РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 463 302** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008120848/04, 26.10.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.10.2006

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
28.10.2005 US 60/731,299
24.05.2006 US 60/803,061

(43) Дата публикации заявки: **10.12.2009** Бюл. № 34

(45) Опубликовано: **10.10.2012** Бюл. № **28**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2005/049033 A1, 02.06.2005. STEPHANOS IOANNIDIS et al., Discovery of 5-Chlor-N2-[(1S)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-N4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine(AZD1480)as novel Inhibitor of the JAK/Stat Pathway, J.Med. Chem., 2011, 54, 262-276. RU 2249591 C2, 10.04.2005.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **28.05.2008**

(86) Заявка PCT:
GB 2006/003978 (26.10.2006)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2007/049041 (03.05.2007)

Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой, рег.№ 11

(72) Автор(ы):
ФЭН Сяомэй (US),
ГУАНЬ Сюйпин (US),
КАНЬ Ин (CN),
ИОАННИДИС Стефанос (US),
ПЭН Бу (US),
СУ Мэй (US),
ВАН Бинь (US),
ВАН Тао (US),
ЧЖАН Хайцзунь (US)

(73) Патентообладатель(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-(3-АМИНОПИРАЗОЛ)ПИРИМИДИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новому соединению: 5-хлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамину или его фармацевтически приемлемой соли, обладающим свойствами ингибитора тирозинкиназ, в частности JAK-киназы. Указанное соединение может быть использовано при лечении рака. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на его основе. 2 н. и 3 з. п-та ф-лы, 5 схем, 37 пр.

RU 2463302 C2

RU 2463302 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 463 302** (13) **C2**

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

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008120848/04, 26.10.2006**

(24) Effective date for property rights:
26.10.2006

Priority:
(30) Convention priority:
28.10.2005 US 60/731,299
24.05.2006 US 60/803,061

(43) Application published: **10.12.2009** Bull. 34

(45) Date of publication: **10.10.2012 Bull. 28**

(85) Commencement of national phase: **28.05.2008**

(86) PCT application:
GB 2006/003978 (26.10.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/049041 (03.05.2007)

Mail address:
105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str.1, sektsija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.№ 11

(72) Inventor(s):
FEhN Sjaomehj (US),
GUAN' Sjujpin (US),
KAN' In (CN),
IOANNIDIS Stefanos (US),
PEhN Bu (US),
SU Mehj (US),
VAN Bin' (US),
VAN Tao (US),
ChZhAN Khajtszun' (US)

(73) Proprietor(s):
ASTRAZENEKA AB (SE)

RU 2463302 C2

(54) 4-(3-AMINOPYRAZOLE)PYRIMIDINE APPLICABLE AS TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR TREATING MALIGNANT GROWTH

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to the new compound 5-chlor-N^2-[(1S)-1-(5-flouropyrimidin-2-yl)ethyl]-N^4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine or its pharmaceutically acceptable salt possessing the properties of a tyrosine kinase inhibitor, particularly JAK-kinase. The invention also refers to a based pharmaceutical composition.

EFFECT: compound may be used for treating cancer.

5 cl, 5 dwg, 37 ex

RU 2463302 C2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным пиразола, их фармацевтическим композициям и способам применения. Дополнительно, настоящее изобретение относится к терапевтическим способам лечения и предотвращения злокачественных новообразований и к применению этих производных пиразола для приготовления лекарственных средств для применения для лечения и предотвращения злокачественных новообразований.

Предпосылки создания изобретения

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой подсемейство белковых киназ, которые играют решающую роль в передаче клеточных сигналов и вовлечены в различные злокачественные процессы, включая пролиферацию клеток, выживание клеток, ангиогенез и метастазирование. В

настоящее время идентифицировано около 100 различных RTK, включая тропомиозин-родственные киназы (Trk).

Trk представляют собой рецепторы с высоким сродством, которые активируются группой растворимых факторов роста, называемых нейротрофинами (NT). Семейство рецепторов Trk включает три члена - TrkA, TrkB и TrkC. Среди NT представлены (i) фактор роста нервов (NGF), который активирует TrkA, (ii) фактор роста, имеющий происхождение из головного мозга (BDNF), и NT-4/5, которые активируют TrkB, и (iii) NT3, который активирует TrkC. Каждый Trk рецептор включает внеклеточный домен (связывающий лиганд), трансмембранный участок и внутриклеточный домен (включающий киназный домен). При связывании лиганда, киназа катализирует аутофосфорилирование и запускает нижерасположенные пути передачи сигналов.

Trk в большом количестве экспрессируются в нервной ткани в процессе ее развития, при этом Trk являются критическими для поддержания и выживания этих клеток. Тем не менее, постэмбриональная роль оси (или метаболического пути) Trk/нейротрофин остается невыясненной. В литературе приведены сведения, подтверждающие, что Trk играют важную роль как в развитии, так и в функционировании нервной системы (Patapoutian, A. и др., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

В последнее десятилетие было опубликовано очень много статей, указывающих на связь между передачей сигналов с помощью Trk и злокачественным новообразованием. Например, в то время как у взрослых за пределами нервной ткани Trk экпрессируется на низком уровне, на поздней стадии рака предстательной железы экспрессия Trk повышается. Как в нормальных тканях предстательной железы, так и в андроген-зависимых опухолях предстательной железы наблюдается низкий уровень экспрессии Trk A и невыявляемые уровни Trk B и C. Однако на поздней стадии андроген-независимого рака предстательной железы повышается уровень всех изоформ Trk рецепторов, а также их родственных лигандов. Существует дополнительное подтверждение того, что выживание этих злокачественных клеток рака предстательной железы на поздних стадиях становится зависимым от оси Trk/нейротрофин. Следовательно, ингибиторы Trk могут представлять собой класс средств, вызывающих апоптоз, которые специфичны к андроген-

независимому раку предстательной железы (Weeraratna, A. T. и др., *The Prostate*, 2000, 45, I40-I48).

Кроме того, в недавно опубликованных источниках также указывается на связь между сверхэкспрессией, активацией, амплификацией и/или мутациями Trk и секреторным раком молочной железы (*Cancer Cell*, 2002, 2, 367-376), раком прямой кишки (Bardelli и др., *Science*, 2003, 300, 949-949) и раком яичников (Davidson, B. и др., *Clinical Cancer Research*, 2003, 9, 2248-2259).

Опубликовано несколько отчетов о селективных ингибиторах Trk тирозинкиназы. Cephalon описали CEP-751, CEP-701 (George, D. и др., *Cancer Research*, 1999, 59, 2395-2341) и другие аналоги индолокарбазола (WO0114380) в качестве ингибиторов Trk. Показано, что CEP-701 и/или CEP751, при сочетании с хирургически или химически вызванным удалением андрогенов, обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с одной монотерапией. GlaxoSmithKline описали определенные соединения оксиндола в качестве ингибиторов TrkA в заявках WO0220479 и WO0220513. Недавно, Japan Tobacco сообщила о пиразолильных сопряженных циклических соединениях в качестве ингибиторов Trk (JP2003231687A). Pfizer также недавно опубликовал определенные изотиазольные ингибиторы Trk A (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3444-3448).

Дополнительно к описанному выше, Vertex Pharmaceuticals описали соединения пиразола в качестве ингибиторов GSK3, Aurora, и т.д. в заявках WO0250065, WO0262789,WO03027111 и WO200437814; и AstraZeneca сообщила о соединениях пиразола в качестве ингибиторов по отношению к IGF-1 рецепторной киназе (WO0348133). AstraZeneca также сообщила об ингибиторах Trk в международных заявках WO 2005/049033, WO 2005/103010, WO 2006/082392, WO 2006/087530 и WO 2006/087538.

Другой такой группой является семейство JAK. Путь передачи сигналов JAK (Янус-ассоциированная киназа)/STAT (переносчики сигналов и активаторы транскрипции) вовлечен в различные гиперпролиферативные и связанные со злокачественным новообразованием процессы, включая осуществление клеточного цикла, апоптоз, ангиогенез, инвазию, метастазирование и ускользание от механизмов иммунной системы (Haura и др., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna и др., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434).

JAK семейство состоит из четырех нерецепторных тирозинкиназ Tyk2, JAK1, JAK2 и JAK3, которые играют решающую роль в передаче сигналов, опосредованной цитокинами и фактором роста. Связывание цитокина и/или фактора роста с рецептором (ами) на поверхности клеток способствует димеризации рецепторов и облегчает активацию связанной с рецептором JAK путем аутофосфорилирования. Активированная JAK фосфорилирует рецептор, создавая сайты установки для SH2 домен-содержащих сигнальных белков, в частности STAT семейства белков (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b и 6). Связанные с рецептором STAT сами фосфорилируются с помощью JAK, способствуя их диссоциации от рецептора, и последующей димеризации и транслокации в ядро. После проникновения в ядро, STAT связывают ДНК и взаимодействуют с другими транскрипционными факторами для регуляции экспрессии различных генов, включая, но не ограничиваясь только ими, гены, кодирующие ингибиторы апоптоза (например, Bcl-XL, Mcl-1) и регуляторы клеточного цикла (например, Циклин D1/D2, c-myc) (Haura и др., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna и др., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434).

В последнее десятилетие в научной литературе было опубликовано большое количество исследований, указывающих на связь конститутивной JAK и/или STAT передачи сигналов с гиперпролиферативными нарушениями и злокачественным новообразованием. Конститутивная активация STAT семейства, в частности STAT3 и STAT5, была обнаружена при различных злокачественных новообразованиях и гиперпролиферативных нарушениях (Haura и др., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324). Кроме того, аберрантная активация пути передачи сигналов JAK/STAT обеспечивает важные пролиферативные и/или антиапоптотические направления передачи сигналов нижерасположенным различным тирозинкиназам (например, Flt3, EGFR), конститутивная активация которых вовлечена в качестве ключевых пусковых механизмов при различных злокачественных новообразованиях и гиперпролиферативных нарушениях (Tibes и др., Annu Rev Pharmacol Toxicol 2550, 45, 357-384; Choudhary и др., International Journal of Hematology 2005, 82(2), 93-99; Sordella и др., Science 2004, 305, 1163-1167). Дополнительно, повреждение негативно регуляторных белков, таких как супрессоры цитокиновой передачи сигналов (SOCS) также может оказывать влияние на

активированное состояние пути передачи сигналов JAK/STAT при заболевании (JC Tan и Rabkin R, Pediatric Nephrology 2005, 20, 567-575).

При различных болезненных состояниях были идентифицированы некоторые мутированные формы JAK2. Например, транслокации, приводящие к слиянию домена киназы JAK2 с доменом олигомеризации, TEL-JAK2, Bcr-JAK2 и PCM1-JAK2, вовлечены в патогенез различных гематологических злокачественных заболеваний (SD Turner и Alesander DR, Leukemia, 2006, 20, 572-582). Недавно была обнаружена уникальная приобретенная мутация, кодирующая замену валина на фенилаланин (V617F) в JAK2 у многих пациентов с истинной полицитемией, идиопатической тромбоцитемией и идиопатическим миелофиброзом и в меньшей степени при некоторых других заболеваниях. Мутантный белок JAK2 способен активировать нижерасположенную передачу сигналов при отсутствии цитокиновой стимуляции, что приводит к автономному росту и/или повышенной чувствительности к цитокинам и, предположительно, играет решающую роль в развитии этих заболеваний (MJ Percy и McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93).

JAK (в особенности JAK3) имеют важное биологическое значение при подавлениях иммунитета и описано применение ингибиторов JAK киназы в качестве средств для предотвращения отторжения трансплантированных органов (Changelian, P.S. и др., Science, 2003, 302, 875-878). Merck (Thompson, J. E. и др., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1219-1223) и Incyte (WO2005/105814) описали ингибиторы JAK2/3 на основе имидазола с ферментативной эффективностью при единичных нМ уровнях. Недавно Vertex описал азаиндолы в качестве ингибиторов JAK (WO2005/95400). AstraZeneca опубликовала хинолин-3-карбоксамиды в качестве ингибиторов JAK3 (WO2002/92571).

Дополнительно к описанном выше, Vertex Pharmaceuticals описали соединения пиразола в качестве ингибиторов GSK3, Aurora, и др. в WO2002/50065, WO2002/62789,WO2003/027111 и WO2004/37814; и AstraZeneca сообщила о соединениях пиразола в качестве ингибиторов по отношению к IGF-1 рецепторной киназе – WO2003/48133 - и Trk в WO2005/049033 и WO2005/103010.

Сущность изобретения

Согласно настоящему изобретению, заявителями были обнаружены новые соединения пиразола или их фармацевтически приемлемые соли, которые обладают ингибирующим действием по отношению к Trk киназе и, следовательно, пригодны в связи с их антипролиферативным и/или проапоптотическим (таким как противораковое) действием и в способах лечения человека или животного. Изобретение также относится к способам получения указанных соединений пиразола или их фармацевтически приемлемых солей, к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению для приготовления лекарственных средств для применения для получения антипролиферативного и/или проапоптотического действия у теплокровных животных, таких как человек.

Согласно настоящему изобретению, заявителями также обеспечиваются способы применения указанных соединений пиразола или их фармацевтически приемлемых солей для лечения злокачественного новообразования.

Свойства соединений, заявляемых в настоящем изобретении, как полагают, являются ценными для лечения болезненных состояний, связанных с пролиферацией клеток, таких как злокачественные новообразования (со́лидные опухоли и лейкоз), фибропролиферативные нарушения и нарушения дифференциации, псориаз, ревматоидный артрит, саркома Капоши, гемангиома, острая и хроническая нефропатии, атерома, атеросклероз, артериальный рестеноз, аутоиммунные заболевания, острые и хронические воспалительные процессы, заболевания костей и заболевания глаз с пролиферацией сосудов сетчатки.

Кроме того, соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, как полагают, являются ценными для лечения или профилактики злокачественных новообразований, выбранных из врожденной фибросаркомы, аденомиосаркомы, мезотелиомы, острого миелобластного лейкоза, острого лимфолейкоза, множественной миеломы, меланомы, рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, диффузной эндотелиомы костей, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичников, рака молочной железы, включая секреторный рак молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, включая гормональнорезистентный рак предстательной железы, рака мочевого пузыря,

меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, лимфомы, рака щитовидной железы, включая папиллярный рак щитовидной железы, мезотелиомы и лейкоза; предпочтительно рака яичников, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы и рака легкого - NSCLC и SCLC; более предпочтительно рака предстательной железы; и более предпочтительно гормональнорезистентного рака предстательной железы.

Согласно настоящему изобретению, заявителями в дальнейшем были обнаружены новые соединения и их фармацевтически приемлемые соли, которые обладают ингибирующим действием по отношению к JAK киназе и, следовательно, пригодны в связи с их антипролиферативным и/или проапоптотическим действием и в способах лечения человека или животного. Изобретение также относится к способам получения указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей, к фармацевтическим композициям, которые его содержат, и к их применению для приготовления лекарственных средств для применения для получения антипролиферативного и/или проапоптотического действия у теплокровных животных, таких как человек. Также в соответствии с настоящим изобретением заявителями обеспечиваются способы применения указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей, для лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического синдрома и злокачественного новообразования.

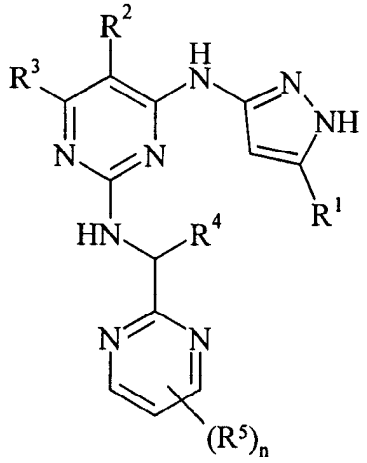
Свойства соединений, заявляемых в настоящем изобретении, как полагают, являются ценными для лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического синдрома, и злокачественного новообразования путем ингибирования тирозинкиназ, в особенности JAK семейства и более предпочтительно JAK2. Способы лечения целевой тирозинкиназной активности, в особенности активности JAK семейства и более предпочтительно активности JAK2, которая вовлечена в различные миелопролиферативные нарушения, миелодиспластический синдром и процессы, связанные со злокачественным новообразованием. Таким образом, ингибиторы тирозинкиназы, в особенности JAK семейства и более предпочтительно JAK2, как полагают, являются активными по отношению к миелопролиферативным нарушениям, таким как хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, идиопатическая тромбоцитемия, миелоидная метаплазия с миелофиброзом, идиопатический

миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз и гиперэозинофильный синдром, миелодиспластических синдромов и опухолевого заболевания, такого как рак молочной железы, яичников, легких, ободочной кишки, предстательной железы или других тканей, а также лейкозов, миелом и лимфом, опухолей центральной и периферической нервной системы, и опухолей других типов, таких как меланома, фибросаркома и остеосаркома. Ингибиторы тирозинкиназ, в особенности ингибиторы JAK семейства и более предпочтительно, ингибиторы JAK2 также являются полезными, как полагают, для лечения других пролиферативных заболеваний, включая, но не ограничиваясь только ими, аутоиммунные, воспалительные, неврологические и сердечно-сосудистые заболевания.

Кроме того, соединение или его фармацевтически приемлемые соли, по изобретению, как полагают, являются ценными для лечения или профилактики миелопролиферативных нарушений, выбранных из хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, идиопатической тромбоцитемии, миелоидной метаплазии с миелофиброзом, идиопатического миелофиброза, хронического миеломоноцитарного лейкоза и гиперэозинофильного синдрома, миелодиспластических синдромов и злокачественных новообразований, выбранных из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза; предпочтительно миеломы, лейкоза, рака яичника, рака молочной железы и рака предстательной железы.

Подробное описание изобретения

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы **(I)**:



(I)

в которой:

R^1 выбирают из водорода, гидрокси, амино, меркапто, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, C_{1-6}алкилсульфониламино, 3-х - 5-ти членного карбоциклила или 3-х - 5-ти членного гетероциклила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^6; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^7;

R^2 и **R^3** независимо выбирают из водорода, галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, (C_{1-6}алкил)$_2$N-$S(O)_2$-NH-, (C_{1-6}алкил)NH-$S(O)_2$-NH-, NH_2-$S(O)_2$-NH-, (C_{1-6}алкил)$_2$N-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил)-, (C_{1-6}алкил)NH-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил)-, NH_2-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил)-, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклил-R^{19}- или гетероциклил-R^{21}-; где R^2 и R^3 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^8; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9;

R^4 выбирают из циано, карбокси, карбамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алканоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила,

N,N-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбоциклила или гетероциклила; где R^4 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{10}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{11};

R^5 выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^5 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13};

n = 0, 1, 2 или 3; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

R^6, **R^8**, **R^{10}** и **R^{12}** независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^6, R^8, R^{10} и R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{14}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{15};

R^7, **R^9**, **R^{11}**, **R^{13}** и **R^{15}** независимо выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбамоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила; где R^7, R^9, R^{11}, R^{13} и R^{15} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16};

R^{14} и **R^{16}** независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^{14} и R^{16} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{17}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{18};

R^{17} выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, трифторметила, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, метила, этила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино, *N*-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила, *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, *N*-метилсульфамоила, *N*-этилсульфамоила, *N,N*-диметилсульфамоила, *N,N*-диэтилсульфамоила или *N*-метил-*N*-этилсульфамоила; и

R^{19} и **R^{21}** независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -$S(O)_s$-, -SO_2N(R^{25})- или -N(R^{26})SO_2-; где R^{22}, **R^{23}**, **R^{24}**, **R^{25}** и **R^{26}** независимо выбирают из водорода или C_{1-6}алкила и **s** представляет собой 0-2;

R^{18} выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбамоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, изобретение относится к соединениям формулы (I), в которой:

R^1 выбирают из водорода, гидрокси, амино, меркапто, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино,

N,N-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, C_{1-6}алкилсульфониламино, 3-х - 5-ти членного карбоциклила или 3-х - 5-ти членного гетероциклила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^6; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^7;

R^2 и **R^3** независимо выбирают из водорода, галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклил-R^{19}- или гетероциклил-R^{21}-; где R^2 и R^3 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^8; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9;

R^4 выбирают из циано, карбокси, карбамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алканоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбоциклила или гетероциклила; где R^4 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{10}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{11};

R^5 выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^5 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13};

n = 0, 1, 2 или 3; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

R^6, R^8, R^{10} и R^{12} независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^6, R^8, R^{10} и R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{14}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{15};

R^7, R^9, R^{11}, R^{13} и R^{15} независимо выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбамоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила; где R^7, R^9, R^{11}, R^{13} и R^{15} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16};

R^{14} и R^{16} независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^{14} и R^{16} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{17}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{18};

R^{17} выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, трифторметила, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, метила, этила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино, *N*-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила, *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио,

метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, *N*-метилсульфамоила, *N*-этилсульфамоила, *N,N*-диметилсульфамоила, *N,N*-диэтилсульфамоила или *N*-метил-*N*-этилсульфамоила; и

R^{19} и **R**^{21} независимо выбирают из -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)$_s$-, -SO$_2$N(R^{25})- или -N(R^{26})SO$_2$-; где **R**^{22}, **R**^{23}, **R**^{24}, **R**^{25} и **R**^{26} независимо выбирают из водорода или C$_{1-6}$алкила и s представляет собой 0-2;

R^{18} выбирают из C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$алканоила, C$_{1-6}$алкилсульфонила, C$_{1-6}$алкоксикарбонила, карбамоила, *N*-(C$_{1-6}$алкил)карбамоила, *N,N*-(C$_{1-6}$алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте, изобретение относится к соединениям формулы (I), в которой:

R^1 выбирают из водорода, гидрокси, амино, меркапто, C$_{1-6}$алкила, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$алкокси, C$_{1-6}$алканоилокси, *N*-(C$_{1-6}$алкил)амино, *N,N*-(C$_{1-6}$алкил)$_2$амино, C$_{1-6}$алканоиламино, C$_{1-6}$алкилсульфониламино, 3-х - 5-ти членного карбоциклила или 3-х - 5-ти членного гетероциклила; где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^6; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^7;

R^2 и **R**^{3} независимо выбирают из водорода, галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C$_{1-6}$алкила, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$алкокси, C$_{1-6}$алканоила, C$_{1-6}$алканоилокси, *N*-(C$_{1-6}$алкил)амино, *N,N*-(C$_{1-6}$алкил)$_2$амино, C$_{1-6}$алканоиламино, *N*-(C$_{1-6}$алкил)карбамоила, *N,N*-(C$_{1-6}$алкил)$_2$карбамоила, C$_{1-6}$алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C$_{1-6}$алкоксикарбонила, *N*-(C$_{1-6}$алкил)сульфамоила, *N,N*-(C$_{1-6}$алкил)$_2$сульфамоила, *N*-(C$_{1-6}$алкил)-*N*-(C$_{1-6}$алкилсульфонил)амино, C$_{1-6}$алкилсульфониламино, карбоциклил-R^{19}- или гетероциклил-R^{21}-; где R^2 и R^3 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^8; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9;

R^4 выбирают из циано, карбокси, карбамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алканоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбоциклила или гетероциклила; где R^4 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{10}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{11};

R^5 выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^5 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^{12}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{13};

n = 0, 1, 2 или 3; где значения R^5 могут быть одинаковыми или разными;

R^6, **R^8**, **R^{10}** и **R^{12}** независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^6, R^8, R^{10} и R^{12} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{14}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{15};

R^7, **R^9**, **R^{11}**, **R^{13}** и **R^{15}** независимо выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбамоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила; где R^7, R^9, R^{11}, R^{13} и R^{15}

независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{16};

R^{14} и **R^{16}** независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкилS(O)$_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклила или гетероциклила; где R^{14} и R^{16} независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^{17}; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^{18};

R^{17} выбирают из галогена, нитро, циано, гидрокси, трифторметокси, трифторметила, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, метила, этила, метокси, этокси, ацетила, ацетокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, *N*-метил-*N*-этиламино, ацетиламино, *N*-метилкарбамоила, *N*-этилкарбамоила, *N,N*-диметилкарбамоила, *N,N*-диэтилкарбамоила, *N*-метил-*N*-этилкарбамоила, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, мезила, этилсульфонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, *N*-метилсульфамоила, *N*-этилсульфамоила, *N,N*-диметилсульфамоила, *N,N*-диэтилсульфамоила или *N*-метил-*N*-этилсульфамоила; и

R^{19} и **R^{21}** независимо выбирают из простой связи, -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)$_s$-, -SO_2N(R^{25})- или -N(R^{26})SO_2-; где R^{22}, **R^{23}**, **R^{24}**, **R^{25}** и **R^{26}** независимо выбирают из водорода или C_{1-6}алкила и **s** представляет собой 0-2;

R^{18} выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алкилсульфонила, C_{1-6}алкоксикарбонила, карбамоила, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительными значениями изменяемых групп, содержащихся в формуле **(I)**, являются следующие значения. Такие значения могут

использоваться, если это является подходящим, в соответствии с любыми определениями, пунктами формулы или вариантами осуществления изобретения, указанными ранее в настоящем изобретении или в дальнейшем.

R^1 выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, 3-х - 5-ти членного карбоциклила, и *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^6; и где R^6 представляет собой галоген.

R^1 представляет собой C_{1-6}алкокси или 3-х - 5-ти членный карбоциклил.

R^1 выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или 3-х - 5-ти членного карбоциклила.

R^1 представляет собой C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси.

R^1 представляет собой 3-х - 5-ти членный карбоциклил.

R^1 представляет собой *N,N*(C_{1-6}алкил)$_2$амино.

R^1 представляет собой C_{1-6}алкил.

R^1 представляет собой C_{1-4}алкил.

R^1 представляет собой C_{1-6}алкокси.

R^1 выбирают из метила, метокси, трифторэтокси, изопропокси, циклопропила, и *N,N*-диметиламино;

R^1 представляет собой изопропокси или циклопропил.

R^1 представляет собой метил, метокси, изопропокси или циклопропил.

R^1 выбирают из метила, метокси, изопропокси, *N,N*-диметиламино, и циклопропила.

R^1 представляет собой изопропокси.

R^1 представляет собой метил.

R^1 представляет собой этил.

R^1 выбирают из метила, этила, пропила и бутила.

R^1 выбирают из C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, и циклопропила.

R^1 представляет собой метокси.

R^1 представляет собой циклопропил. R^1 представляет собой *N,N*-диметиламино.

R^2 выбирают из водорода, галогена, нитро, и C_{1-6}алкила, где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8; и где R^8 представляет собой галоген.

R^2 выбирают из водорода, хлора, фтора, брома, нитро, и трифторметила.

R^2 представляет собой галоген.

R^2 представляет собой C_{1-6}алкил, где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8; и где R^8 представляет собой галоген.

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклил-R^{19}- или гетероциклил-R^{21}-; где R^2 и R^3 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^8; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9.

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, галогена, нитро, циано, гидрокси, амино, карбокси, карбамоила, меркапто, сульфамоила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алканоила, C_{1-6}алканоилокси, *N*-(C_{1-6}алкил)амино, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, C_{1-6}алканоиламино, *N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила, C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где a представляет собой 0 - 2, C_{1-6}алкоксикарбонила, *N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила, *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, C_{1-6}алкилсульфониламино, карбоциклил-R^{19}- или гетероциклил-R^{21}-; где R^2 и R^3 независимо друг от друга необязательно могут быть замещены у атома углерода одним или несколькими R^8; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH- часть, то атом азота необязательно может быть замещен группой, выбранной из R^9.

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, галогена, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, или гетероциклил-R^{21}-; где R^{21} представляет собой простую связь.

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода и галогена.

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода и хлора.

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, фтора, хлора, брома, *N*-метил-*N*-мезиламино и морфолино.

R^2 представляет собой галоген и R^3 представляет собой водород.

R^2 представляет собой хлор и R^3 представляет собой водород.

R^2 представляет собой хлор или фтор и R^3 представляет собой водород. R^3 выбирают из водорода, галогена, циано, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, C_{1-6}алкила, (C_{1-6}алкил)$_2$N-S(O)$_2$-N(C_{1-6}алкил)-, и гетероциклил-R^{21}-, где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8; где R^8 представляет собой галоген; и где R^{21} представляет собой связь.

R^3 представляет собой водород.

R^3 представляет собой галоген.

R^3 выбирают из *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино и (C_{1-6}алкил)$_2$N-S(O)$_2$-N(C_{1-6}алкил)-.

R^3 выбирают из гетероциклил-R^{21}-, где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8; где R^8 представляет собой галоген; и где R^{21} представляет собой связь.

R^3 выбирают из водорода, хлора, циано, трифторметила, $(CH_3)_2N$-S(O)$_2$-$N(CH_3)$-, *N*-метил-*N*-мезиламино, и морфолино.

R^3 представляет собой $(CH_3)_2N$-S(O)$_2$-$N(CH_3)$-.

R^3 представляет собой *N*-метил-*N*-мезиламино,

R^3 представляет собой морфолино.

R^4 представляет собой C_{1-6}алкил.

R^4 представляет собой метил.

R^5 представляет собой галоген.

R^5 представляет собой фтор.

n = 1.

R^{19} и R^{21} независимо выбирают из -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)$_s$-, -SO$_2$N(R^{25})- или -N(R^{26})SO$_2$-; где R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25} и R^{26} независимо выбирают из водорода или C_{1-6}алкила и s представляет собой 0-2.

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси или 3-х - 5-ти членного карбоциклила;

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, галогена, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, или гетероциклил-R^{21}-;

R^4 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^5 представляет собой галоген;

n = 1;

R^{21} представляет собой простую связь;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 представляет собой C_{1-6}алкокси;

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода и галогена;

R^4 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^5 представляет собой галоген;

n = 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 представляет собой метил, метокси, изопропокси или циклопропил;

R^2 и R^3 независимо выбирают из водорода, фтора, хлора, брома, *N*-метил-*N*-мезиламино и морфолино;

R^4 представляет собой метил;

R^5 представляет собой фтор; и

n = 1;

или его фармацевтически приемлемая соль

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы (I) (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 выбирают из C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, 3-х - 5-ти членного карбоциклила, и *N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино, где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^6;

R^2 выбирают из водорода, галогена, нитро,и C_{1-6}алкила, где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8;

R^3 выбирают из водорода, галогена, циано, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, C_{1-6}алкила, (C_{1-6}алкил)$_2$N-S(O)$_2$-N(C_{1-6}алкил)-, и гетероциклил-R^{21}-, где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8;

R^4 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой галоген;

R^8 представляет собой галоген;

R^{21} представляет собой связь; и

n = 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы (I) (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 выбирают из метила, метокси, трифторэтокси, изопропокси, циклопропила, и *N,N*-диметиламино;

R^2 выбирают из водорода, хлора, фтора, брома, нитро, и трифторметила;

R^3 выбирают из водорода, хлора, циано, трифторметила, $(CH_3)_2N$-S(O)$_2$-N(CH_3)-, *N*-метил-*N*-мезиламино, и морфолино;

R^4 представляет собой метил;

R^5 представляет собой фтор; и

n представляет собой 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы (I) (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 выбирают из C_{1-6}алкокси, где R^1 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^6;

R^2 выбирают из водорода и галогена;

R^3 выбирают из водорода, галогена, и гетероциклил-R^{21}-;

R^4 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой галоген;

R^{21} представляет собой связь;

n представляет собой 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Следовательно, в дальнейшем варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение формулы (I) (как изображено в настоящем изобретении выше), в которой:

R^1 выбирают из C_{1-4}алкила, C_{1-4}алкокси, и циклопропила;

R^2 выбирают из водорода, галогена, нитро,и C_{1-6}алкила, где R^2 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8;

R^3 выбирают из водорода, галогена, циано, *N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино, C_{1-6}алкил, (C_{1-6}алкил)$_2$N-S(O)$_2$-N(C_{1-6}алкил)-, и гетероциклил-R^{21}-, где R^3 необязательно может быть замещен у атома углерода одним или несколькими R^8;

R^4 представляет собой C_{1-6}алкил;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 представляет собой галоген;

R^8 представляет собой галоген;

R^{21} представляет собой связь; и

n = 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте осуществления изобретения, предпочтительными соединениями по изобретению является любое из соединений, описанных в примерах или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте осуществления изобретения, предпочтительными соединениями по изобретению является любое из следующих соединений:

N-{5-фтор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид;

5-Фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;

5-Хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин;

N^2-[(1*S*)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин;

5-Хлор-N^4-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин;

5-Фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;

5-бром-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N^4-(5-Циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин;

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-5-метил-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид;

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид;

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин;

5-хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин;

5-фтор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин; и

5-фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для приготовления лекарственного средства для применения для ингибирования активности Trk.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая

соль, для применения для приготовления лекарственного средства для применения для лечения или профилактики злокачественного новообразования.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для приготовления лекарственного средства для применения для лечения злокачественного новообразования у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для приготовления лекарственного средства для применения для лечения или профилактики злокачественных новообразований (со́лидных опухолей и лейкоза), фибропролиферативных нарушений и нарушений дифференциации, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острой и хронической нефропатии, атеромы, атеросклероза, артериального рестеноза, аутоиммунных заболеваний, острого и хронического воспаления, заболеваний костей и заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для приготовления лекарственного средства для применения для получения антипролиферативного действия.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для получения антипролиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для получения проапоптотического действия у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического синдрома, и злокачественного новообразования у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для лечения хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, идиопатической тромбоцитемии, миелоидной метаплазии с миелофиброзом, идиопатического миелофиброза, хронического миеломоноцитарного лейкоза и гиперэозинофильного синдрома, миелодиспластических синдромов и злокачественных новообразований, выбранных из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для лечения злокачественного новообразования, где указанное злокачественное новообразование выбирают из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ ингибирования активности Trk, который включает введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения злокачественного новообразования, который включает введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения или профилактики злокачественного новообразования, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения или профилактики злокачественных новообразований (со́лидных опухолей и лейкоза), фибропролиферативных нарушений и нарушений дифференциации, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острой и хронической нефропатии, атеромы, атеросклероза, артериального рестеноза, аутоиммунных заболеваний, острого и хронического воспаления, заболеваний костей и заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ получения антипролиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ получения проапоптотического действия у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтической соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического синдрома, и злокачественного новообразования у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении,

где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, идиопатической тромбоцитемии, миелоидной метаплазии с миелофиброзом, идиопатического миелофиброза, хронического миеломоноцитарного лейкоза и гиперэозинофильного синдрома, миелодиспластических синдромов и злокачественных новообразований, выбранных из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения миеломы, лейкоза, рака яичника, рака молочной железы, и рака предстательной железы у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического синдрома и злокачественных новообразований (со́лидных и гематологических опухолей), фибропролиферативных нарушений и нарушений дифференциации, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острой и хронической нефропатии, атеромы, атеросклероза, артериального рестеноза, аутоиммунных заболеваний, акромегалии, острого и хронического воспаления, заболеваний костей и заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки у теплокровного животного, такого как человек, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ лечения злокачественного новообразования у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное злокачественное новообразование выбирают из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ получения ингибирующего действия по отношению к JAK у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем для применения для ингибирования активности Trk.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем для применения для лечения злокачественного новообразования.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем для применения для лечения или профилактики злокачественного новообразования.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем для применения для лечения или профилактики злокачественных новообразований (со́лидных опухолей и лейкоза), фибропролиферативных нарушений и нарушений дифференциации, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острой и хронической нефропатии, атеромы, атеросклероза, артериального рестеноза, аутоиммунных заболеваний, острого и хронического воспаления, заболеваний костей и заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем для применения для получения антипролиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения для получения проапоптотического действия у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения для лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического

синдрома, и злокачественного новообразования у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения для лечения хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, идиопатической тромбоцитемии, миелоидной метаплазии с миелофиброзом, идиопатического миелофиброза, хронического миеломоноцитарного лейкоза и гиперэозинофильного синдрома, миелодиспластических синдромов и злокачественных новообразований, выбранных из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения для лечения миеломы, лейкоза, рака яичника, рака молочной железы, и рака предстательной железы у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения для лечения злокачественного новообразования, где указанное злокачественное новообразование выбирают из рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, саркомы Юинга, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичника, рака молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного

рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, рака почки, лимфомы и лейкоза у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, для применения для получения ингибирующего действия по отношению к JAK у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования активности Trk.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения или профилактики злокачественного новообразования.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения или профилактики злокачественных новообразований (со́лидных опухолей и лейкоза), фибропролиферативных нарушений и нарушений дифференциации, псориаза, ревматоидного артрита, саркомы Капоши, гемангиомы, острой и хронической нефропатии, атеромы, атеросклероза, артериального рестеноза, аутоиммунных заболеваний, острого и хронического воспаления, заболеваний костей и заболеваний глаз с пролиферацией сосудов сетчатки у теплокровного животного, такого как человек.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для получения антипролиферативного действия.

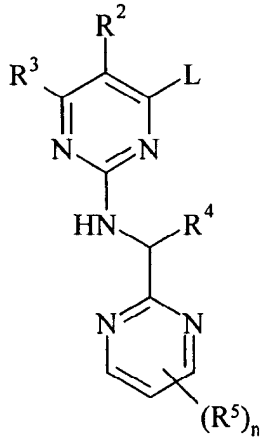
В одном варианте осуществления изобретения, если приведена ссылка на ингибирование активности Trk, то она предпочтительно относится к ингибированию активности Trk A.

В другом варианте осуществления изобретения, если приведена ссылка на ингибирование активности Trk, то она предпочтительно относится к ингибированию активности Trk B.

Если приведена ссылка на лечение (или профилактику) злокачественного новообразования, то она предпочтительно относится к лечению (или профилактике) аденомиосаркомы, мезотелиомы, острого миелобластного лейкоза, острого лимфолейкоза, множественной миеломы, рака пищевода, миеломы, печеночно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, диффузной эндотелиомы костей, нейробластомы, саркомы Капоши, рака яичников, рака молочной железы, включая секреторный рак молочной железы, рака прямой кишки, рака предстательной железы, включая гормональнорезистентный рак предстательной железы, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легкого - немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, лимфомы, рака щитовидной железы, включая папиллярный рак щитовидной железы, мезотелиомы, лейкоза, опухолей центральной и периферической нервной системы, меланомы, фибросаркомы, включая врожденную фибросаркому, и остеосаркомы. Более предпочтительно она относится к раку предстательной железы. Дополнительно, более предпочтительно она относится к SCLC, NSCLC, раку прямой кишки, раку яичников и / или раку молочной железы. В дальнейшем варианте осуществления она относится к гормональнорезистентному раку предстательной железы.

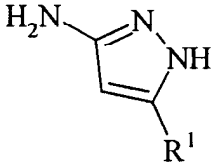
В дальнейшем варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается способ получения соединения формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли, где способ (в котором изменяемые группы имеют значения, приведенные для формулы **(I)**, если специально не указано иначе) включает:

Способ а) взаимодействие пиримидина формулы **(II)**:



(II)

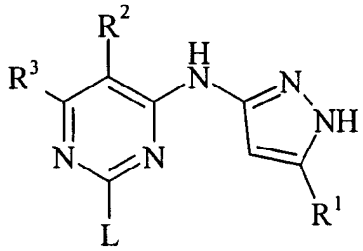
где L представляет собой вытесняемую группу; с пиразоламином формулы **(III)**:



(III)

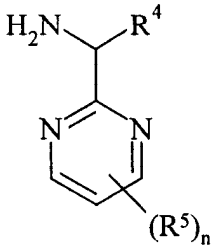
или

Способ б) взаимодействие пиримидина формулы **(IV)**:



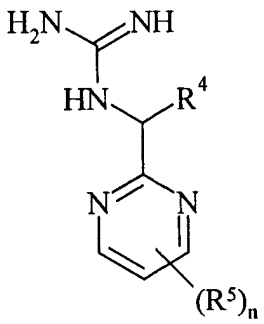
(IV)

где L представляет собой вытесняемую группу; с соединением формулы **(V)**:



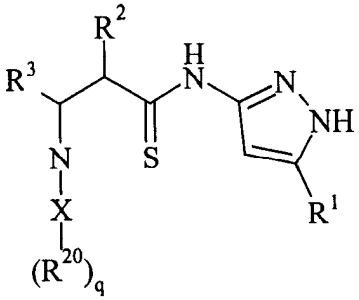
(V)

Способ в) взаимодействие соединения формулы **(VI)**:



(VI)

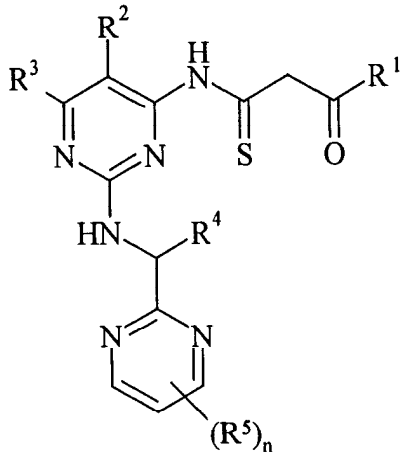
с соединением формулы **(VII)**:



(VII)

где X представляет собой атом кислорода и q равен 1; или X представляет собой атом азота и q равен 2; и где каждый R^{20} независимо представляет собой C_{1-6}алкильную группу; или

Способ г) взаимодействие соединения формулы **(VIII)**:



(VIII)

с гидразином; или

и затем, при необходимости:

i) превращение соединения формулы **(I)** в другое соединение формулы **(I)**;

ii) удаление любых защитных групп;

iii) образование фармацевтически приемлемой соли.

L представляет собой вытесняемую группу, подходящими значениями для L являются, например, галоген или сульфонилокси группа, например хлор, бром, метансульфонилокси или толуол-4-сульфонилокси группа.

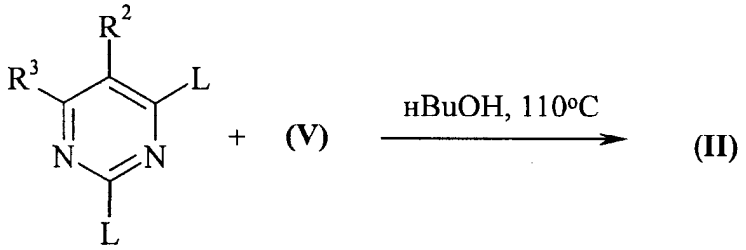
Конкретными условиями реакции для вышеописанных взаимодействий являются следующие условия.

Способ а) Пиримидины формулы **(II)** и пиразоламин формулы **(III)** можно подвергать реакции вместе:

а) в присутствии подходящего растворителя, например, кетона, такого как ацетон, или спирта, такого как этанол или бутанол, или ароматического углеводорода, такого как толуол или *N*-метилпирролид-2-он, необязательно в присутствии подходящей кислоты, например, неорганической кислоты, такой как соляная кислота или серная кислота, или органической кислоты, такой как уксусная кислота или муравьиная кислота (или подходящей кислоты Льюиса), и при температуре в интервале от 0°C до температуры флегмы, предпочтительно при температуре флегмы; или

б) в стандартных условиях Бухвальда (например, см. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 и 6066) например, в присутствии ацетата палладия, в подходящем растворителе, например, ароматическом растворителе, таком как толуол, бензол или ксилол, с подходящим основанием, например, неорганическим основанием, таким как карбонат цезия, или органическим основанием, таким как *трет*-бутилат калия, в присутствии подходящего лиганда, такого как 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, и при температуре в интервале от 25 до 80°C.

Пиримидины формулы **(II)** могут быть получены согласно *Схеме 1*:



(IIa)

Схема 1

где L представляет собой вытесняемую группу, как определено в настоящем изобретении выше.

Пиразоламины формулы **(III)** и соединения формулы **(IIa)** являются коммерчески доступными соединениями или они известны из литературы, или их получают с помощью способов, известных в данной области.

Способ б) Соединения формулы **(IV)** и формулы **(V)** можно подвергать совместной реакции в условиях, аналогичных описанным в *Способе а)*.

Соединения формулы **(IV)** могут быть получены согласно *Схеме 2*:

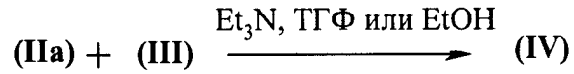


Схема 2

Соединения формулы **(V)** являются коммерчески доступными соединениями или они известны из литературы, или их получают с помощью способов, известных в данной области.

Способ в) подходяще может быть осуществлен в приемлемом растворителе, таком как *N*-метилпирролидинон или бутанол, при температуре в интервале 100-200°C, в частности в интервале 150-170°C. Взаимодействие предпочтительно осуществляют в присутствии подходящего основания, такого как, например, метилат натрия или карбонат калия.

Соединения формулы **(VI)** могут быть получены согласно *Схеме 3*:

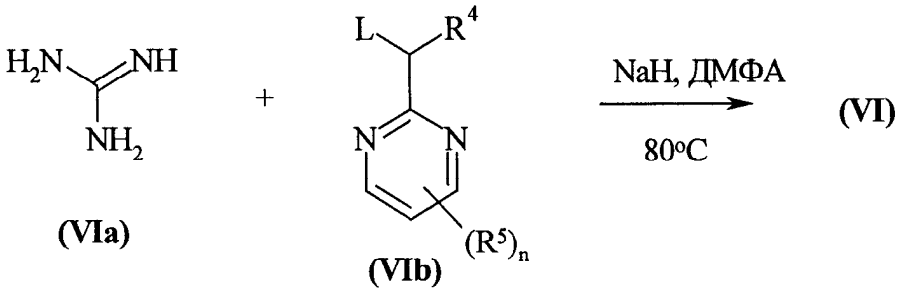


Схема 3

Соединения формулы **(VII)** могут быть получены согласно *Схеме 4*:

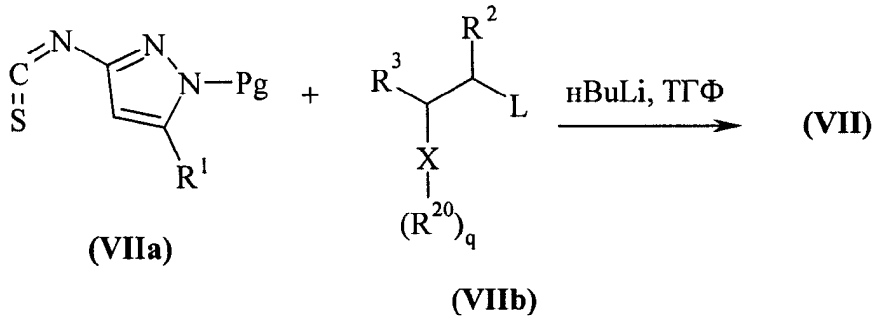


Схема 4

где Pg представляет собой подходящую азот-защитную группу. Подходящие значения для Pg приведены ниже.

Соединения формулы **(VIa)**, **(VIb)**, **(VIIa)** и **(VIIb)** являются коммерчески доступными соединениями или они известны из литературы, или их получают с помощью способов, известных в данной области.

Способ г) можно осуществлять в подходящем растворителе, например, спирте, таком как этанол или бутанол, при температуре в интервале 50-120°C, в частности 70-100°C.

Соединения формулы **(VIII)** могут быть получены согласно *Схема 5*:

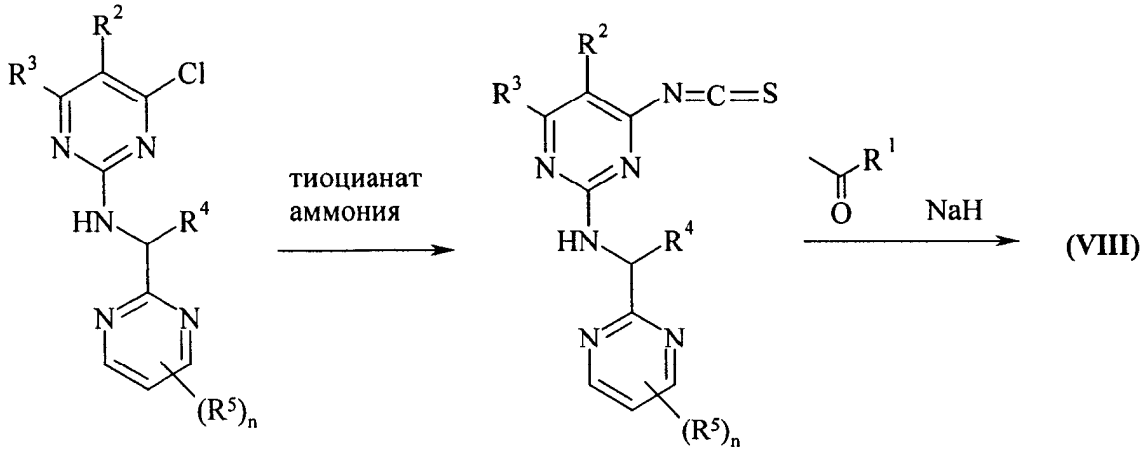


Схема 5

Также следует принять во внимание, что определенные разные кольцевые заместители в соединениях согласно настоящему изобретению могут быть введены при помощи стандартных реакций ароматического замещения или получены путем модификации обычных функциональных групп как перед, так и непосредственно после способов, описанных выше, и по существу включены в вариант осуществления способа согласно изобретению. Такие реакции и модификации включают, например, введение заместителя при помощи реакции

ароматического замещения, восстановления заместителей, алкилирования заместителей и окисления заместителей. Реагенты и условия реакций для таких методик хорошо известны в области химии. Частными примерами реакций ароматического замещения является введение нитрогруппы при помощи концентрированной азотной кислоты, введение ацильной группы при помощи, например, ацилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях Фриделя Крафта; введение алкильной группы при помощи алкилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях Фриделя Крафта; и введение галогеновой группы. Частными примерами модификаций является восстановление нитрогруппы до аминогруппы, например, путем каталитической гидрогенизации с никелевым катализатором или обработкой железом в присутствии соляной кислоты при нагревании; окисление алкилтиогруппы до алкилсульфинила или алкилсульфонила.

Также следует принять во внимание, что при осуществлении некоторых реакций, описанных в настоящем изобретении, может являться необходимым/желательным защищать любые чувствительные группы в соединениях. Примеры, когда такая защита необходима или желательна и подходящие способы защиты известны специалисту в данной области химии. Могут применяться обычные защитные группы в соответствии со стандартными способами (см., например, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley и Sons, 1991). Таким образом, если реагирующие вещества содержат, такие группы, как аминогруппа, карбоксильная группа или гидроксильная группа, то может являться желательным защищать такую группу в некоторых реакциях, описанных в настоящем изобретении.

Подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например, бензоил. Условия снятия защиты для вышеупомянутых защитных групп главным образом зависят от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоил, или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа могут быть отщеплены, например, путем гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид

щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть отщеплена, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, или путем обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть отщеплена путем обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксильной группы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия снятия защиты для вышеупомянутых защитных групп главным образом будут зависеть от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоил, или ароильная группа, может быть отщеплена, например, при помощи гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. Альтернативно, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксильной группы является, например, эстерифицированная группа, например, метильная или этильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем гидролиза с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, *трет*-бутильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть отщеплена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

Защитные группы могут быть отщеплены на любой подходящей стадии синтеза при помощи обычных методик, хорошо известных в области химии.

Определения

В настоящем изобретении термин "алкил" включает как прямоцепочечные алкильные группы, так и алкильные группы с разветвленной цепью, однако относительно конкретных алкильных групп, таких как "пропил", подразумеваются только группы с прямой цепью. Например, "C_{1-6}алкил" и "C_{1-4}алкил" включают метил, этил, пропил, изопропил и *трет*-бутил. Однако, относительно конкретных алкильных групп, таких как 'пропил', подразумеваются только группы с прямой цепью, а относительно конкретных алкильных групп с разветвленной цепью, таких как 'изопропил', подразумеваются только группы с разветвленной цепью. Аналогичное условие применяется и к другим радикалам. Термин "гало" ("галоген") относится к фтору, хлору, брому и йоду.

Если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то подразумевается, что это определение охватывает все заместители, которые выбраны из одной из указанных групп, или заместители, выбраны из двух или более указанных групп.

"Гетероциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно- или бициклическое кольцо, содержащее 4-12 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если специально не указано иначе, может быть связано с атом углерода или азота, где -CH_2- группа необязательно может быть заменена -C(O)-, и кольцевой атом серы необязательно может быть окислен, образуя S-оксиды. Примерами и подходящими значениями термина "гетероциклила" являются морфолино, пиперидил, пиридил, пиранил, пирролил, изотиазолил, индолил, хинолил, тиенил, 1,3-бенздиоксолил, тиадиазолил, пиперазинил, тиазолидинил, пирролидинил, тиоморфолино, пирролинил, гомопиперазинил, 3,5-диоксапиперидинил, тетрагидропиранил, имидазолил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, изоксазолил, *N*-метилпирролил, 4-пиридон, 1-изохинолон, 2-пирролидон, 4-тиазолидон, пиридин-*N*-оксид и хинолин-*N*-оксид. Дальнейшими примерами и подходящими значениями термина "гетероциклил" являются морфолино, пиперазинил и пирролидинил. В одном варианте осуществления изобретения "гетероциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно- или бициклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из

азота, серы или кислорода, которое, если специально не указано иначе, может быть связано с атомом углерода или азота, -CH_2- группа необязательно может быть заменена -C(O)- и кольцевой атом серы необязательно может быть окислен, образуя S-оксиды.

"3-х - 5-ти членный гетероциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое кольцо, содержащее 3, 4 или 5 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если специально не указано иначе, может быть связано с атом углерода или азота, где -CH_2- группа необязательно может быть заменена -C(O)-, и кольцевой атом серы необязательно может быть окислен, образуя S-оксиды. Примерами и подходящими значениями термина "3-х - 5-ти членный гетероциклил" являются пирролил, пирролинил, имидазолил, тиазолил и фуранил.

"Карбоциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно- или бициклическое углеродное кольцо, которое содержит 3-12 атомов; где -CH_2- группа необязательно может быть заменена -C(O)-. Предпочтительно "карбоциклил" представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов, или бициклическое кольцо, содержащее 9 или 10 атомов. Подходящими значениями для "карбоциклила" являются циклопропил, циклобутил, 1-оксоциклопентил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, фенил, нафтил, тетралинил, инданил или 1-оксоинданил.

"3-х - 5-ти членный карбоциклил" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое углеродное кольцо, которое содержит 3, 4 или 5 атомов; где -CH_2- группа необязательно может быть заменена -C(O)-. Подходящими значениями для "3-х - 5-ти членного карбоциклила" являются циклопропил, циклобутил, 1-оксоциклопентил, циклопентил или циклопентенил.

Термин "C_{m-n}" или "C_{m-n} группа", который используется отдельно или в виде префикса, относится к любой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

Термин "необязательно замещенный" относится к любым группам, структурам или молекулам, которые замещены и не замещены.

Примером "C_{1-6}алканоилокси" является ацетокси. Примерами "C_{1-6}алкоксикарбонила" являются C_{1-4}алкоксикарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, *н-* и *трет*-бутоксикарбонил. Примерами "C_{1-6}алкокси" являются C_{1-4}алкокси, C_{1-3}алкокси, метокси, этокси и пропокси. Примерами "C_{1-6}алкоксиимино" являются C_{1-4}алкоксиимино, C_{1-3}алкоксиимино, метоксиимино, этоксиимино и пропоксиимино. Примерами "C_{1-6}алканоиламино" являются формамидо, ацетамидо и пропиониламино. Примерами "C_{1-6}алкил$S(O)_a$, где а представляет собой 0 - 2" являются C_{1-4}алкилсульфонил, метилтио, этилтио, метилсульфинил, этилсульфинил, мезил и этилсульфонил. Примерами "C_{1-6}алкилтио" являются метилтио и этилтио. Примерами "C_{1-6}алкилсульфониламино" являются метилсульфониламино и этилсульфониламино. Примерами "C_{1-6}алканоила" являются C_{1-4}алканоил, пропионил и ацетил. Примерами "*N*-(C_{1-6}алкил)амино" являются метиламино и этиламино. Примерами "*N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$амино" являются ди-*N*-метиламино, ди-(*N*-этил)амино и *N*-этил-*N*-метиламино. Примерами "C_{2-6}алкенил" являются винил, аллил и 1-пропенил. Примерами "C_{2-6}алкинила" являются этинил, 1-пропинил и 2-пропинил. Примерами "*N*-(C_{1-6}алкил)сульфамоила" являются *N*-(метил)сульфамоил и *N*-(этил)сульфамоил. Примерами "*N*-(C_{1-6}алкил)$_2$сульфамоила" являются *N,N*-(диметил)сульфамоил и *N*-(метил)-*N*-(этил)сульфамоил. Примерами "*N*-(C_{1-6}алкил)карбамоила" являются *N*-(C_{1-4}алкил)карбамоил, метиламинокарбонил и этиламинокарбонил. Примерами "*N,N*-(C_{1-6}алкил)$_2$карбамоила" являются *N,N*-(C_{1-4}алкил)$_2$карбамоил, диметиламинокарбонил и метилэтиламинокарбонил. Примерами "*N*-(C_{1-6}алкил)-*N*-(C_{1-6}алкилсульфонил)амино" являются *N*-метил-*N*-мезиламино и *N*-этил-*N*-мезиламино. Примерами (C_{1-6}алкил)$_2$N-$S(O)_2$-NH- являются $(CH_3)_2$N-$S(O)_2$-NH- и $(CH_3)(C_2H_5)$N-$S(O)_2$-NH-. Примерами (C_{1-6}алкил)NH-$S(O)_2$-NH- являются (CH_3)NH-$S(O)_2$-NH- и (C_3H_7)NH-$S(O)_2$-NH-. Примерами (C_{1-6}алкил)$_2$N-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил)- являются $(CH_3)_2$N-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил) и $(CH_3)(C_3H_5)$N-$S(O)_2$-N(C_2H_5)-. Примерами (C_{1-6}алкил)NH-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил)- являются (CH_3)NH-$S(O)_2$-N(CH_3)- и (CH_3)NH-$S(O)_2$-N(C_2H_5). Примерами NH_2-$S(O)_2$-N(C_{1-6}алкил)- являются NH_2-$S(O)_2$-N(CH_3)- и NH_2-$S(O)_2$-N(C_3H_7).

"КТ" или "кт" обозначает комнатную температуру.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению представляет собой, например, кислото-аддитивную соль

соединения по изобретению, которое является достаточно основ́ным, например, кислото-аддитивную соль, например, с неорганической или органической кислотой, например, соляной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, лимонной или малеиновой кислотой. Дополнительно, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретения, которое является достаточно кислотным, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое образует физиологически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

Следует принять во внимание, что соединения, заявленные в настоящем изобретении, способны существовать в различных резонансных структурах, и, следовательно, соединения, заявленные в настоящем изобретении, включают все возможные резонансные структуры, например, оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры, и все таутомерные формы соединений формулы **(I)**.

Также подразумевается, что определенные соединения формулы **(I)** могут существовать в виде сольватов, а также в виде несольватированных форм, таких как, например, гидратированные формы. Подразумевается, что изобретение охватывает все такие сольватированные формы.

Лекарственные средства

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться перорально, парентерально, трансбуккально, вагинально, ректально, ингаляционно, путем вдувания, подъязычно, внутримышечно, подкожно, местно, интраназально, внутрибрюшинно, интраторакально, внутривенно, эпидурально, внутриоболочечно, в желудочки головного мозга и внутрисуставно.

Дозировка будет зависеть от пути введения, тяжести заболевания, возраста и веса тела пациента, и других факторов, которые обычно учитываются лечащим врачом при определении индивидуальной схемы лечения и дозировок, которые являются наиболее подходящими для конкретного пациента.

Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению для применения для лечения злокачественного новообразования представляет

собой количество, достаточное для симптоматического ослабления у теплокровного животного, предпочтительно у человека, симптомов злокачественного новообразования, замедления прогрессирования злокачественного новообразования или для уменьшения риска ухудшения у пациентов с симптомами злокачественного новообразования.

Для приготовления фармацевтических композиций из соединений согласно настоящему изобретению могут применяться твердые или жидкие, инертные, фармацевтически приемлемые носители. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, крахмальные облатки и суппозитории.

Твердый носитель может включать одно или несколько веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, ароматизаторов, солюбилизаторов, смазывающих веществ, суспендирующих веществ, связующих или диспергирующих веществ для таблеток, также они могут представлять собой инкапсулирующее вещество.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое смешано с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешан с носителем, имеющим требуемые связывающие свойства в подходящих соотношениях и таблетирован в таблетки желательной формы и размера.

Для приготовления композиций в виде суппозиториев сначала расплавляют низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот и масло какао, и затем в нем диспергируют, например, путем перемешивания, активный компонент. После этого расплавленную гомогенную смесь разливают в обычные формы требуемого размера и оставляют для охлаждения и затвердевания.

Подходящие носители включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, лактозу, сахар, пектин, декстрин, крахмал, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, низкоплавкий воск, масло какао и т.д.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать соли с различными неорганическими и органическими кислотами и основаниями и такие соли также подпадают под объем настоящего изобретения. Примерами таких кислото-аддитивных солей являются ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бикарбонат, бисульфат, бутират,

камфорат, камфорсульфонат, холин, цитрат, циклогексил сульфамат, диэтилендиамин, этансульфонат, фумарат, глутамат, гликолат, гемисульфат, 2-гидроксиэтилсульфонат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидроксималеат, лактат, малат, малеат, метансульфонат, меглумин, 2-нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, персульфат, фенилацетат, фосфат, дифосфат, пикрат, пивалат, пропионат, хинат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфанилат, сульфат, тартрат, тозилат (*п*-толуолсульфонат), трифторацетат и ундеканоат. Основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли алюминия, кальция и магния, соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, орнитин и т.д. Также щелочные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с такими веществами, как: низшие алкилгалогениды, такие как метил, этил, пропил и бутил галогениды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил; диамил сульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил, лаурил, миристил и стеарил галогениды; аралкил галогениды, такие как бензилбромид и другие. Предпочтительными являются нетоксичные физиологически приемлемые соли, однако другие соли также являются пригодными, например, для выделения или очистки продукта.

Соли могут образоваться обычными способами, такими как взаимодействие продукта в виде свободного основания с одним или несколькими эквивалентами подходящей кислоты в растворителе или среде, в котором (ой) растворяется соль, или в растворителе, таком как вода, который удаляется в вакууме, или путем лиофилизации или обмена анионов существующей соли на другой анион на подходящей ионообменной смоле.

Для применения соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемая соль для терапевтического применения (включая профилактическое лечение) у млекопитающих, включая человека, обычно приготавливается согласно общепринятым фармацевтическим методам в виде фармацевтической композиции

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, кроме соединений по изобретению, также может включать или совместно вводиться (одновременно или последовательно) с одним или несколькими

фармакологическими средствами, которые полезны для лечения одного или более болезненных состояний, указанных в настоящем изобретении.

Термин «композиция» включает лекарственное средство, содержащее активный компонент или фармацевтически приемлемую соль с фармацевтически приемлемым носителем. В частности, согласно настоящему изобретению, лекарственные средства могут быть приготовлены в виде известных в данной области форм, таких как, например, таблетки, капсулы, водные или масляные растворы, суспензии, эмульсии, кремы, мази, гели, назальные спреи, суппозитории, тонкоизмельченные порошки или аэрозоли или распылители для ингаляции, и для парентерального применения (включая внутривенное, внутримышечное введение или инфузию) стерильные водные или масляные растворы или суспензии или стерильные эмульсии.

Композиции в виде жидких форм включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примеров жидких лекарственных препаратов для перентерального введения могут быть упомянуты стерильные водные или водно-пропиленгликолевые растворы активных соединений. Жидкие композиции также могут быть приготовлены в растворе в виде водного полиэтиленгликолевого раствора. Водные растворы для перорального введения могут быть приготовлены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей, если это является желательным. Водные суспензии для перорального применения могут быть получены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде совместно с вязким веществом, таким как естественные синтетические смолы, резины, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и другие суспендирующие средства, известные для приготовления лекарственных средств.

Фармацевтические композиции могут находиться в виде единичной дозированной формы. В такой форме композиция разделена на стандартные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Форма в виде стандартной дозы может находиться в виде упакованного препарата, упаковки, содержащей дискретные количества препаратов, например, упакованных таблеток, капсул или порошков во флаконах или в ампулах. Форма в виде стандартной дозы также сама может являться капсулой, крахмальной облаткой

или таблеткой, или может представлять подходящее количество любой из этих упакованных форм.

Комбинации

Противоопухолевое лечение, описанное в изобретении, может применяться в виде монотерапии, или, дополнительно к соединению по изобретению, можно также применять обычные хирургические методы или радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать один или несколько следующих классов противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, которые применяются в онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотный иприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин и таксоиды, такие как таксол и таксотер); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин); и ингибиторы протеосом (например бортезомиб [Velcade]); и средство анегрилид [Agrylin]; и средство альфа-интерферон;

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), ингибиторы рецептора эстрогена (например, фульвестрант); антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5α-редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства, которые ингибируют инвазию злокачественных клеток (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена);

(iv) ингибиторы действия фактора роста, например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста (например, анти-erbb2 антитело трастузумаб [Herceptin] и анти-erbb1 антитело цетуксимаб [C225]), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонин киназы, например, ингибиторы семейства фактора роста эпидермиса (например, ингибиторы EGFR семейства тирозинкиназ, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033)), например, ингибиторы семейства фактора роста производных тромбоцитов и, например, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; например, ингибиторы или фосфотидилинозитол 3-киназа (PI3K) и, например, ингибиторы митоген-активированной киназы протеин-киназы (MEK1/2) и, например, ингибиторы протеинкиназы B (PKB/Akt), например, ингибиторы тирозинкиназы семейства Src и/или тирозинкиназы семейства Abelson (Abl), такие как AZD0530 и дазатиниб (BMS-354825) и иматиниб мезилат (Gleevec); и любые средства, которые модифицируют передачу сигналов STAT;

(v) антиангиогенные вещества, такие как те, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов, (например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб [Avastin], соединения, которые описаны в международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354) и соединения, которые действуют по другому механизму (например, линомид, ингибиторы действия интегрина $\alpha v\beta 3$ и ангиостатин);

(vi) вещества, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин A4 и соединения, описанные в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(vii) антисмысловая терапия, например, такая, которая направлена на вышеперечисленные мишени, такая как ISIS 2503, антисмысловая терапия на основе гена *ras*;

(viii) способы генной терапии, включая, например, способы замены аберрантных генов, такие как способы аберрации p53 или аберрации BRCA1 или BRCA2, GDEPT (пролекарственная терапия, направленная на ген фермента), способы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы и способы повышения устойчивости пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия резистентности ко многим лекарственным средствам;

(ix) способы иммунотерапии, включая, например, способы повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента в условиях *ex vivo* и *in vivo*, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или фактор стимуляции колоний гранулоцитов-макрофагов, способы снижения активности Т-клеток, способы с использованием трансфектированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфектированные дендритные клетки, способы с использованием цитокин-трансфектированных линий опухолевых клеток и способы с использованием анти-идиотипичных антител и способы с использованием иммуномодулирующих лекарственных средств талидомида и леналидомида [Revlimid]; и

(x) другие схемы лечения: дексаметазон, ингибиторы протеасомы (включая бортезомид), изотретиноин (13-цис ретиноевая кислота), талидомид, ревемид, Ритуксамаб, ALIMTA, ингибиторы киназы Cephalon CEP-701 и CEP-2563, анти-Trk или анти-NGF моноклональные антитела, нацеленная лучевая терапия с 131I-метайодбензилгуанидином (131I-MIBG), терапия анти-G(D2) моноклональным антителом с фактором стимуляции колоний гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) или без него с последующей химиотерапией.

Такое комбинированное лечение может осуществляться путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов для лечения. Такие комбинированные продукты могут содержать соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в пределах применяемых доз, описанных ранее в настоящем изобретении, и другое фармацевтически активное вещество в пределах его применяемых доз.

Синтез

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены различными способами органического синтеза, которые хорошо известны специалисту в данной области. Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы с помощью способов, описанных ниже, а также с помощью известных способов синтеза в органической химии, или их модификаций, что является очевидным для специалиста в данной области. Такие способы включают, но не ограничиваясь только ими, способы, описанные ниже. Все процитированные ссылки в описании полностью включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Новые соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с помощью реакций и методик, описанных в данном описании. Реакции осуществляли в растворителях, которые являются подходящими для применяемых реагентов и материалов, и эти реакции являются приемлемыми для осуществления превращений. Также следует принять во внимание, что при описании способов синтеза, приведенных ниже, все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, среду реакции, температуру реакции, продолжительность опыта и методик обработки, выбирали из условий, которые являются стандартными для данной реакций, что легко может быть осуществлено специалистом в данной области. Также для специалиста в области органического синтеза является очевидным, что функциональные группы, находящиеся в различных положениях в молекуле, должны быть совместимыми с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакций, легко могут быть определены специалистом в данной области, и при этом должны использоваться альтернативные методы.

Примеры

Далее изобретение описано со ссылкой на следующие иллюстрирующие примеры, в которых, если специально не указано иначе:

(i) температура приведена в градусах Цельсия (°C); действия осуществляли при комнатной температуре или при температуре окружающей среды, то есть при температуре в интервале 18-25 °C;

(ii) органические растворы высушивали над безводным сульфатом магния; испарение органического растворителя осуществляли на роторном испарителе при пониженном давлении (4,5 – 30 мм рт. ст.) при температуре бани вплоть до 60 °C;

(iii) хроматографию осуществляли при помощи флэш-хроматографии на силикагеле; тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляли на силикагелевых пластинках;

(iv) как правило, течение реакции отслеживали с помощью ТСХ или жидкостной хроматографии /масс-спектроскопии (ЖХ/МС) и время реакций приведено только с целью иллюстрации;

(v) структуру конечных продуктов подтверждали при помощи спектра протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектральных данных;

(vi) выходы представлены только с целью иллюстрации и необязательно, что их можно получить при тщательном осуществлении способа; приготовления повторяют, если необходимо дополнительное количество вещества;

(vii) данные ЯМР, если они приведены, представлены в виде дельта-значений основных определяющих протонов, указанных в виде част. на млн (част. на млн) относительно тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандарта, определенных при 300 МГц в d6-ДМСО, если специально не указано иначе;

(viii) химические символы имеют обычные значения;

(ix) соотношение растворителей приведено в виде объемных значений (об./об.).

(x) использованы следующие сокращения:

ДМФА	*N,N*-диметилформамид;
ТГФ	тетрагидрофуран;
ДХМ	дихлорметан;
DMAP	4-диметиламинопиридин;
ДМСО	диметилсульфоксид;
DIPEA	*N,N*-диизопропилэтиламин; и
EtOAc	этилацетат;

(xi) ISCO Combiflash относится к флэш-хроматографии на силикагеле с использованием разделительной системы Isco Combiflash®: RediSep флэш-колонка с нормальной фазой, скорость потока, 30-40 мл/мин.

Пример 1

5-Хлор-N^4-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)-N^2-[1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой реакционный сосуд загружали 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамин (Метод 1, 0,25 г, 1,77 ммоль), 2,5-дихлор-*N*-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (Метод 2, 0,50 г, 1,77 ммоль), и DIPEA (0,30 г, 2,34 ммоль). Добавляли безводный *н*-BuOH (2 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 160 °C в течение 10 часов. Реакционную смесь очищали два раза с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и ДХМ), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (0,19 г, 27%). ЖХ-МС, 393 (M+1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,50 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).

Пример 2

5-Хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Пример 3

5-Хлор-N^2-[(1*R*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Указанные в заглавии соединения разделяли из Примера 1, используя хиральную ВЭЖХ систему.

Колонка и условия растворителей:

Колонка:	Chiralpak AD, 250 x 20 мм, 10μ;
Условия:	80% гексан, 20% изопропанол, 0,1% диэтиламин;
Скорость потока:	20 мл/мин.

После очистки проверяли чистоту. Чистоту образца проверяли, используя следующие условия:

Хиральная ВЭЖХ, использующая диодную матрицу

Колонка: Chiralpak AD, 250 x 20 мм, 10μ;

Условия: 80% гексан, 20% изопропанол, 0,1% диэтиламин;

Скорость потока: 1 мл/мин.

Первый пик (время удерживания: 9,21 мин, с данными (-) вращения плоскости поляризации света) соответствует S-изомеру

Второй пик (время удерживания: 13,54 мин, с данными (+) вращения плоскости поляризации света) соответствует R-изомеру

Энантиомерный избыток для каждого отдельного энантиомера (э.э.): > 99% рассчитывали с помощью процента площади при 254 нм.

Пример 2: ЖХ-МС, 393 (M+1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,50 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).

Пример 3: ЖХ-МС, 393 (M+1). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,50 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,20 (d, 6H).

Пример 4

5-Фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 95 мг), 2-хлор-5-фтор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 8, 114 мг) и DIPEA (0,13 мл) в *н*-BuOH (2,5 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 мин), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (40,7 мг). ЯМР 11,26 (s, 1H), 8,67 - 9,18 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,86 - 5,40 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,57 (d, 3H); *m/z* 333.

Пример 5

5-Хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 80 мг), 2,5-дихлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 9, 122 мг) и DIPEA (0,134 мл) в *н*-BuOH (2,5 мл) загружали в микроволновой

реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 мин), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (90 мг). ЯМР 10,34 (s, 1H), 8,91 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,96 - 5,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,56 (d, 3H); *m/z* 350.

Пример 6

5-Бром-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 5-бром-2-хлор-*N*-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 13, 150 мг, 0,45 ммоль), гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 88 мг, 0,5 ммоль) и DIPEA (0,12 мл) в *н*-BuOH (2 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 165 °C в течение 4 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (20-60% EtOAc в гексанах), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (118 мг, 60%). ЯМР: 11,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 1,48 (m, 3H), 1,26 (m, 6H); *m/z* 437.

Пример 7

5-Хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

2,5-Дихлор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (Метод 14, 0,25 ммоль, 64 мг) и гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 0,25 ммоль, 44,4 мг) растворяли в *н*-BuOH (0,8 мл) и добавляли DIPEA (0,13 мл). После этого реакцию перемешивали при 110°C в течение ночи. Растворитель упаривали и оставшееся вещество разделяли между EtOAc и водой, объединенный органический экстракт промывали соляным раствором, и высушивали. При упаривании растворителя получали коричневое масло (59 мг). При очистке согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут) получали указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (14,3 мг). ЯМР: 9,64 (s,

1H), 8,78 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,99 - 5,15 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,43 (d, 3H); *m/z* 366.

Пример 8

5-Хлор-N^4-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 93 мг), 2,5-дихлор-*N*-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 15, 135 мг) и DIPEA (0,26 мл) в *н*-BuOH (2,5 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (435 мг). ЯМР:10,64 (s, 1H), 8,91 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 1,83 - 1,97 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 0,93 - 1,09 (m, 2H), 0,63 - 0,77 (m, 2H). *m/z* 413.

Пример 9

N^4-(5-Циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 93 мг), 2-хлор-*N*-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (Метод 16, 127 мг) и DIPEA (0,22 мл) в *н*-BuOH (2,5 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (435 мг). ЯМР 11,28 (s, 1H), 8,92 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,92 - 5,54 (m, 1H), 1,82 - 1,98 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 0,94 - 1,06 (m, 2H), 0,64 - 0,80 (m, 2H). *m/z* 395.

Пример 10

N-[5-Хлор-2-[(1S)-1-(5-фтор-пиримидин-2-ил)-этиламино]-6-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-N-метил-метансульфонамид

К раствору N-[2,5-дихлор-6-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-N-метил-метансульфонамида (Метод 18, 191 мг, 0,5 ммоль) в н-BuOH (2 мл) добавляли гидрохлорид S-1-(5-фтор-пиримидин-2-ил)-этиламина (Метод 7, 172 мг, 1,2 ммоль) и этил-диизопропил-амин (157 мг). Смесь нагревали при 180 °C под воздействием микроволн в течение 2 часов. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (75 %) в качестве элюента. Получали бесцветное твердое вещество (134 мг), выход 56 %. ЯМР ($CDCl_3$) 8,64 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,74(s, 0,6H), 5,42 (s, 0,9H), 5,25 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,40 (m, 6H). MS (ES^-) *m/z* 498,19, 500,14 [M^-].

Пример 11

N-[5-Фтор-2-[(1S)-1-(5-фтор-пиримидин-2-ил)-этиламино]-6-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-N-метил-метансульфонамид

К раствору N-[2-хлор-5-фтор-6-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-N-метил-метансульфонамида (Метод 20, 210 мг, 0,5 ммоль) в н-BuOH (2 мл) добавляли гидрохлорид S-1-(5-фтор-пиримидин-2-ил)-этиламина (Метод 7, 197 мг, 1,1 ммоль) и этил-диизопропил-амин (142 мг). Смесь нагревали при 180 °C под воздействием микроволн в течение 2 часов. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (75 %) в качестве элюента. Бесцветное твердое вещество (147 мг) получали, выход 55 %. ЯМР ($CDCl_3$) 8,62 (m, 2H), 7,57 (s, 0,8H), 5,38 (s, 0,8H), 5,18 (m, 1H), 4,81 (s, 0,9H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,39 (m, 6H). MS (ES+) *m/z* 484,32 [MH+]. MS (ES^-) *m/z* 482,18 [M^-].

Пример 12

6-Хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

При осуществлении методики, аналогичной описанной в примере 9, указанное в заглавии соединение синтезировали из 2,6-дихлор-*N*-(5-метил-1*H*-

пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 17) и гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7). *m/z* 348.

Пример 13

N^2-[(1*S*)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (Пример 12, 175 мг), морфолина (0,09 мл) и DIPEA (0,13 мл) в *n*-BuOH (2,5 мл) нагревали до 110 °C в течение 48 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (5-35% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (99 мг) ^{1}H ЯМР: 11,19 (s, 1H) 9,28 (s, 1H) 8,74 - 9,03 (m, 3H) 5,81-5,83 (m, 1H) 5,73 (s, 1H) 4,98 - 5,24 (m, 2H) 3,58-4,12 (m, 6H) 2,39 (s, 3H) 1,54 (d, 3H); *m/z* 436.

Пример 14

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-5-метил-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой реакционный сосуд загружали (S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамин (Метод 7, 111 мг, 0,63 ммоль), 2-хлор-5-метил-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (Метод 22, 0,50 г, 1,77 ммоль), и DIPEA (0,225 мл, 1,26 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (2,1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 4 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (5-95% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (75 мг) ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) □ 10,08 (s, 1 H) 8,93 (s, 2 H) 8,70 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 5,98 (s, 1 H) 4,79 - 5,44 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,57 (d, 3 H); *m/z* 330.

Пример 15

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой реакционный сосуд загружали (S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамин (Метод 7, 111 мг, 0,63 ммоль), 2-хлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-

ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (Метод 23, 0,50 г, 1,77 ммоль), и DIPEA (0,225 мл, 1,26 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (2,1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 4 часов.) Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (5-95% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (50 мг) ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) □ 8,79 (s, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 5,77 (s, 1 H) 5,13 (m, 1 H) 2,12 (s, 3 H) 1,43 (d, 3 H); *m/z* 383.

Пример 16

5-хлор-N^2-[(1*R*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь рацемического гидрохлорида 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 1, 100 мг), 2,5-дихлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 9, 200 мг) и DIPEA (0,150 мл) в *н*-BuOH (2,5 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 мин), получая 5-хлор-N^2-[1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин в виде твердого вещества (55 мг). Указанное в заглавии соединение получали после хиральной очистки, используя условия SFC (Chiralpak AD-H, 20% *i*-PrOH/80% CO_2/0,1% Диметилэтиламин). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) □ 12,03 (s, 1 H) 8,83 (s, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 4,92 - 5,29 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 1,49 (d, 3 H); *m/z* 350.

Пример 17

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

В микроволновой реакционный сосуд загружали *N*-{2,5-дихлор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид (Метод 24, 83,9 мг, 0,221 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 78,4 мг, 0,443 ммоль), и DIPEA (0,120 мл, 0,682 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в

микроволновом реакторе при 160 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексана), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (95,8 мг, 89,6%). ЖХ-МС, 485 (M+1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, 80°C) □ 11,48-12,40 (br, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,85-8,66 (br, 1H), 6,98-7,61 (br, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 2,93 (s, 3H),2,83 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

Пример 18

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

В микроволновой реакционный сосуд загружали *N*-{2,5-дихлор-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид (Метод 29, 44,1 мг, 0,112 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 39,5 мг, 0,223 ммоль), и DIPEA (0,062 мл, 0,352 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 160 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексана), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (48,6 мг, 87%). ЖХ-МС, 501 (M+1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) □ 12,01 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 1,59 (d, 3H).

Пример 19

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид

В микроволновой реакционный сосуд загружали *N*-{2,5-дихлор-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид (Метод 25, 63,8 мг, 0,174 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 61,7 мг, 0,348 ммоль), и DIPEA (0,122 мл, 0,693 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 160 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с

градиентом EtOAc и гексана), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (63,1 мг, 77%). ЖХ-МС: 472 (M+1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) □ 11,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,07-5,10 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 1,54 (d, 3H).

Пример 20

N-{2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

В микроволновой реакционный сосуд загружали *N*-{2-хлор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид (Метод 30, 51,9 мг, 0,150 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 53,3 мг, 0,301 ммоль), и DIPEA (0,079 мл, 0,449 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексанов), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (47,4 мг, 70%). ЖХ-МС, 451 (M+1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, 80°C) □ 11,61 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 5,84-6,89 (m, 3H), 5,17-5,23 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,18(s, 3H), 1,54 (d, 3H).

Пример 21

N-{5-фтор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид

В микроволновой реакционный сосуд загружали *N*-{2-хлор-5-фтор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид (Метод 32, 111 мг, 0,332 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 143 мг, 0,668 ммоль), и DIEA (0,250 мл, 1,44 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (1 мл), и трубку запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 160 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом 0-5%MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (90 мг, 62%). ^{1}H ЯМР (ДМСО, 400

МГц, 80°C) □ 11,51 (br, 1H), 10,00 (br, 1H), 8,79 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,08(s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,53 (d, 3H); m/z 441.

Пример 22

N^4-[5-(диметиламино)-1*H*-пиразол-3-ил]-5-фтор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой реакционный сосуд загружали N^3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-N^5,N^5-диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин (Метод 35, 50 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 50 мг, 0,23 ммоль), и DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) в н-BuOH (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 160 °C в течение 2 часов. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом 0-5%Метанол в метиленхлориде с 1% NH4OH), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (49 мг, 67%). ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) □ 8,77 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 5,32 (br, 1H), 3,92 (q, 1H), 3,13 (s, 6H), 1,71 (d, 3H); m/z 362

Пример 23

5-хлор-N^4-[5-(диметиламино)-1*H*-пиразол-3-ил]-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой реакционный сосуд загружали N^3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-N^5,N^5-диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин (Метод 36, 50 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 50 мг, 0,23 ммоль), и DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) в н-BuOH (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 160 °C в течение 2 часов. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом 0-5% метанол в ДХМ с 1% NH_4OH), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества . ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) □ 8,77 (s, 2H), 8,26 (br, 1H), 5,35 (br, 1H), 3,49 (q, 1H), 3,11 (s, 6H), 1,72 (d, 3H); m/z 378.

Пример 24

5-Нитро-N^4-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

В круглодонную колбу объемом 20 мл загружали гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 0,25 г, 1,77 ммоль), 2-хлор-*N*-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-нитропиримидин-4-амин (Метод 37, 0,3 г, 1,0 ммоль), и DIEA (0,30 г, 2,34 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (5 мл), и колбу нагревали при 60 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь промывали соляным раствором (5 мл X3), и органический слой высушивали и концентрировали. Полученный остаток разделяли с помощью силикагелевой колонки, получая желательный продукт (0,3 г, 75%). ЖХ-МС, 386 (M+1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6) □ 12,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 5,2 (dd, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (d, 3H), 1,0 (m, 2H), 0,8 (m, 2H).

Пример 25

5-бром-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой сосуд добавляли гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 369 мг, 2,08 ммоль), 5-бром-2-хлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (Метод 38, 500 мг, 1,73 ммоль), и DIEA (468 мг, 3,8 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (5 мл), и сосуд нагревали в микроволновой печи при 165 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток разделяли с помощью силикагелевой колонки, получая желательный продукт (320 мг, 47%). ЖХ-МС, 393 (M+1). ^{1}H ЯМР □ 12,02 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,48 (s, 0,55 H), 5,90 (s, 0,41 H), 5,09 (s, 1 H), 2,19 (m, 3 H), 1,49 (m, 3 H).

Пример 26

5-бром-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой сосуд добавляли гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 155 мг, 0,77 ммоль), 5-бром-2-хлор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин (Метод 39, 180 мг, 0,59 ммоль), и DIEA (181 мг, 1,48 ммоль). Добавляли безводный н-BuOH (2,5 мл), и сосуд нагревали в микроволновой печи при 165 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток разделяли с помощью силикагелевой

колонки, получая желательный продукт (80 мг, 33%). ЖХ-МС, 409 (M+1). ^{1}H ЯМР □ 12,03 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,97 – 8,12 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 3,75 (m, 3 H), 1,49 (m, 3 H).

Пример 27

5-хлор-*N*^{2}-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-*N*^{4}-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-пиразол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

В микроволновой сосуд добавляли гидрохлорид (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамин (Метод 7, 81 мг, 0,46 ммоль), 2,5-дихлор-*N*-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-пиразол-3-ил]пиримидин-4-амин (Метод 40, 100 мг, 0,31 ммоль), и DIEA (110 мг, 0,9 ммоль). Безводный н-BuOH (2,5 мл) добавляли, и сосуд нагревали в микроволновой печи при 165 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток разделяли с помощью силикагелевой колонки, получая желательный продукт (80 мг, 62%). ЖХ-МС, 433 (M+1). ^{1}H ЯМР □ 12,19 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 7,92 – 8,10 (m, 2 H), 5,67 (s, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 1,49 (m, 3 H).

Пример 28

6-хлор-*N*^{2}-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-*N*^{4}-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 512 мг), 2,6-дихлор-*N*-(5-метоксил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 42, 682 мг) и DIPEA (1,16 мл) в *н*-BuOH (13 мл) нагревали при 105 °C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (500 мг). ^{1}H ЯМР □ 8,92 (s, 2 H) 5,95 (s, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 1,49 (d, *3* H); *m/z* 366.

Пример 29

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-*N*^{4}-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (Пример 28, 300 мг), морфолина (0,086

мл) и DIPEA (0,218 мл) в *н*-BuOH (4 мл) нагревали при 120 °C в течение ночи в микроволновой трубке. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (174 мг). ^{1}H ЯМР □ 11,97 (s, 1H) 9,49 (s, 1H) 8,80 (s, 2 H) 7,58 (s, 1H) 4,98-5,20 (m, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,53(bs, 4H) 3,18 (bs, 4H) 1,49 (d, 3 H); *m/z* 416.

Пример 30

5,6-дихлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 500 мг), 2,5,6-трихлор-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (Метод 43, 756 мг) и DIPEA (1,14 мл) в *н*-BuOH (13 мл) нагревали при 105°C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 35 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (210 мг). ^{1}H ЯМР □9,87 (s, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 8,78 (s, 1 H) 8,38 (d, 1 H) 5,62 (s, 1 H) 5,06 - 5,17 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 1,49 (d, 3 H); *m/z* 399.

Пример 31

5-хлор-N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин

Смесь 5,6-дихлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (Пример 30, 100 мг), морфолина (0,026 мл) и DIPEA (0,066 мл) в *н*-BuOH (2,0 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали при 150 °C в течение 24 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson 2%-40% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (21,8 мг). ^{1}H ЯМР □11,99 (s, 1 H) 9,30 (s, 1 H) 8,82 (s, 2 H) 7,89 (d, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 4,93 - 5,14 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,44 - 3,62 (m, 4 H) 3,09 - 3,27 (m, 4 H) 1,47 (d, 3 H) *m/z* 450.

Пример 32

5-фтор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 141 мг), 2-хлор-5-фтор-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-амина (Метод 44, 313 мг) и DIPEA (0,266 мл) в *н*-BuOH (5,0 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 9 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (2-40% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (38,4 мг). ^{1}H ЯМР □ 8,84 (s, 2 H) 4,90 - 5,02 (m, 1 H) 3,38 - 3,72 (m, 8 H) 2,16 (s, 3 H) 1,44 (d, 3 H); *m/z* 418.

Пример 33

5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-карбонитрил

Смесь 5,6-дихлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина (Пример 30, 100 мг), цинка (17 мг), цианида цинка (31 мг), DPPF (7 мг) и $Pd_2(dba)_3$ (12 мг) в DMA (2,0 мл) дегазировали и нагревали при 100 °C в течение 2 часов. Раствор разделяли между этилацетатом и водой. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (42,5 мг). ^{1}H ЯМР □ 10,20 (s, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 8,56 (bs, 1 H) 5,63(s, 1 H) 5,03 - 5,29 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 1,47 (d, 3 H); *m/z* 390.

Пример 34

N^2-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 139 мг), N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-2-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амина (Метод 45, 265 мг) и DIPEA (0,35 мл) в *н*-BuOH (5,0 мл) нагревали при 90 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при

пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (16,3 мг). ^{1}H ЯМР □ 12,11 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 6,27 (s, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 5,13 - 5,25 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 1,51 (d, 3 H); *m/z* 399.

Пример 35

5-фтор-*N*^{2}-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-*N*^{4}-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-2,4-диамин

Смесь гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7, 232 мг), 2-хлор-5-фтор-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-амина (Метод 46, 361 мг) и DIPEA (0,46 мл) в *н*-BuOH (2,5 мл) загружали в микроволновой реакционный сосуд. Сосуд запечатывали и нагревали при 170 °C в течение 24 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (2-40% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (74,2 мг). ^{1}H ЯМР □ 10,07 (s, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 5,48 (s, 1 H) 5,00 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,38-3,62 (m, 8H) 1,48 (d, 3 H); *m/z* 434.

Пример 36

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид

При осуществлении методики, аналогичной описанной в примере 21, указанное в заглавии соединение получали из *N*-{2,5-дихлор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамида (Метод 47) и гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц , 80°C) □ 10,38 (br, 1H), 9,48 (br, 1H), 8,82 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,94(s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

Пример 37

N-{5-хлор-2-{[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-6-[(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

При осуществлении методики, аналогичной описанной в примере 18, указанное в заглавии соединение получали из *N*-{2,5-дихлор-6-[(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамида (Метод

49) и гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина (Метод 7). ЖХ-МС, 529 (M+1). ^{1}H ЯМР (CD_2Cl_2, 400 МГц) □ 11,47 (br, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,0-6,40 (br, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).

Получение исходных веществ

Метод 1

1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанамин

В круглодонную колбу, содержащую 2-(1-азидоэтил)-5-фторпиримидин (Метод 3, 0,60 г, 3,59 ммоль) загружали 10% Pd/C (0,191 г) и удаляли и заполняли H_2 через заполненный баллон. Добавляли MeOH (10 мл), и смеси позволяли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали через пробку из диатомовой земли, которую затем тщательно промывали MeOH. Фильтраты концентрировали, получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого масла (0,50 г, 99%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,60 (s, 2H), 4,65 (br s 2H), 4,10 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Метод 2

2,5-Дихлор-*N*-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

Раствор 2,4,5-трихлорпиримидина (533 мг, 2,93 ммоль), 5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-амина (413 мг, 2,93 ммоль) и триэтиламина (0,49 мл) в ТГФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Растворитель удаляли и добавляли EtOAc. Раствор промывали водой и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (582 мг, 69%). ЖХ-МС, 246 (M-42); ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).

Метод 3

2-(1-Азидоэтил)-5-фторпиримидин

В круглодонную колбу, содержащую 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанол (Метод 4, 0,79 г, 5,55 ммоль), загружали триэтиламин (0,67 г, 6,66 ммоль) и безводный ДХМ (10 мл). Раствор охлаждали до 0 °C, и метансульфонилхлорид (0,70 г, 4,1 ммоль) по каплям добавляли. Полученной смеси позволяли

перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов, при этом летучие компоненты удаляли, используя роторный испаритель. Остаток растворяли в ДМФА (15 мл) и обрабатывали азидом натрия (0,72 г, 11,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов. После этого ее распределяли между EtOAc и соляным раствором. Получали органический слой, высушивали (Na_2SO_4), и упаривали насухо. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексанов), получая указанное в заглавии соединение в виде бесцветного масла (0,60 г, 65% выход за два этапа). ГХ-МС, 167 (M), 138 (M-N_2), 125 (M-N_3); ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,60 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

Метод 4

1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанол

1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанон (Метод 5, 0,77 г) растворяли в MeOH (15 мл), и раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли $NaBH_4$ (0,210 г, 5,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем распределяли между EtOAc и H_2O. Органический экстракт промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали, и концентрировали, получая указанное в заглавии соединение в виде желтоватого масла (0,79 г, 99%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,65 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,00 (br s, 1H), 1,80 (d, 3H).

Метод 5

1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанone

В круглодонную колбу, содержащую 5-фторпиримидин-2-карбонитрил (Метод 6, 1,50 г, 12,19 ммоль), загружали безводный ТГФ (30 мл) в атмосфере N_2. Раствор охлаждали до 0 °C, и по каплям добавляли раствор MeMgBr (4,90 мл 3,0 М раствор в простом эфире, 14,62 ммоль). Через 2 часа при 0 °C, реакционную смесь закаливали смесью воды со льдом и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4, и упаривали насухо, получая указанное в заглавии соединение в виде масла (0,778 г, выход 46%). ГХ-МС, 140 (M); ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,65 (s, 2H), 2,65 (s, 2H).

Метод 6

5-Фторпиримидин-2-карбонитрил

В микроволновой сосуд объемом 10 мл загружали 2-хлор-5-фторпиримидин (2,0 г, 15,09 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,549 г, 0,6 ммоль), DPPF (0,67 г, 1,21 ммоль), цианид цинка (1,15 г, 9,81 ммоль), и цинковую пыль (0,237 мг, 3,62 ммоль). Колбу удаляли и заполняли N_2, и безводный диметилацетамид. Сосуд устанавливали на микроволновой реактор Personal Chemistry и нагревали при 100 °C в течение 10 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc и затем промывали соляным раствором три раза. Органический слой получали и упаривали насухо. Безводный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексанов), получая указанное в заглавии соединение в виде кремового твердого вещества (1,50 г, 80%). ГХ-МС: 123 (M); ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) □ 8,80 (s, 2H).

Метод 7

(*S*)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанамин гидрохлорид

К раствору (*S*)-*трет*-бутил-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этилкарбамата (Метод 10, 0,21 г, 0,87 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl (1,3 мл, 5,2 ммоль) в диоксане. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (количественно). МС: Рассч.: 141; Обнаружено: $[M+H]^+$ 142.

Альтернативный способ синтеза гидрохлорида (*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамин представлен в Методах 50 - 53.

Метод 8

2-Хлор-5-фтор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 5-метил-1*H*-пиразол-3-амина (612 мг, 6,0 ммоль) в абсолютном EtOH (10 мл) добавляли триэтиламин (1,1 мл) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (1,0 г, 6,0 ммоль) и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали соляным раствором и высушивали. Растворители

удаляли при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (679 мг). *m/z*: 228.

Метод 9

2,5-Дихлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 5-метил-1*H*-пиразол-3-амина (2,78 г, 27,3 ммоль) в абсолютном EtOH (30 мл) добавляли триэтиламин (5 мл) и 2,4,5-трихлорпиримидин (5,0 г, 27,3 ммоль) и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь распределяли между EtOAc и H_2O, органический слой промывали соляным раствором и высушивали. Растворители удаляли при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (4,1 г). *m/z*: 245.

Метод 10

(*S*)-*трет*-бутил-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этилкарбамат

(*S*)-*N*-(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этил)ацетамид (Метод 11, 0,20 г, 1,09 ммоль), DMAP (0,027 г, 0,22 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбонат (0,60 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 50 °C в течение 40 часов. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли моногидрат гидроксида лития (0,094 г, 2,24 ммоль) и воду (10 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 9 часов. Добавляли простой эфир (30 мл), органический слой отделяли, промывали соляным раствором (20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. После удаления растворителя, полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (Hex-EtOAc=5:1), получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого масла (0,21 г, 80%). ЯМР (400 МГц) 8,84 (s, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,74 (m, 1H), 1,35 (s, 12H). МС: Рассч.: 241; Обнаружено: $[M+H]^+$ 242.

Метод 11

(*S*)-*N*-(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этил)ацетамид

N-(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)винил)ацетамид (Метод 12, 0,10 г, 0,55 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли трифторметансульфонат (+)-1,2-бис((2*S*, 5*S*)-2,5-диэтилфосфолано)бензол (циклооктадиен)родия (I) (0,04 г, 0,0055 ммоль). Раствор переносили в автоклав под давлением и загружали H_2 под

давлением 150 фунтов на кв. дюйм. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (EtOAc), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (0,096 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц) 8,84 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 8,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 3H). МС: Рассч.: 183; Обнаружено: $[M+H]^+$ 184. Энантиомерный избыток определяли с помощью ВЭЖХ (Chiralpak IA; 95:5 CO_2/MeOH), >99% э.э.

Метод 12

N-(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)винил)ацетамид

5-Фторпиримидин-2-карбонитрил (Метод 6, 1,0 г, 8,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор MeMgBr (3,3 мл, 9,75 ммоль) в простом эфире по каплям при 0 °C. После добавления, реакцию нагревали до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разводили ДХМ (10 мл). Добавляли уксусный ангидрид (1,23 мл, 13,0 ммоль) одной порцией. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и 40 °C в течение 1 часа. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия. После удаления растворителя, полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (гексан~EtOAc = 2,5 : 1), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (0,38 г, 26%). ^{1}H ЯМР (400 МГц) 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). МС: Рассч.: 181; Обнаружено: $[M+H]^+$ 182.

Метод 13

5-Бром-2-хлор-*N*-(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-амина (11,6 г, 82,1 ммоль) в ТГФ (85 мл) добавляли DIPEA(16 мл) и 2,4-дихлор-5-бромпиримидин (17 г, 74,6 ммоль) и полученный раствор выдерживали при 40°C в течение 16 часов. Смесь распределяли между EtOAc и H_2O, органический слой промывали соляным раствором и высушивали. Растворители удаляли при пониженном давлении и при осуществлении колоночной хроматографии получали указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества. *m/z*: 332.

Метод 14

2,5-Дихлор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амина (890 мг, 7,8 ммоль) в абсолютном EtOH (20 мл) добавляли триэтиламин (3,3 мл, 23,6 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (1,4 г, 7,8 ммоль) и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь распределяли между EtOAc и H_2O, органический слой промывали соляным раствором и высушивали. Растворители удаляли при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение в виде масла, которое кристаллизовалось при стоянии(1,8 г). *m/z*: 261.

Метод 15-17

Следующие соединения получали с помощью методики Метода 14, используя подходящее исходное вещество.

Метод	Соединение	m/z	ИВ
15	2,5-Дихлор-*N*-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин	271	5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-амин и 2,4,5-трихлорпиримидин
16	2-Хлор-*N*-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин	254	5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-амин и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин
17	2,6-Дихлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин	245	5-метил-1*H*-пиразол-3-амин и 2,4,6-трихлорпиримидин

Метод 18

N-[2,5-Дихлор-6-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-N-метил-метансульфонамид

К раствору N-метил-N-(2,5,6-трихлор-пиримидин-4-ил)-метансульфонамида (Метод 19, 1,236 г, 4,3 ммоль) в н-BuOH (8 мл) добавляли 5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламин (601 мг, 4,3 ммоль) и этил-диизопропил-амин (556 мг). Смесь нагревали при 70 °C в течение ночи. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (50 %) в качестве элюента. Получали бесцветное твердое вещество (669 мг), выход 39 %. ЯМР ($CDCl_3$) 8,06

(s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,0 Гц, 6H). MS (ES+) *m/z* 395,2, 397,1 [MH+]. MS (ES^-) *m/z* 393,1, 395,0 [M^-].

Метод 19

N-Метил-N-(2,5,6-трихлор-пиримидин-4-ил)-метансульфонамид

К N-Метил метансульфонату (954 мг, 8,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (367 мг, 9,2 ммоль, 60 % в минеральном масле). Его перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли к раствору 2,4,5,6-тетрахлор-пиримидина (1,904 г, 8,7 моль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (25 %) в качестве элюента. Получали бесцветное твердое вещество (1,236 г), выход 49 %. ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 3H). ^{13}C-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 162,2, 161,2, 156,0, 124,7, 39,5, 37,1. MS (ES+) *m/z* 289,83, 291,82 [MH+].

Метод 20

N-[2-Хлор-5-фтор-6-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-N-метил-метансульфонамид

К раствору N-(2,6-дихлор-5-фтор-пиримидин-4-ил)-N-метил-метансульфонамида (Метод 21, 440 мг, 1,6 ммоль) в н-BuOH (3 мл) добавляли 5-изопропокси-1H-пиразол-3-иламин (227 мг, 1,6 ммоль) и DIPEA (207 мг). Смесь нагревали при 70 °C в течение ночи. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (50 %) в качестве элюента. Получали бесцветное твердое вещество (280 мг), выход 46 %. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 5,84 (s, 0,8H), 4,61 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,0; 6H). MS (ES+) *m/z* 378,86, 380,86 [MH+]. MS (ES^-) *m/z* 376,88, 378,87 [M^-].

Метод 21

N-(2,6-Дихлор-5-фтор-пиримидин-4-ил)-N-метил-метансульфонамид

К N-метил метансульфонату (546 мг, 5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (220 мг, 5,5 ммоль, 60 % в минеральном масле). Его перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и затем добавляли к раствору 2,4,6-трихлор-5-фтор-пиримидина (1,007 г, 5 моль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным $NaHCO_3$, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (25 %) в качестве элюента. Получали бесцветное твердое вещество (986 мг), выход 72 %. ЯМР ($CDCl_3$) 3,45 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 3,37 (s, 3H). MS (ES^-) *m/z* 274,0, 276,0 [M^-].

Метод 22

2-Хлор-5-метил-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (1,25 г, 7,8 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли 5-метил-1H-пиразол-3-иламин (756 мг, 7,8 ммоль) и DIPEA (2,8 мл). Смесь нагревали при 70 °C в течение ночи. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Указанное в заглавии соединение получали путем фильтрации в вакууме в виде белого твердого вещества (700 мг). *m/z* 224.

Метод 23

2-Хлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин

К раствору 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина (1,27 г, 5,8 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли 5-метил-1H-пиразол-3-иламин (568 мг, 5,8 ммоль) и Et_3N (1,6 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. При упаривании растворителя получали желтое масло, которое очищали согласно Gilson (5-95% $MeCN/H_2O$, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (300 мг). *m/z* 278.

Метод 24

N-{2,5-Дихлор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

К раствору *N,N,N'*-триметил-*N'*-(2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)сульфамида (Метод 26, 0,505 г, 1,59 ммоль) в н-BuOH (3 мл) добавляли 5-метил-1*H*-пиразол-3-амин (159 мг, 1,59 ммоль, чистота 97%) и DIPEA (0,419 мл, 2,38 ммоль). Смесь нагревали при 50 °C в течение ночи. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток распределяли между ДХМ и H_2O. Затем органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали для удаления твердого вещества, после этого концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексана), получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (453 мг, 75%). ЖХ-МС, 380 (М+1). ЯМР (ДМСО, 400 МГц) □ 12,33 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Метод 25

Следующее соединение получали с помощью методики Метода 24, используя подходящее исходное вещество.

Метод	Соединение	m/z	ИВ	ЯМР
25	*N*-{2,5-дихлор-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид	367	5-метокси-1*H*-пиразол-3-амин и N-метил-N -(2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)метансульфонамид	^{1}H (ДМСО-d6, 400 МГц) 11,26 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 5,81(s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,19(s, 3H).

Метод 26

N,N,N'-Триметил-*N'*-(2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)сульфамид

К раствору NaH (343 мг, 8,58 ммоль, 0 % в минеральном масле) в безводном ДМФА (2 мл), добавляли *N,N,N'*-триметилсульфамид (Метод 28, 492 мг, 3,56 ммоль) в ДМФА (2 мл). Эту реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем добавляли к раствору 2,4,5,6-тетрахлор-пиримидина (726 мг, 3,26 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали от 0 °C до комнатной температуры в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток растворяли в ДХМ, который затем промывали водным NH_4Cl, высушивали и концентрировали. Флэш-хроматографию осуществляли с EtOAc/Hex (10 %) в качестве элюента. Получали

белое твердое вещество (553 мг), выход 53 %. ЯМР (400 МГц, ДМСО)□ 3,18 (s, 3H), 2,93 (s, 6H).

Метод 27

Следующее соединение получали с помощью методики Метода 26, используя подходящее исходное вещество.

Метод	Соединение	m/z	ИВ	ЯМР
27	*N*-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид	367	*N*,*N*,*N*'-триметилсульфамид и 2,4,6-трихлорпиримидин	^{1}H (400 МГц, ДМСО) 3,43 (s, 3H), 2,90 (s, 6H).

Метод 28

N,*N*,*N*'-Триметилсульфамид

К раствору диметилсульфамоилхлорида (1,49 мл, 13,8 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) и K_2CO_3 (1,24 г, 8,9 ммоль), добавляли метиламин(16 мл, 32 ммоль, 2М в ТГФ) при 0 °С медленно. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры дополнительно в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме, после этого добавляли безводный ДХМ (30 мл), фильтровали для удаления твердого вещества, и после этого получали светло-желтый продукт (1,84 г, выход 97%) путем удаления растворителя. ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) □ 4,40 (s, 1H), 2,74 (s, 6H), 1,70(s, 3H).

Метод 29

N-{2,5-Дихлор-6-[(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

К раствору *N*,*N*,*N*'-триметил-*N*'-(2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)сульфамида (Метод 26, 318 мг, 1,0 ммоль) в н-BuOH (1 мл) добавляли 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амин (102 мг) и DIPEA (0,240 мл, 1,36 ммоль). Смесь нагревали при 50 °С в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток распределяли между ДХМ и H_2O. Затем органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали для удаления твердого вещества, после этого концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом EtOAc и гексана), получая указанное в заглавии соединение в виде

безводной пленки (123 мг, 34%). ЖХ-МС, 396 (M+1). ЯМР (ДМСО, 400 МГц) □ 9,74 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,93 (s, 6H).

Метод 30

N-{2-Хлор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

К раствору *N*-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамида (Метод 27, 1,72 г, 6,05 ммоль) в н-BuOH (6 мл) добавляли 5-метил-1*H*-пиразол-3-амин (0,605 г, 6,05 ммоль) и DIPEA (1,6 мл, 9,09 ммоль). Смесь нагревали при 70 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали; твердое вещество промывали с помощью MeOH три раза, получая чистое белое твердое вещество. (0,205 г, выход 9,7%). ЖХ-МС, 346 (M+1). ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, 80°C) □ 11,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,22(s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,21 (s, 3H).

Метод 31

N-(2,6-Дихлор-5-фторпиримидин-4-ил)-*N*-метилметансульфонамид

К раствору NaH (60 % в минеральном масле, 176 мг, 8,58 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл), добавляли *N*-метилметансульфонамид (436 мг, 4,0 ммоль) в ДМФА (2 мл). Эту реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем по каплям добавляли к раствору 2,4,6-трихлор-5-фторпиримидина (804 мг, 4,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали от 0 °C до комнатной температуры в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом 0-30% этилацетат в гексане с 1% TEA. Получали белое твердое вещество (700 мг), выход 64 %. ЯМР (400 МГц, ДМСО) □3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Метод 32

N-{2-Хлор-5-фтор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид

К раствору *N*-(2,6-дихлор-5-фторпиримидин-4-ил)-*N*-метилметансульфонамида (Метод 31, 914 мг, 3,35 ммоль) в н-BuOH (3 мл)

добавляли 5-метил-1*H*-пиразол-3-амин (351 мг, 3,62 ммоль, чистота 97%) и DIPEA (1,2 мл, 6,9 ммоль). Смесь нагревали при 50 °C в течение ночи. ЖХ/МС указывала на завершение реакции. Растворитель упаривали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом 0-5% метанол в ДХМ с 1% NH_4OH), получая указанное в заглавии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (1,06 г, 95%). ЖХ-МС, 335 (M+1). ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) □12,27 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Метод 33

(2*E или Z*)-3-(Диметиламино)-3-(метилтио)акрилонитрил

Ацтетонитрил (12 мл, 228 ммоль) в ТГФ (100 мл) охлаждали при –78°C, по каплям добавляли Бутилдлитий (2,5М в Гексанах, 92 мл, 230 ммоль) через дополнительную воронку. Реакцию перемешивали дополнительно в течение 30 минут. Добавляли метил диметилдитиокарбамат (Метод 41, 14,09 г, 104 ммоль) одной порцией в виде твердого вещества в потоке азота. Его перемешивали при –78°C в течение 30 минут и комнатной температуре 6 часов. После этого реакцию охлаждали на ледяной бане. К реакции добавляли метилйодид (10 мл, 125 ммоль) с помощью шприца. Реакции позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакции добавляли этилацетат (200 мл), и реакцию промывали водой (2x100 мл). Органическую фазу объединяли и концентрировали, Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (используя ISCO Combiflash с градиентом 0-20% этилацетат в гексане), получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (10,5 г, 71%) в виде смеси EZ изомеров в форме коричневатой жидкости. . ЯМР (основной изомер) (CDCl3, 400 МГц) □4,08 (s, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,39 (s, 3H).

Метод 34

N^5,N^5-Диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин

Смесь (2*E или Z*)-3-(диметиламино)-3-(метилтио)акрилонитрила (Метод 33, 9,525 г, 67 ммоль) и гидрата гидразина (10,06 г, 201 ммоль) в этаноле (70 мл) нагревали при 85оС в течение ночи. Растворитель удаляли. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (с помощью ISCO Combiflash с

градиентом 0-10% метанол в метленхлориде с 1% NH4OH). 5,8 г (69%) продукта, полученного в виде коричневатого густого масла. ЖХ-МС, 127 (M+1). ЯМР (ДМСО, 400 МГц) □9,51 (br, 1H), 4,67 (s, 1H), 2,62 (s, 6H).

Метод 35

N^3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-N^5,N^5-диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин

2,4-дихлор-5-фторпиримидин (166 мг, 1 ммоль), N^5,N^5-диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин (Метод 34, 150 мг, 1,2 ммоль), и DIEA (0,35 мл, 2 ммоль) в этаноле (3 мл) нагревали при 55oC в течение ночи. Растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с помощью ISCO Combiflash с градиентом 0-5% метаол в метленхлориде с 1% NH4OH). 100 мг продукта получали в виде белого твердого вещества (40%). MS: 257 (M+1); ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, 80°C) □11,60 (br, 1H), 10,26 (br, 1H), 8,23(s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,76 (s, 6H).

Метод 36

Следующее соединение получали с помощью методики Метода 26, используя подходящее исходное вещество.

Метод	Соединение	m/z	ИВ	ЯМР
36	N^3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-N^5,N^5-диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин	273	N^5,N^5-диметил-1*H*-пиразол-3,5-диамин и 2,4,5-трихлорпиримидин	^{1}H (ДМСО, 400 МГц, 80°C) □11,67 (br, 1H), 9,51 (br, 1H), 8,34(s, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,76 (s, 6H).

Метод 37

2-Хлор-*N*-(5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-ил)-5-нитропиримидин-4-амин

К раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (3,0 г, 15 ммоль) и DIEA (2,4 г, 18,5 ммоль) в *н*-BuOH (30 мл) медленно добавляли 5-циклопропил-1*H*-пиразол-3-амин (2,0 г, 16,2 ммоль) при 25 °C. Полученный раствор перемешивали при 25 °C в течение 5 минут и концентрировали насухо, получая указанное в заглавии соединение (3,1 г). ЯМР ($CDCl_3$) 0,80 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 9,20 (s,1 H), 9,70 (br s, 1 H), 10,40 (br s, 1 H).

Метод 38

5-Бром-2-хлор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (1,29 г, 5,66 ммоль) в EtOH (15 мл) при комнатной температуре добавляли раствор 5-метил-1*H*-пиразол-3-амина (549 мг, 5,66 ммоль) в EtOH (3 мл) и триэтиламин (628 мг, 6,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтровали и промывали водой и высушивали, получая желательный продукт в виде белого твердого вещества (1,27 г, 78%). ЯМР ($CDCl_3$) 2,24 (s, 3 H), 6,24 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,29 (s,1 H), 12,32 (s, 1 H).

Метод 39

5-Бром-2-хлор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (1,20 г, 5,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амин (594 мг, 5,26 ммоль) и триэтиламин (685 мг, 6,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Суспензию фильтровали и промывали водой и высушивали, получая желательный продукт в виде белого твердого вещества. MS: 305 (M+1).

Метод 40

2,5-Дихлор-*N*-[5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-пиразол-3-ил]пиримидин-4-амин

К раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (1,00 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли 5-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-пиразол-3-амин (986 мг, 5,45 ммоль) и триэтиламин (606 мг, 6,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Суспензию фильтровали и промывали водой и высушивали, получая желательный продукт в виде белого твердого вещества. MS: 328 (M+1).

Метод 41

Метил диметилдитиокарбамат

Диметиламин (2М в ТГФ, 60 мл, 120 ммоль) охлаждали на ледяной бане. Порциями добавляли углекислый газ (6 мл, 100 ммоль), затем добавляли NaOH (4,8 г)/H2O (40 мл). Реакцию перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут

и комнатной температуре в течение 2 часов. После этого реакцию охлаждали до ледяной бани, и добавляли метилйодид (7,5 мл, 120 ммоль) медленно с помощью шприца. Реакцию перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа, и комнатной температуре в течение ночи. К экстрагированному продукту добавляли простой этиловый эфир (100 мл). Органическую фазу объединяли и высушивали над $MgSO_4$. 14,32 г продукта в виде белого твердого вещества (выход 100%) получали путем удаления растворителя. ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) □3,52(s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Метод 42

2,6-Дихлор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 2,4,6-трихлор-пиримидина (1,7 г) в абсолютном этаноле (100 мл) добавляли DIEPA (4,1 мл) и хлористоводородную соль 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амина (1,46 г). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали согласно Gilson (10-60% $MeCN/H_2O$, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (1,23 г). ^{1}H ЯМР □ 12,19 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H); *m/z* 260.

Метод 43

2,5,6-Трихлор-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин

К раствору 2,4,5,6-тетрахлор-пиримидина (2,18 г) в абсолютном этаноле (100 мл) добавляли DIEPA (4,4 мл) и хлористоводородную соль 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амина (1,50 г). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали согласно Gilson (10-60% $MeCN/H_2O$, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (0,76 г). *m/z* 294.

Метод 44

2-Хлор-5-фтор-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-амин

К раствору 2,4,6-трихлор-5-фторпиримидина (4,03 г) в абсолютном этаноле (100 мл) добавляли DIEPA (5,3 мл) и 5-метил-1*H*-пиразол-3-амин (2,03 г). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Осадок фильтровали и промывали холодным этанолом. Соединение высушивали с помощью вакуумного сушильного шкафа, получая 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин в виде твердого вещества (3,7 г). *m/z* 262.

Смесь морфолина (0,181 мл), 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (500 мг) и DIPEA (0,505 мл) в абсолютном этаноле (10,0 мл) нагревали при 80 °C в течение 5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (236 мг). ^{1}H ЯМР □ 12,05 (bs, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 6,21 (s, 1 H) 3,67 (t, 4 H) 3,57 (t, 4 H) 2,22 (s, 3 H); *m/z* 313.

Метод 45

N-(5-Метокси-1H-пиразол-3-ил)-2-(метилсульфонил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амин

К раствору 4-хлор-2-(метилтио)-6-(трифторметил)пиримидина (2,29 г) в абсолютном этаноле (50 мл) добавляли DIEPA (4,4 мл) и хлористоводородную соль 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амина (1,46 г). Полученный раствор нагревали при 90 °C в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали согласно Gilson (10-60% MeCN/H_2O, 15 минут), получая *N*-(3-метокси-1*H*-пиразол-5-ил)-2-(метилтио)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амин в виде твердого вещества (0,64 г). *m/z* 306. *N*-(3-метокси-1*H*-пиразол-5-ил)-2-(метилтио)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амин (240 мг) растворяли в метиленхлориде (5 мл), добавляли MCPBA (529 мг). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часов и распределяли между метиленхлоридом и насыщенным водным раствором карбоната натрия. Органический слой высушивали и растворитель удаляли при пониженном давлении и низкой температуре. Неочищенный продукт (270 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* 338.

Метод 46

2-Хлор-5-фтор-N-(5-метокси-1H-пиразол-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-амин

К раствору 2,4,6-трихлор-5-фторпиримидина (2,01 г) в абсолютном этаноле (50 мл) добавляли DIEPA (4,4 мл) и 5-метокси-1*H*-пиразол-3-амин (2,24 г). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амин в виде твердого вещества (0,776 г). *m/z* 278. Смесь морфолина (0,256 мл), 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-(5-метокси-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-4-амина (776 мг) и DIPEA (0,742 мл) в *н*-бутаноле (14,0 мл) нагревали при 90 °C в течение 5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали согласно Gilson (10-50% MeCN/H_2O, 15 минут), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества (310 мг). ^{1}H ЯМР 9,80 (s, 1 H) 5,66 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,64 - 3,71 (m, 4 H) 3,53 - 3,64 (m, 4 H); *m/z* 329.

Метод 47

N-{2,5-Дихлор-6-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*-метилметансульфонамид

При осуществлении методики, аналогичной описанной в Методе 32, указанное в заглавии соединение получали из *N*-(2,5,6-трихлор-пиримидин-4-ил)-*N*-метилметансульфонамида (Метод 48). MS: 351 (M+1).

Метод 48

N-(2,5,6-Трихлор-пиримидин-4-ил)-*N*-метилметансульфонамид

При осуществлении методики, аналогичной описанной в Методе 32, указанное в заглавии соединение получали из *N*-метилметансульфонамида и 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина. MS: 290 (M+1).

Метод 49

N-{2,5-Дихлор-6-[(5-изопропокси-1*H*-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-*N*,*N*',*N*'-триметилсульфамид

При осуществлении методики, аналогичной описанной в Методе 29, указанное в заглавии соединение получали из *N*,*N*,*N'*-триметил-*N'*-(2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)сульфамида (Метод 26). MS: 424 (M+1).

Метод 50

5-Фторпиримидин-2-карбальдегид

К раствору 5-фторпиримидин-2-карбонитрила (Метод 6, 1,0 г, 8,1 ммоль) в безводном ТГФ при –78°C добавляли раствор DIBAL-H (8,1 мл) в течение 20 минут. Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов, сразу после этого добавляли MeOH. Раствору позволяли нагреться до комнатной температуры, сразу после этого добавляли раствор конц. HCl. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды и водный слой промывали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором и высушивали ($MgSO_4$). При упаривании растворителя получали указанное в заглавии соединение (780 мг, 76%). MS: $[M+H]^+$ 127.

Метод 51

N-[(5-Фторпиримидин-2-ил)метилен]-2-(*R*)-метилпропан-2-сульфинамид

К раствору 5-фторпиримидин-2-карбальдегида (Метод 50, 1,55 г, 12,3 ммоль) в безводном ДХМ при комнатной температуре добавляли 2-(*R*)-метилпропан-2-сульфинамид (1,79 г, 14,7 ммоль) и безводный сульфат меди (II) (1,96 г, 12,28 ммоль) . Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 24 часов, твердое вещество фильтровали в вакууме, промывали ДХМ (3x) и при упаривании растворителя получали желтое масло. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (Hex-EtOAc=3:1), получая указанное в заглавии соединение (1,94 г, 69%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-D6) ppm 9,13 (s, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 0,99 (s, 9 H). MS:$[M+H]^+$ 232.

Методика, описанная в Методе 51, может использоваться для получения *N*-[(5-фторпиримидин-2-ил)метилен]-2-(*S*)-метилпропан-2-сульфинамида путем замены 2-(R)-метилпропан-2-сульфинамида на 2-(S)-метилпропан-2-сульфинамид в качестве исходного вещества.

Метод 52

N-[(1*S*)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этил]-(2*R*)-метилпропан-2-сульфинамид

К раствору *N*-[(5-фторпиримидин-2-ил)метилен]-2-(*R*)-метилпропан-2-сульфинамида (Метод 51, 1,94 г, 8,5 ммоль) в безводном ТГФ при –20°C добавляли медленно раствор MeMgBr (9,3 мл г, 9,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 часов, сразу после этого ее распределяли между H_2O и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x) промывали соляным раствором, высушивали ($MgSO_4$). При упаривании растворителей при пониженном давлении в вакууме получали желтое масло. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (100% EtOAc), получая указанное в заглавии соединение (660 мг, 50%). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-D6) ppm 8,89 (s, 2 H) 5,53 (d, 1 H) 4,43 - 4,65 (m, 1 H) 1,46 (d, 3 H) 1,11 (s, 9 H). MS:$[M+H]^+$ 246

Методика, описанная в Методе 52, может использоваться для получения *N*-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-(2*S*)-метилпропан-2-сульфинамида путем замены *N*-[(5-фторпиримидин-2-ил)метилен]-2-(*R*)-метилпропан-2-сульфинамида на *N*-[(5-фторпиримидин-2-ил)метилен]-2-(*S*)-метилпропан-2-сульфинамид в качестве исходного вещества.

Метод 53

(*S*)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанамин гидрохлорид

К раствору *N*-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-(2*R*)-метилпропан-2-сульфинамида (Метод 52, 655 мг, 2,67 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) добавляли HCl (3,4 мл, 13,3 ммоль) в диоксане. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли, получая указанное в заглавии соединение в виде белого твердого вещества (количественно). МС: Рассч.: 141; Обнаружено: $[M+H]^+$ 142.

(*S*)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)этанамин гидрохлорид также может быть получен с помощью Методе 53 путем замены *N*-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-(2*R*-метилпропан-2-сульфинамида на *N*-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-(2*S*)-метилпропан-2-сульфинамид в качестве исходного вещества.

Полезность

Соединения согласно настоящему изобретению пригодны для лечения злокачественного новообразования путем ингибирования тирозинкиназ, предпочтительно Trk и более предпочтительно Trk A и B. Способы лечения направлены на активность тирозинкиназ, предпочтительно активность Trk и более предпочтительно активность Trk A и B, которые вовлечены в различные процессы, связанные со злокачественным новообразованием. Таким образом, полагают, что ингибиторы тирозинкиназы, предпочтительно Trk и более предпочтительно Trk A и B, активны по отношению к опухолевому заболеванию, такому как рак молочной железы, яичников, легких, прямой кишки, предстательной железы или других тканей, а также лейкозов и лимфом, опухолей центральной и периферической нервной системы, и других типов опухолей, таких как меланома, фибросаркома и остеосаркома. Также полагают, что ингибиторы тирозинкиназы, предпочтительно ингибиторы Trk и более предпочтительно ингибиторы Trk A и B, пригодны для лечения других пролиферативных заболеваний, включая, но не ограничиваясь только ими, аутоиммунные, воспалительные, неврологические и сердечнососудистые заболевания.

Дополнительно, полагают, что соединения по изобретению являются ценными для лечения и профилактики злокачественных новообразований, выбранных из повышенно регулируемых конститутивно активированных Trk киназ, включая, но не ограничиваясь только ими, онкогенные перестановки, приводящие к ETV6-TrkC слияниям, TRP-TrkA слитым белкам, AML-ETO (t8;21), аутокринные или паракринные пути передачи сигналов, приводящие к повышенным уровням в сыворотке крови NGF, BDNF, нейротрофинов или опухоли с конститутивно активной Trk, связанные с агрессивностью заболевания, ростом опухоли и передачей сигналов пролиферации или выживания.

Показано, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют тирозинкиназы, предпочтительно Trk и более предпочтительно Trk A и B, что определяется с помощью исследования Trk A, описанного в настоящем изобретении.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, также будут полезными в качестве стандартов и реагентов для определения способности

возможных фармацевтических препараторов ингибировать тирозинкиназы, предпочтительно Trk и более предпочтительно Trk A и B. Это может реализовываться в коммерческих наборах, содержащих соединение согласно настоящему изобретению.

Исследование Trk A

Активность Trk A киназы определяли по ее способности фосфорилировать синтетические остатки тирозина в характерном полипептидном субстрате, используя усиленный люминисцентный анализ близости (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

Для измерения активности Trk A киназы, внутриклеточный домен меченной HIS Trk A киназы человека (аминокислоты 442-796 Trk A, первичный идентификационный номер в базе данных Swiss-Prot P04629) экспрессировали в клетках SF9 и очищали с помощью стандартной никелевой колоночной хроматографии. После этого киназу инкубировали с биотинилированным субстратом и аденозинтрифосфатом (АТФ) в течение 20 минут при комнатной температуре, и затем киназную реакцию останавливали путем добавления 30 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA). Взаимодействие осуществляли в микротитровальных планшетах на 384 лунки и продукты реакции определяли путем добавления покрытых стрептавидином донорных шариков и фосфотирозин-специфических антител, покрытых стрептавидином акцепторных шариков, используя планшет-ридер EnVision Multilabel после инкубирования в течение ночи при комнатной температуре.

Пептидный субстрат	ПолиEY-биотин (PGT-bio.)
АТФ Km	70 мкМ
Условия исследования	0,838 нг/мл Trk A, 9 мМ HEPES, 45 мкг/мл БСА, 10 мМ $MnCl_2$, 5 нМ PGT-bio, 0,01% Triton® X-100, 70 мкМ АТФ
Инкубация	20 минут, комнатная температура
Условия окончания/определения	6,3 мМ HEPES, 30 мМ EDTA, 525 мкг/мл БСА, 40 мМ NaCl, 0,007%Triton® X-100, 12 мг/мл донорных шариков, 12 нг/мл акцепторных шариков
Определение инкубирования	в течение ночи, комнатная температура
Настройки флуометра	Возбуждение = 680 нМ Эмиссия = 570 нМ Время возбуждения = 180 мс Общее время измерения = 550 мс

Несмотря на то, что фармакологические свойства соединений формулы (I) различаются в связи со структурными отличиями, в целом активность, которой обладают соединения формулы (I), может быть выражена в виде IC_{50} концентраций (концентрации для достижения ингибирования на 50%) или доз в интервале (от 0,01 мкМ до 10 мкМ).

При вышеописанном исследовании ингибирующего действия по отношению к Trk в условиях *in vitro* для соединения из примера были определены такие значения IC_{50}.

Пр.	**IC_{50} (мкМ)**
1	0,033

Соединения согласно настоящему изобретению являются пригодными для лечения миелопролиферативных нарушений, миелодиспластического синдрома и злокачественного новообразования путем ингибирования тирозинкиназ, в особенности JAK семейства и более предпочтительно JAK2. Способы лечения целевой тирозинкиназной активности, в особенности активности JAK семейства и более предпочтительно активности JAK2, которая вовлечена в различные миелопролиферативные нарушения, миелодиспластический синдром и процессы, связанные со злокачественным новообразованием. Следовательно, полагают, что ингибиторы тирозинкиназы, в особенности JAK семейства и более предпочтительно JAK2, являются активными против миелопролиферативных нарушений, таких как хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, идиопатическая тромбоцитемия, миелоидная метаплазия с миелофиброзом, идиопатический миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз и гиперэозинофильный синдром, миелодиспластических синдромов и опухолевого заболевания, такого как рак молочной железы, яичников, легких, ободочной кишки, предстательной железы или других тканей, а также лейкозов, миелом и лимфом, опухолей центральной и периферической нервной системы, и опухолей других типов, таких как меланома, фибросаркома и остеосаркома. Ингибиторы тирозинкиназ, в особенности ингибиторы JAK семейства и более предпочтительно, ингибиторы JAK2 также являются полезными, как полагают, для лечения других пролиферативных заболеваний, включая, но не

ограничиваясь только ими, аутоиммунные, воспалительные, неврологические и сердечно-сосудистые заболевания.

Показано, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют тирозинкиназы, в особенности JAK семейства и более предпочтительно JAK2, как определяется с помощью исследования JAK2, описанного в настоящей заявке.

Соединения, обеспечиваемые настоящим изобретением, также будут пригодными в качестве стандартом и реагентов для определения способности потенциальных фармацевтических средств ингибировать тирозинкиназы, в особенности JAK семейства и более предпочтительно JAK2. Этот будет обеспечиваться в коммерческих наборах, содержащих соединение в соответствии с настоящим изобретением.

Исследование JAK2

Активность JAK2 киназы определяли по ее способности фосфорилировать синтетические остатки тирозина в характерном полипептидном субстрате, используя усиленный анализ люминисцентной близости (Alphascreen) (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA).

Для измерения активности JAK2 киназы, использовали коммерчески доступный очищенный фермент, С-концевой His6-меченный, рекомбинантный, JAK2 человека, аминокислоты 808-конце, (регистрационный номер Genbank NM 004972), экспрессируемый бакуловирусом в клетках Sf21 от Upstate Biotechnology № 14-640. После инкубирования киназы с биотинилированным субстратом и аденозинтрифосфатом (АТФ) в течение 60 минут при комнатной температуре, киназную реакцию останавливали путем добавления 30 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA). Реакцию осуществляли в микротитровальных планшетах на 384 лунок и продукты реакции определяли путем добавления покрытых стрептавидином донорных шариков и фосфотирозин-специфических антител, покрытых стрептавидином акцепторных шариков, используя планшет-ридер EnVision Multilabel после инкубирования в течение ночи при комнатной температуре.

Пептидный субстрат	TYK2 (Tyr 1054/1055 биотинилированный пептид) Cell Signalling Technology № 2200B. 402 мкМ маточный раствор.
ATP Km	30 мкМ

Пептидный субстрат	TYK2 (Tyr 1054/1055 биотинилированный пептид) Cell Signalling Technology № 2200B. 402 мкМ маточный раствор.
Условия исследования	150 пМ JAK2 фермента, 30 мкМ АТФ, 80 нМ Tyk2, 10 мМ $MgCl_2$, 50 мМ буфера Hepes pH 7,5, 1 мМ DTT, 0,025% DTT.
Инкубация	60 минут, комнатная температура
Условия окончания/определения	6,3 мМ HEPES, 30 мМ EDTA, 525 мкг/мл BSA, 40 мМ NaCl, 0,007%Triton® X-100, 12 нг/мл донорных шариков, 12 нг/мл акцепторных шариков
Определение инкубирования	в течение ночи, комнатная температура
Настройки флуоримента	Возбуждение = 680 нМ Эмиссия = 570 нМ Время возбуждения = 180 мс Общее время измерения =550 мс

При вышеописанном исследовании ингибирующего действия по отношению к JAK в условиях *in vitro* для соединения из примера были определены такие значения IC_{50}.

Пр.	**IC_{50} (нМ)**
7	3,9

Формула изобретения

1. Соединение 5-хлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, представленное 3-хлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином.

3. Соединение по п.1, представленное фармацевтически приемлемой солью 5-хлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина.

4. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество 5-хлор-N^2-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.