн.

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Таблица 22

Образец №	Пример, №	Ингибирование К <sub>д</sub> (нМ)
1	1	++
2		+-
3		++
4	2	+++
5		++
6		++
7		+++
8		+++
9	3	+++
10		+++
11		+++
12		++
13		+++
14		++
15		+++
16	4	+++
17		+++
18		+++
19		+++
20		+++
21	5	+++
22		++
23		+++
24		++
25		+++
26		+++
27		+++
28		+++
29	6	+++
30	7	+++
31	8	+++
32		+++
33	9	---
34	10	+++
37		+++
49	12	+
50	13	+++

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Образец №	Пример, №	Ингибирование K <sub>i</sub> (нМ)
51		++
52		+
53		+
54		+
55		+++
56	14	+++
57	15	+++
58	16	+++
59	17	+++
60		++
61	18	+++
62		++
63	19	+
64	20	+
65	21	+
66		+
68		+
69		+
70		+
71		+
72		+
73	22	+++
74		+++
78		+
95		++
130		++
131		+
132		+
133		++
134	23	+++
135		+++
136		+++
137		+++
138	24	+++
139	25	+++
140	26	---
141		+++
142		+++
143		+++
145		+

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2

Образец №	Пример, №	Ингибирование K <sub>i</sub> (нМ)
146		-
147		- + -
148		+ + -
149		+ + -
150		+ + +
151		+ + +
152		+ + +
153		+ + +
154		+ + +
155		+ + +
156		+ + +
157		+ + +
158		+ + +
159	27	+ + +
160	28	+ + +
161		+ + +
162		+ + +
163		+ +
165	31	+ + +
166	34	+ + +
167	32	+ + +
168	35	+ + +
170	36	+ + +
171	38	+ + +
172	39	+ + +
173	40	+ +
174	41	+ + +
175	42	+ +
176	43	+ + +
177	33	+ +
178	44	+ + +
179	45	+
180	46	+ + +
181	47	+ + +
182	48	- - -
183	49	+
184		+ +
185	51	+ + +

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Образец №	Пример, №	Ингибирование K <sub>i</sub> (нМ)
186	52	+++
187		+++
188	54	++-
189	55	+++
190	56	+++
191	57	+++
192		+++
193		+++
194		+++
195		+++
196		+++
197		++
201		+++
203		++
204		+
205		+++
206		++-
207		+++
208		+++
209		+++
210		++
211		+++
212		+++
213		+++
214		++
215		++
216		+++
217		+++
218		+++
219		+++
221		+++
222	58	++
223		++
224	63	+++
225	59	+++
226		+++
227		+++
228		++

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU ? 1 5 3 4 9 4 C 2

Образец №	Пример, №	Ингибирование K <sub>i</sub> (нМ)
229		+
230	60	+++
231		+
232		+++
236		+++
237		+-
238		+++
239		+++
240		+++
241		+++
242	29	++
243		+
244		+
245		+
246		+++
247		+++
248		+++
249	30	+
250		++
251	62	++
252		+
253	61	++
254	64	+++
255	74	++
256	66	+++
257	65	+++
258	68	+++
259	75	+++
260	69	+++
261	67	+++
262	70	+++
263	71	+++
264	77	+
265	76	+++
266	78	++
267	79	---
268		+-
269		+++
270		+

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

RU 2 1 5 3 4 9 4 C 2

Образец №	Пример, №	Ингибирование K <sub>i</sub> (нМ)
271		+++
272		+
273		++
274		+
275		+++
276		+++
277		+++
278		+++
279		+++
280		+++
281		+++
282		+++
283		+
284		+++
285		+++
286		+++
287		++
288		+++
289		+++
290		+++
291		+++
292		+++
293		+++
294		+++
295		+++
296		+++
297	80	+++
298	82	+++
299	83	+++
300	84	+++
301	85	+++
302	86	+++
303	87	+++
304	88	+++
305	89	+++
307	91	+++
308	92	---
309	93	+++
310	94	++
311	95	---
312	96	+++

RU 2153494 C2

RU 2153494 C2