

RU 2672100 C2

(19) RU (11) 2 672 100⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 413/12 (2006.01); *C07D 413/14* (2006.01); *C07F 9/38* (2006.01); *A61K 31/506* (2006.01); *A61P 27/00* (2006.01); *A61P 37/06* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015122016, 27.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.07.2011Дата регистрации:
12.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.07.2010 US 61/368.570

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2016 Бюл. № 36

(45) Опубликовано: 12.11.2018 Бюл. № 32

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-сервис 1125,
ООО "ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

ЛИ Хуэй (US),
 ХЕКРОДТ Тило Дж. (US),
 ЧЭНЬ Янь (US),
 МАКМАРТРИ Даррен Джон (US),
 ТЭЙЛОР Ванесса (US),
 СИНГХ Раджиндер (US),
 ДИН Пиньюй (US),
 ЙЕН Роуз (US)

(73) Патентообладатель(и):

РАЙДЖЕЛ ФАРМАСҮОТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

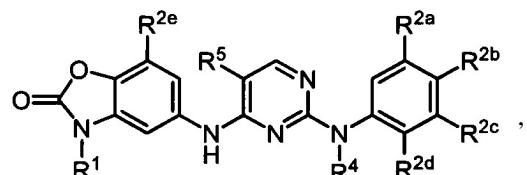
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008/118822 A1, 02.10.2008. US
2007/203161 A1, 30.08.2007. RU 2299201 C2,
20.05.2007. WO 2010/085684 A1, 29.07.2010.

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ПУТИ JAK

(57) Реферат:

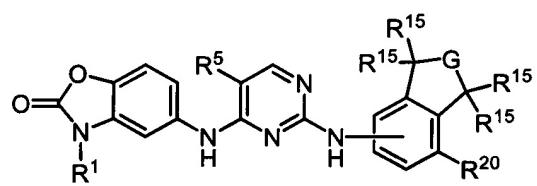
Изобретение относится к соединению формулы IA, IC или IB, или его фармацевтически приемлемой соли, где значения радикалов R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R¹⁵, R²⁰ приведены в формуле изобретения. Также изобретение относится к способу получения соединения формулы IA, включающему (i) взаимодействие гуанидина формулы A-11 и 1,3-дизелектрофилла с получением 4-гидроксипиримидин-2-ил-амина формулы A-13; (ii) превращение A-13 в 4-ухоящая группа-пиримидин-2-ил-амин формулы A-14; и (iii) взаимодействие указанного 4-ухоящая группа-пиримидин-2-ил-амина A-14 и арила или гетероариламина, A-3; где Z¹ представляет собой CH или CR², где R² такой, как определено для R^{2a-e} в п. 1; и LG представляет собой галоген, арилсульфонат, алкилсульфонат, фосфонат, азид

или -S(O)₀₋₂R^e. Соединения по изобретению предназначены для ингибирования активности JAK3 киназы. 6 н. и 16 з.п. ф-лы, 4 табл., 12 пр.

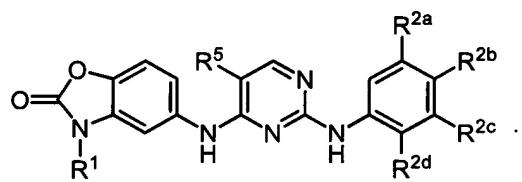


IA

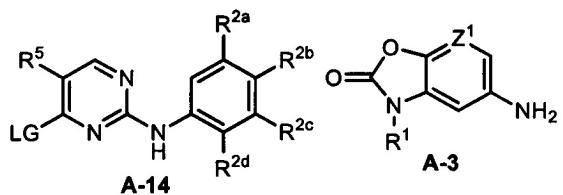
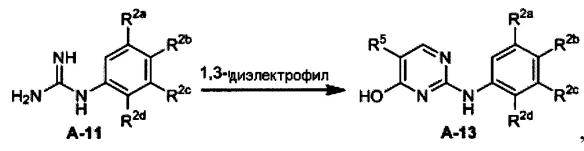
R U 2 6 7 2 1 0 0 C 2



IC



IB



R U 2 6 7 2 1 0 0 C 2

RU 2672100 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 672 100

⁽¹³⁾ C2

- (51) Int. Cl.
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 413/12 (2006.01); *C07D 413/14* (2006.01); *C07F 9/38* (2006.01); *A61K 31/506* (2006.01); *A61P 27/00* (2006.01); *A61P 37/06* (2006.01)

(21)(22) Application: 2015122016, 27.07.2011

(24) Effective date for property rights:
27.07.2011Registration date:
12.11.2018

Priority:

(30) Convention priority:
28.07.2010 US 61/368.570

(43) Application published: 27.12.2016 Bull. № 36

(45) Date of publication: 12.11.2018 Bull. № 32

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, VOKH-servis 1125, OOO
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

LI Khuej (US),
 KHEKRODT Tilo Dzh. (US),
 CHEN Yan (US),
 MAKMARTRI Darren Dzhon (US),
 TEJLOR Vanessa (US),
 SINGKH Radzhinder (US),
 DIN Pinyuj (US),
 JEN Rouz (US)

(73) Proprietor(s):

RAJDZHEL FARMASYUTIKALZ, INK. (US)

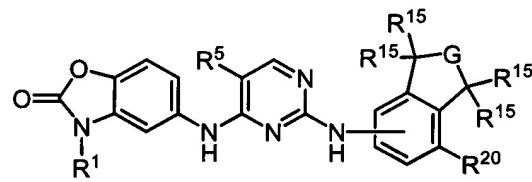
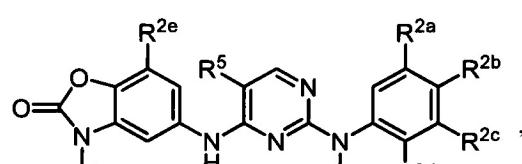
R U 2 6 7 2 1 0 0 C 2

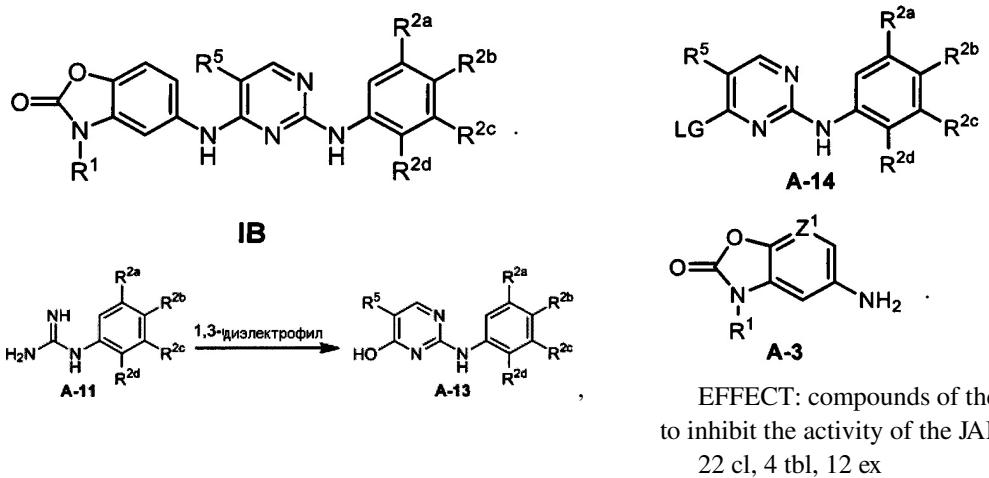
(54) COMPOSITIONS AND METHODS FOR JAK PATH INHIBITION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula IA, IC or IB, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the radicals R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R¹⁵, R²⁰ are given in the claims. Invention also relates to a process for the preparation of a compound of formula IA, comprising (i) reacting guanidine of formula A-11 and 1,3-dielectrophil to obtain 4-hydroxypyrimidin-2-yl-amine of formula A-13; (ii) converting A-13 to the 4-leaving-pyrimidine-2-yl-amine group of formula A-14; and (iii) reacting said 4-leaving-pyrimidin-2-yl-amine A-14 and aryl or heteroaryl amine, A-3; where Z¹ is CH or CR², where R² such as defined for R^{2a-e} in p. 1; and LG is halogen, arylsulfonate, alkyl

sulfonate, phosphonate, azide or -S(O)₀₋₂R^e.



EFFECT: compounds of the invention are intended to inhibit the activity of the JAK3 kinase.

22 cl, 4 tbl, 12 ex
диэлектрофил - dielectrophil

ВВЕДЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам их применения для модулирования пути JAK, ингибиования одной или более JAK киназ, а также для 5 лечения состояний, при которых модулирование сигнального пути JAK или ингибиование JAK киназ, в частности JAK3, терапевтически оправданно.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Янус (Janus) киназы (или JAK) представляют собой семейство цитоплазматических белковых тирозинкиназ, включающее JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Каждая из указанных 10 JAK киназ селективна к рецепторам конкретных цитокинов, хотя влиянию конкретного цитокина или сигнального пути может подвергаться множество JAK киназ. Исследования позволяют предположить, что JAK3 связывается с общей гамма-цепью (γc) различных рецепторов цитокинов. В частности, JAK3 селективно связывается с рецепторами и является частью сигнального пути цитокина для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ- 15 21. Помимо прочего, JAK1 взаимодействует с рецепторами цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-21, в то же время JAK2, помимо прочего, взаимодействует с рецепторами ИЛ-9 и ФНО- α . В результате связывания конкретных цитокинов с соответствующими 20 рецепторами (например, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21) происходит олигомеризация рецептора, приводящая к образованию цитоплазматических хвостов ассоциировавших JAK киназ, сблизившихся с рецептором, способствующая трансфосфорилированию тирозиновых остатков JAK киназы. Указанное трансфосфорилирование приводит к активации JAK киназы.

Фосфорилированные JAK киназы связывают различные переносчики сигнала и 25 белки-активаторы транскрипции (STAT). Указанные STAT белки, которые представляют собой ДНК-связывающие белки, активированные путем фосфорилирования тирозиновых остатков, выступают в качестве как сигнальных молекул, так и факторов транскрипции и, в конечном счете, связываются со специфическими последовательностями ДНК, присутствующими в промоторах генов, чувствительных к действию цитокинов (Leonard и соавт., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888). Сигнальный путь JAK/STAT 30 связывают с опосредованием множества патологических иммунных ответов, таких как аллергии, астма, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата (аллотрансплантата), ревматоидный артрит, амиотрофический боковой склероз и рассеянный склероз, а также солидных и гематологических новообразований, таких как лейкемия и лимфомы. Обзор фармацевтической значимости сигнального пути JAK/ 35 STAT см. у Frank, (1999), Mol. Med. 5:432:456 и Seidel et al., (2000), Oncogene 19:2645-2656.

В частности, JAK3 связывают со множеством биологических процессов. Например, было показано, что пролиферация и выживаемость тучных клеток у мышей, индуцированные ИЛ-4 и ИЛ-9, зависела от передачи сигнала JAK3 и гамма-цепи (Suzuki et al., (2000), Blood 96:2172-2180). Ингибиование JAK3-киназы играет ключевую роль 40 в реакции дегрануляции тучных клеток, опосредованной рецептором IgE (Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813), при этом было показано, что ингибиование JAK3-киназы предотвращает реакции гиперчувствительности I типа, включая анафилаксию (Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038). Также было показано, что ингибиование JAK3 приводит к иммунной супрессии отторжения 45 аллотрансплантата (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270). Киназы, в частности JAK3-киназы, также связывают с механизмом, вовлеченным в развитие ревматоидного артрита на ранних и поздних стадиях (Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164:3894-3901); наследственного амиотрофического бокового склероза (Trieu et al., (2000), Biochem

Biophys. Res. Commun. 267:22-25); лейкемии (Sudbeck et al., (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582); грибовидного микоза, формы Т-клеточной лимфомы (Nielsen et al., (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769); и патологического роста клеток (Yu et al., (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10:105-115).

- 5 JAK-киназы, включая JAK3, в большом количестве экспрессируются в первичных лейкемических клетках у детей с острым лимфобластным лейкозом, наиболее частой формой рака у детей, при этом в ходе исследований установлена взаимосвязь между активацией STAT в определенных клетках с сигналами, регулирующими апоптоз (Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52;
- 10 Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; и Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271:19483-8). Также известно, что они играют важную роль в дифференцировке, функционировании и выживании лимфоцитов. В частности, JAK3 играет существенную роль в функционировании лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток. Принимая во внимание важность JAK-киназ, в частности JAK3, соединения, модулирующие
- 15 сигнальный путь JAK, включая соединения, селективные к JAK3, могут подходить для лечения заболеваний или состояний, связанных с нарушением функции лимфоцитов, макрофагов или тучных клеток (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878). Состояния, при которых предполагается терапевтически подходящим направленное воздействие на путь JAK или модулирование JAK киназ, в
- 20 частности JAK3, включают лейкемию, лимфому, отторжение трансплантата (например, отторжение трансплантированных островковых клеток поджелудочной железы, отторжение трансплантатов костного мозга (например, реакция трансплантат против хозяина)), аутоиммунные заболевания (например, диабет) и воспаление (например, астма, аллергические реакции). Состояния, на которые может положительным образом
- 25 влиять ингибиование JAK3, более подробно обсуждаются ниже.

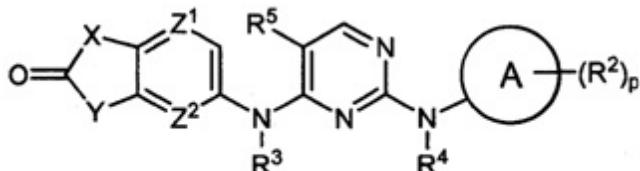
С учетом большого количества состояний, для которых предполагается успешным лечение с применением модулирования сигнального пути JAK, становится очевидным, что новые соединения, модулирующие сигнальные пути JAK, и способы применения таких соединений должны обеспечить существенные терапевтические преимущества

30 для широкого круга пациентов. В настоящем изобретении предложены новые 2,4-пиримидиндиаминовые соединения для применения для лечения состояний, при которых направленное воздействие на сигнальный путь JAK или ингибиование JAK-киназ, в частности JAK3, является терапевтически благоприятным.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 35 Согласно одному из вариантов реализации настоящее изобретение направлено соединения, пролекарства и способы применения указанных соединений и их пролекарств для лечения состояний, при которых модулирование сигнального пути JAK или ингибиование JAK киназ, в частности, JAK2, JAK3 или обеих этих киназ, будет терапевтически полезным.

- 40 Один вариант реализации представляет собой соединение формулы I, его соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение:



где:

каждый из X и Y независимо представляет собой O, S, S(O), SO₂ или NR¹;

каждый R¹ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил, C(O)-C₁₋₆алкил, CO₂-C₁₋₆алкил или R⁵⁰;

каждый R⁵⁰ представляет собой -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, где A представляет собой O или S;

каждый R⁹ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил, возможно замещенный C₆₋₁₀арил или возможно замещенный C₇₋₁₆арилалкил;

или альтернативно, два R⁹, совместно с углеродом, к которому они присоединены, образуют возможно замещенную C₃₋₈циклоалкильную группу или возможно

замещенный 3-8-членный гетероалициклик; R¹⁰ представляет собой R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ или -P(O)(N(R¹²)₂)₂; каждый R¹¹ независимо в каждом случае

представляет собой R^a или одновалентную катионную группу; или два R¹¹, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклическую фосфатную группу, или два R¹¹ совместно представляют собой двухвалентную катионную группу; каждый R¹² независимо в каждом случае представляет собой R^c

или -C₁₋₃алкил-N(R^c)₂; или два R¹², каждый на отдельных атомах азота -P(O)(N(R¹²)₂)₂, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют группу бисамида 4-8-членной циклической фосфоновой кислоты; или один R¹² совместно с R¹¹ группы -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, совместно с атомами, к которым они присоединены, образует 4-8-членную циклическую фосфонамидатную группу;

кольцо A представляет собой C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый R² независимо в каждом случае представляет собой H, R^e, R^b, R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a, R^b, или обоими, -OR^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -SR^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -C(O)R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -N(R^a)R^e, где R^e замещен одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -S(O)₂R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -N(R^a)-S(O)₂R^e, где R^e замещен одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH(CH₂)_mR^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(C(R^a)₂)_mR^b, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ или -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;

каждый R^a независимо в каждом случае представляет собой H, дейтерий, C₁₋₆алкил, C₃₋₈циклоалкил, C₄₋₁₁циклоалкилалкил, C₆₋₁₀арил, C₇₋₁₆арилалкил, 2-6-членный гетероалкил, 3-10-членный гетероалициклик, 4-11-членный гетероалицикликлалкил, 5-

15-членный гетероарил или 6-16-членный гетероарилалкил;

каждый R^b независимо в каждом случае представляет собой =O, -OR^a, -O-

(C(R^a)₂)_m-OR^a, галогенC₁₋₃алкилокси, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, галоген, -CF₃, -CN,

⁵ -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -S(O)₂N(R^c)₂,

-OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-

N(R^c)₂, -C(NO_H)-R^a, -C(NO_H)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-

¹⁰ N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -N(R^a)-S(O)₂H, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C

(O)]_nN(R^c)₂ или -[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

каждый R^c независимо в каждом случае представляет собой R^a или, альтернативно,

¹⁵ два R^c, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероалициклик или 5-10-членный гетероарил, который может необязательно включать один или более одинаковых или различных дополнительных гетероатомов, и который возможно замещен одной или более одинаковыми или различными группами R^a и/или R^d;

²⁰ каждый R^d представляет собой =O, -OR^a, галогенC₁₋₃алкилокси, C₁₋₆алкил, =S, -SR^a,

=NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, галоген, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a,

-S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂,

²⁵ -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NO_H)R^a, -C(NO_H)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC

(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)

-C₁₋₆галогеналкил, -S(O)₂C₁₋₆галогеналкил, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a,

³⁰ -N(R^a)C₁₋₆галогеналкил, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C

(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ или -N(R^a)C(O)C₁₋₆галогеналкил; два R^d, взятые

вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, в совокупности образуют 3-10-членное частично или полностью насыщенное моно или бициклическое кольцо,

возможно содержащее один или более гетероатомов и возможно замещенное одним

³⁵ или более R^a;

каждый R^e независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₆алкил,

C₃₋₈циклоалкил, C₄₋₁₁циклоалкилалкил, C₆₋₁₀арил, C₇₋₁₆арилалкил, 2-6-членный

гетероалкил, 3-10-членный гетероалициклик, 4-11-членный гетероалициклик алкил, 5-

⁴⁰ 15-членный гетероарил или 6-16-членный гетероарилалкил;

р представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m представляет собой 1, 2 или 3;

каждый n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

⁴⁵ две группы R², взятые вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, в совокупности образуют 4-10-членное частично или полностью насыщенное моно или бициклическое кольцо, возможно содержащее один или более гетероатомов и возможно замещенное одним или более R^a и/или R^b;

каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой CH, CR² или N;

R³ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰;

R⁴ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰; и

⁵ R⁵ представляет собой H, галоген, -CN, возможно замещенный C₁₋₆алкил, алкинил, гидрокси, возможно замещенный C₁₋₆алкокси, нитро, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a.

¹⁰ Другой вариант реализации представляет собой способ ингибирования активности JAK-киназы, включающий приведение в контакт JAK-киназы с количеством соединения, эффективным для ингибирования активности JAK-киназы, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе. Согласно одному из вариантов реализации изобретения контакт осуществляют *in vitro*, согласно другому

¹⁵ варианту реализации изобретения контакт осуществляют *in vivo*.

²⁰ Другой вариант реализации представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания, опосредованного Т-клетками, включающий введение пациенту, страдающему от подобного аутоиммунного заболевания, количества соединения, эффективного для лечения аутоиммунного заболевания, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

²⁵ Другой вариант реализации представляет собой способ лечения отторжения аллотрансплантата у реципиента трансплантата, включающий введение реципиенту трансплантата количества соединения, эффективного для лечения или предотвращения отторжения, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе. В этом контексте введение может включать приведение в контакт трансплантируемого органа с соединением или фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе, перед трансплантацией и/или совместно с введением трансплантата реципиенту.

³⁰ Еще один вариант реализации представляет собой способ лечения реакции гиперчувствительности IV типа, включающий введение субъекту количества соединения, эффективного для лечения или предотвращения реакции гиперчувствительности, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

³⁵ Другой вариант реализации представляет собой способ лечения глазного заболевания или нарушения, включающий введение субъекту количества соединения, эффективного для лечения или предотвращения глазного заболевания или нарушения, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

⁴⁰ Другой вариант реализации представляет собой способ ингибирования каскада сигнальной трансдукции, в котором JAK3-киназа играет определенную роль, включающий приведение в контакт клетки, экспрессирующей рецептор, задействованный в таком сигнальном каскаде, с соединением, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

⁴⁵ Один из вариантов реализации представляет собой способ лечения заболевания, опосредованного JAK-киназой, включающий введение пациенту количества соединения, эффективного для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного JAK-киназой, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

Другой вариант реализации представляет собой фармацевтический состав, включающий соединение формулы I, описанное в настоящем документе. Терапию с

использованием соединений 2,4-пирамидиндиамина и фармацевтических составов, описанных в настоящем документе, можно применять отдельно или ее можно применять в комбинации или в дополнение к другим иммуносупрессирующими терапиям.

Другой вариант реализации представляет собой набор, содержащий соединение

⁵ формулы I, описанное в настоящем документе, его пролекарство или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, упаковку и инструкцию по применению.

Другой вариант реализации представляет собой единичный дозированный состав, содержащий соединение формулы I, описанное в настоящем документе, его пролекарство или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I.

¹⁰ Другие варианты реализации включают способы применения соединений для скрининга других агентов, применяемых для лечения или предотвращения заболеваний, опосредованных JAK-киназой.

Другие варианты реализации включают способы получения соединений, описанных в настоящем документе.

¹⁵ Ниже приводится более подробное описание указанных и других вариантов реализации изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обзор

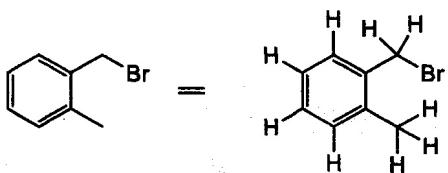
В настоящем изобретении предложены соединения формулы I, а также композиции ²⁰ и способы применения указанных соединений для лечения состояний, при которых модулирование сигнального пути JAK или ингибирование JAK-киназ, в частности, JAK3, является терапевтически полезным. Также предложены композиции, способы применения в качестве агентов для скрининга и другие способы использования.

ТЕРМИНЫ

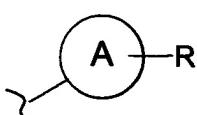
²⁵ В настоящем документе, следующие слова и фразы будут иметь приведенные ниже значения, за исключением тех случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает на иное значение, или будет ясно определено, что они имеют какое-либо другое значение.

Символ «—» обозначает одинарную связь, символ «=» обозначает двойную связь, и символ «≡» обозначает тройную связь. Символ «~~» относится к группе, присоединенной двойной связью и занимающей крайнее положение с двойной связью, к которому присоединен символ; т.е. геометрия E- или Z- с двойной связью является неоднозначной, предполагая включение обоих изомеров. Когда группа изображается удаленной от своей исходной формулы, символ «~» будет использоваться на конце ³⁵ связи, которая была теоретически расщеплена для отделения группы от ее исходной структурной формулы.

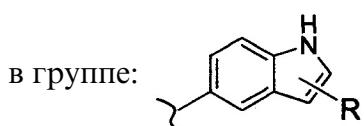
Когда изображены или описываются химические структуры, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода замещены в положении атомов водорода для подтверждения валентности со значением четыре. Например, в структуре левой стороны схематического изображения, приведенного ниже, предполагается присутствие девяти атомов водорода. Указанные девять атомов водорода изображены на структуре с правой стороны. Иногда отдельный атом в структуре описывают в текстовой формуле, как имеющий водород или замещенные атомы водорода (явно указаны атомы водорода), например, -CH₂CH₂- . Специалисту в данной области техники будет понятно, что ⁴⁰ указанные выше описательные методы общеупотребительны в области химии для обеспечения краткости и простоты описания сложных структур.



В настоящей заявке некоторые кольцевые структуры изображаются в общем виде и будут описаны текстом. Например, в представленной ниже схеме если кольцо А используется для описания фенила, оно содержит не более четырех атомов водорода (при этом R не является H).

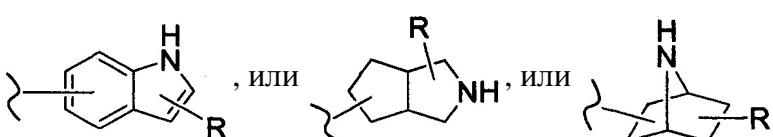


Если группа R на кольце изображена «плавающей» в системе кольца, как, например,



то, если не указано иное, заместитель R может располагаться на любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего 20 связь с символом «~», и образует стабильную структуру. В представленном примере группа R может располагаться на любом атоме как 5-членного, так и 6-членного кольца системы индолильного кольца.

Когда изображается более одной подобной «плавающей» группы, как, например, в 25 следующих формулах:



где присутствуют две группы, в именно, R и связь, указывающая на присоединение 30 к исходной структуре, то если не указано иное, «плавающие» группы могут располагаться у любого атома кольцевой системы, снова позволяя предположить, что каждая замена изображенного, предполагаемого или ясно определенного водорода в кольцевой системе и химически устойчивого соединения будет образована подобным образом.

35 Если группа R изображена в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, как, например, в формуле:



40 где в этом случае у может составлять более единицы, позволяя предположить замену указанного, предполагаемого или ясно определенного атома водорода в кольце, то, следовательно, если не указано иное, два R' могут быть расположены при одном атоме углерода. Простой пример, когда R представляет собой метильную группу; углерод указанного кольца («кольцевой» углерод) может содержать присоединенный диметил. 45 В другом примере два R' на одном атоме углерода, включая этот атом углерода, могут образовывать кольцо, создавая, таким образом, спироциклическую кольцевую структуру («спироциклическую» группу). Используя предыдущий пример, два R' образуют, например, пиперидиновое кольцо в спироциклической конфигурации с циклогексаном,

как это представлено, например, в формуле:



- 5 «Алкил» в своем самом широком смысле включает линейные, разветвленные или циклические углеводородные структуры и их комбинаций. Алкильные группы могут быть полностью насыщены или содержать одну или более ненасыщенных частей, но не ароматических. Как правило, алкильные группы определяют по подстрочному индексу, или в виде целого числа, или диапазона целых чисел. Например, « C_8 алкил»
- 10 включает n -октил, изо-октил, 3-октинил, циклогексенилэтил, циклогексиленэтил и т.п., при этом подстрочный индекс «8» означает, что все группы, определяемые указанным термином, имеют фиксированное количество атомов углерода, равное восьми. В другом примере термин « C_{1-6} алкил» относится к алкильным группам, содержащим от одного до шести атомов углерода и, в зависимости от любой ненасыщенности, разветвления
- 15 и/или колец, необходимое количество атомов водорода. Примеры C_{1-6} алкильных групп включают метил, этил, винил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил, изобутенил, пентил, пентинил, гексил, циклогексил, гексенил и т.п. Когда алкильный остаток с конкретным количеством атомов углерода указывается в общем,
- 20 предполагают, что охватываются все геометрические изомеры, имеющие такое же число атомов углерода. Например, «пропил» или « C_3 алкил» каждый включает n -пропил, циклопропил, пропенил, пропинил и изопропил. Циклоалкил представляет собой подгруппу алкила и включает циклические углеводородные группы, содержащие от трех до тринацати атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают
- 25 циклогексил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, норборнил, норборненил, циклогексенил, адамантил и т.п. Как уже было указано, алкил относится к остаткам алканила, алкенила и алкинила (и их комбинаций) и включает, например, циклогексилметил, винил, аллил, изопренил и т.п. Алкил с определенным числом атомов углерода может быть назван с использованием более специфического, но все еще общего названия относительно геометрической связи, например, « C_{3-6} циклоалкил» означает, что только циклоалкилы, имеющие 3-6 атомов углерода, следует включать в указанное определение. Если не указано иное, алкильные группы, по отдельности или в части другой группы, например, $-C(O)$ алкил, содержат от одного до двадцати атомов углерода, а именно представляют собой C_{1-20} алкил. На примере « $-C(O)$ алкила», где не указано граничное число атомов углерода, карбонил $-C(O)$ алкила не включается при подсчете атомов углерода, так как «алкил» указан в общем. Но если указано определенное граничное число атомов углерода, например, в термине «возможно замещенный C_{1-20} алкил», где возможное замещение включает «оксо», углерод любого карбонила, образованного подобным «оксо» замещением, включается при подсчете атомов углерода, так как они являются
- 35 частью оригинального ограничительного числа атомов углерода. Однако, возвращаясь к «возможному замещенному C_{1-20} алкилу», если возможное замещение включает группы, содержащие углерод, например, $-CH_2CO_2H$, указанные два атома углерода в такой группе не включают в ограничительное число атомов углерода C_{1-20} алкила.
- 40 При указании диапазона количества атомов углерода в начале термина, состоящего из двух терминов, ограничительное количество атомов углерода понимают как включенное в оба термина. Например, для термина « C_{7-14} арилалкил», при подсчете атомов углерода учитывают обе части термина «арил» и «алкил» (в данном примере

максимум 14 атомов), однако дополнительные группы заместителей не включают при подсчете количества атомов до тех пор, пока они не будут включать атом углерода из группы атомов, используемых для подсчета общего количества атомов углерода, как в примере с «оксо» группой выше. Аналогично, когда приводят диапазон количества атомов углерода, например, «6-14-членный гетероарилалкил», при подсчете ограничительного количества атомов углерода учитывают обе части «гетероарил» и «алкил», при этом дополнительные группы заместителей не включают при подсчете количества атомов до тех пор, пока они не включают атом углерода, используемый при подсчете количества атомов. В другом примере «C₄₋₁₀циклоалкилалкил» означает циклоалкил, связанный с первичной структурой посредством алкилена, алкилидена или алкилидина; в данном примере группа ограничена 10 атомами углерода, включая атомы субъединиц алкилена, алкилидена или алкилидина. В качестве другого примера: следует понимать, что "алкильная" часть, например, «C₇₋₁₄арилалкила», должна включать алкилен, алкилиден или алкилидин, если не указано иное, как, например, в терминах «C₇₋₁₄арилалкилен» или «C₆₋₁₀арил-CH₂CH₂-».

«Алкилен» относится к прямому, разветвленному и циклическому (и их комбинациям) двухвалентному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, имеющему от одного до десяти атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.п. Алкилен похож на алкил, относится к тем же самым остаткам, что и алкил, но имеет два участка присоединения и, в частности, полностью насыщен. Примеры алкилена включают этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), диметилпропилен (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-), циклогексан-1,4-диил и т.п.

«Алкилиден» относится к прямому, разветвленному и циклическому (и их комбинациям) ненасыщенному двухвалентному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему от 2 до 10 атомов углерода, например, этилиден, пропилиден, н-бутилиден и т.п. Алкилиден похож на алкил, относится к тем же самым остаткам, что и алкил, но имеет два участка присоединения и, в частности, по меньшей мере одну часть с ненасыщенной двойной связью. Примеры алкилиденов включают винилиден (-CH=CH-), циклогексилвинилиден (-CH=C(C₆H₁₃)-), циклогексен-1,4-диил и т.п.

«Алкилидин» относится к прямому, разветвленному и циклическому (и их комбинациям) ненасыщенному двухвалентному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему от 2 до 10 атомов углерода, например, пропилид-2-инил, н-бутилид-1-инил и т.п. Алкилидин похож на алкил, относится к тем же самым остаткам, что и алкил, но имеет два участка присоединения и, в частности, по меньшей мере одну часть с ненасыщенной тройной связью.

Любой из указанных выше радикалов «алкилен», «алкилиден» и «алкилидин», когда возможно замещен, может содержать замещение алкилом, который сам может содержать ненасыщенные связи. Например, 2-(2-фенилэтинил-бут-3-энил)-нафтален (название согласно IUPAC) содержит радикал н-бутилид-3-инил с винильным заместителем в положении 2 радикала. Таким образом, комбинации алкилов и содержащих углерод замещений ограниченны тридцатью атомами углерода.

«Аллокси» относится к группе -O-алкил, где алкил такой, как определено в настоящем документе. Аллокси включает, например, метоокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, циклогексилокси, циклогексенилокси, циклопропилметилокси и т.п.

«Галогеналкилокси» относится к группе -O-алкил, где алкил такой, как определено в настоящем документе, и, кроме того, алкил замещен одним или более галогенами. Например, группа «галогенC₁₋₃алкилокси» включает -OCF₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂CH₂I, -OC(CH₃)₂Br, -OCH₂Cl и т.п.

⁵ «Ацил» относится к группе -C(O)H, -C(O)алкил, -C(O)арил и -C(O)гетероциклик, -C(O)арилалкил, -C(O)гетероцикликалкил.

« α -аминокислоты» относятся к встречающимся в природе и коммерчески доступным α -аминокислотам и их оптическим изомерам. Типичные природные и коммерчески доступные α -аминокислоты включают глицин, аланин, серии, гомосерин, треонин, валин, норвалин, лейцин, изолейцин, норлейцин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, лизин, орнитин, гистидин, аргинин, цистеин, гомоцистеин, метионин, фенилаланин, гомофенилаланин, фенилглицин, орто-тироzin, мета-тироzin, пара-тироzin, триптофан, глутамин, аспарагин, пролин и гидроксипролин. «Боковая цепь α -аминокислоты» относится к радикалу, находящемуся на α -атоме углерода α -аминокислоты, определенной выше, например, водороду (для глицина), метилу (для аланина), бензилу (для фенилаланина) и т.д.

«Амино» относится к группе -NH₂.

«Амид» относится к группе -C(O)NH₂ или -N(H)ацилу.

²⁰ «Арил» (иногда указываемый как «Ar») относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей, если не указано иное, от 6 до 15 атомов углерода, имеющих одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил); конденсированные кольца которой могут быть ароматическими или не быть ароматическими (например, 2-бензоксазолинон, 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он-7-ил, 9,10-дигидрофенантренил, инданил, тетралинил, флуоренил и т.п.), при условии, что участок присоединения включает атом ароматической части арильной группы и ароматическая часть в участке присоединения содержит только атомы углерода ароматического кольца. Если любая часть ароматического кольца содержит гетероатом, группа является гетероарильной и не является арильной. Арильные ²⁵ группы могут быть моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими.

³⁰ «Арилен» относится к арилу, который имеет по меньшей мере две присоединенных к нему группы. В более конкретном примере, «фенилен» относится к двухвалентному радикалу фенильного кольца. Таким образом, фенилен может содержать более двух присоединенных групп, но определяется по минимум двум присоединенным неводородным группам.

«Алкиларил», иногда «аралкил» относится к остатку, в котором арильный фрагмент присоединен к исходной структуре посредством одного из радикалов: алкилен, алкилиден или алкилидин. Примеры включают бензил, фенилэтил, фенилвинил, фенилаллил и т.п. Когда указано «возможно замещенный», это означает, что как арил, так и соответствующая алкиленная, алкилиденная или алкилидинная часть алкиларильной группы могут быть необязательно замещены. В качестве примера, «C₇₋₁₁арилалкил» относится к арилалкилу, ограниченному одиннадцатью атомами углерода, например, фениленэтил, фенилвинил, фенилпентил и нафтилметил все являются ⁴⁵ примерами «C₇₋₁₁арилалкильной» группы.

«Арилокси» относится к группе -O-арил, где арил такой, как определено в настоящем документе, включая, например, фенокси, нафтокси и т.п.

«Карбоксил», «карбокси» или «карбоксилат» относится к $\text{-CO}_2\text{H}$ или его солям.

«Сложный эфир карбоновой кислоты» или «карбоксиэфир» или «эфир» относится к группе $\text{-CO}_2\text{алкила}$, $\text{-CO}_2\text{арила}$, $\text{-CO}_2\text{гетероциклица}$, $\text{-CO}_2\text{арилалкила}$ или $\text{-CO}_2\text{гетероцикликалкила}$.

⁵ «Карбонат» относится к группе $\text{-OCO}_2\text{алкила}$, $\text{-OCO}_2\text{арила}$, $\text{-OCO}_2\text{гетероциклица}$, $\text{-OCO}_2\text{арилалкила}$ или $\text{-OCO}_2\text{гетероцикликалкила}$.

«Карбамат» относится к группе -OC(O)NH_2 , -N(H)карбоксила или -N(H)эфиру карбоновой кислоты.

¹⁰ «Циано» или «нитрил» относится к группе -CN .

«Формил» относится к специфической ацильной группе -C(O)H .

«Гало-» или «галоген» относится к фтор-, хлор-, бром- и иод-группам.

«Галогеналкил» или «галогенарил» относятся в целом к арильным и алкильным радикалам, которые замещены одним или более атомами галогенов. Например, ¹⁵ «дигалогенарил», «дигалогеналкил», «тригалогенарил» и т.д. относятся к арилу и алкилу, замещенному множеством атомов галогенов, но не обязательно множеством одного атома галогена; таким образом, 4-хлор-3-фторфенил является дигалогенарильной группой.

²⁰ «Гетероалкил» относится к алкилу, в котором один или более, но не все, атомы углерода заменены гетероатомом. Гетероалкильная группа имеет линейную или разветвленную геометрию. Например, «2-6-членный гетероалкил» представляет собой группу, которая может содержать не более 5 атомов углерода, так как по меньшей мере один из максимум 6 атомов должен представлять собой гетероатом, при этом ²⁵ группа является линейной или разветвленной. Кроме того, для целей настоящего изобретения, гетероалкильная группа всегда начинается с атома углерода, однако, несмотря на то, что гетероалкил может содержать один или более гетероатомов, место присоединения к исходной молекуле не является гетероатомом. 2-6-членная.

гетероарильная группа включает, например, $-\text{CH}_2\text{XCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_3$,

³⁰ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ и т.п., где X представляет собой, например, O, NH, NC₁₋₆алкил и S(O)₀₋₂.

«Пергалоген» в качестве модификатора означает, что группа, модифицирована таким образом, что все присутствующие атомы водорода заменены атомами галогенов. Примером может служить «пергалогеналкил». Пергалогеналкилы включают $-\text{CF}_3$, ³⁵ $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, перхлорэтил и т.п.

«Гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -OH .

«Гетероатом» относится к O, S, N или P.

«Гетероциклиз» в самом широком смысле включает системы с ароматическим и неароматическим кольцевыми системами, и, в частности, относится к устойчивому ⁴⁰ трех-пятнадцати-членному кольцевому радикалу, состоящему из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов. Для целей настоящего изобретения, гетероциклический радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или соединенные мостиками кольцевые системы, а также спироциклические системы; и ⁴⁵ атомы азота, фосфора, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены до различных окислительных состояний. В качестве конкретного примера: группа $-\text{S(O)}_{0-2}$ относится к $-\text{S-}$ (сульфид), $-\text{S(O)-}$ (сульфоксид)

и $-SO_2-$ (сульфон) связям. Для удобства полагают, что азоты, в частности, но не исключительно, азоты, определенные как кольцевые ароматические азоты, включают соответствующие N-оксидные формы, хотя это и не очевидно выражено в данном конкретном примере. Таким образом, для соединения, содержащего, например,
⁵ пиридиловое кольцо, полагают, что соответствующий пиридил-N-оксид включается в соединения, описанные в настоящем документе. Кроме того, кольцевые атомы азота могут необязательно присутствовать в четвертичной форме. «Гетероцикл» включает гетероарил и гетероциклик, то есть гетероциклическое кольцо может быть частично или полностью насыщено или быть ароматическим. Таким образом, такой термин, как
¹⁰ «гетероцикликалкил» включает гетероалицикликалкилы и гетероарилалкилы. Примеры гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, безоуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил,
¹⁵ хинолинил, изохинолинил, тетразоил, тетрагидроизохинолинил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксаазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил,
²⁰ оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидаэзолил,
²⁵ тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазобициклогептан, диазапан, диазепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиелиил, тиаморфолинил, сульфоксид тиаморфолинила, тиаморфолинила сульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей от 1 до 10 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов. Гетероарильные группы имеют по меньшей мере один компонент ароматического кольца, при этом гетероарилы могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными. Если в любом ароматическом кольце группы содержится гетероатом, тогда группа является гетероарилом, даже, например, если другое кольцо в группе не содержит гетероатомов. Например, 2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3(4Н)-он-7-ил, индолил и бензимидаэзолил
³⁰ являются «гетероарилами». Гетероарильные группы могут иметь одно кольцо (например, пиридинил, имидазолил или фурил) или несколько конденсированных колец (например, индолизинил, хинолинил, бензимидаэзолил, бензотиенил), где конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими и/или содержать гетероатом, при условии, что участок присоединения к исходной молекуле представлен атомом ароматической
³⁵ части гетероарильной группы. Согласно одному из вариантов реализации атомы (атом) азота и/или серы кольца гетероарильной группы возможно окислены с обеспечением N-оксида ($N \rightarrow O$), сульфинильного или сульфонильного фрагментов. Соединения, описанные в настоящем документе, содержащие фосфор включенный или не включенный в гетероциклическое кольцо, включают окисленные формы фосфора. Гетероарильные
⁴⁰ группы могут быть моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими.
⁴⁵

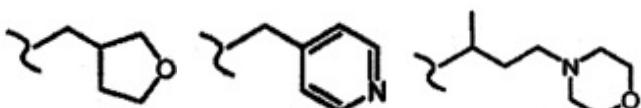
«Гетероарилокси» относится к -O-гетероарилу.

«Гетероарилен» в целом относится к любому гетероарилу, который имеет по меньшей

мере две присоединенных к нему группы. В качестве конкретного примера, «пиридилен» относится к двухвалентному радикалу пиридилового кольца. Таким образом, пиридилен может содержать более двух присоединенных групп, но определяется по минимум двум присоединенным неводородным группам.

- 5 «Гетероалициклический» относится, в частности, к неароматическому гетероциклическому радикалу. Гетероалициклический может содержать ненасыщенные связи, но не является ароматическим. Как уже было указано, арилы и гетероарилы присоединяются к исходной структуре посредством ароматического кольца. Таким образом, например, 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он-4-ил является гетероалициклическим, 10 в то время как 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он-7-ил является арилом. В другом примере 2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он-4-ил является гетероалициклическим, в то время как 2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он-7-ил является гетероарилом.

- 15 «Гетероциклизалкил» относится к гетероциклической группе, присоединенной к исходной структуре посредством, например, алкиленового линкера. Например, термин «C₅₋₁₄гетероциклизалкил» включает группы такие, как (тетрагидрофуран-3-ил)метил-, (пиридин-4-ил)метил и 4-(морфолин-4-ил)бутан-2-ил, изображенные ниже.



- 20 «Гетероциклизокси» относится к -O-гетероциклилу.
 «Гетероциклизалкилокси» относится к -O-гетероциклизалкилу.
 «Нитро» относится к группе -NO₂.
 «Оксо» относится к радикалу, в котором атом кислорода присоединен двойной связью об =O.

25 «Окси» относится к радикалу -O (также обозначается как → O), который является радикалом с одинарной связью присоединения кислорода. Например, N-оксиды представляют собой атомами азота, содержащие окси-радикал.

- 30 Если указывается, что группа и ее связанная структура присоединена к двум партнерам, то есть, двухвалентный радикал, например, -OCH₂- , то следует понимать, что любой из двух партнеров может быть связан с конкретной группой на одном конце, а другой партнер должен быть обязательно связан с другого конца двухвалентной группы, если явно не указано иное. Говоря другими словами, двухвалентные радикалы не должны истолковываться как ограниченные относительно указанной ориентации, 35 например, «-OCH₂-» означает не только группу «-OCH₂-», как изображено, но также и «-CH₂O-».

- 40 «Возможный» или «возможно» означает, что описанное в дальнейшем явление или обстоятельство может возникнуть или не возникнуть, и описание включает примеры, когда указанное явление или обстоятельство возникает, а также примеры, когда они не возникают. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в отношении любой описанной молекулы, содержащей один или более возможных заместителей должны учитываться любые подходящие синтетические соединения. «Возможно замещенный» относится ко всем последующим модификациям в термине, например, в термине «возможно замещенный арилC₁₋₈алкил» возможное замещение можно осуществлять как в «C₁₋₈алкильной» части, так и в «арильной» части арилC₁₋₈алкильной группы. Кроме того, например, возможно замещенный алкил включает возможно замещенные циклоалкильные группы. Термин «замещенный» при его использовании

для модификации конкретной группы или радикала, означает, что один или более атомов водорода указанной группы или радикала каждый независимо один от другого заменены одинаковыми или различными замещающими группами, описанными ниже. Таким образом, когда группу определяют как «возможно замещенная», понимают, что данное определение охватывает случаи, когда группы замещены одним или более радикалами, описанными ниже, или когда они не замещены подобным образом.

Замещающие группы для замещения одного или более атомов водорода (любые два атома водорода на одном атоме углерода могут быть замены $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ или $=S$) при насыщенных атомах углерода в указанной группе или радикале

представляют собой, если не указано иное: $-R^{60}$, галоген, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$,

пергалогеналкил, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$,

$-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)$

$(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C$

$(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$,

$-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C$

$(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} представляет собой C_{1-6} алкил, 3-10-членный

гетероциклик, 3-10-членный гетероциклик C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил или C_{6-10} арил C_{1-6} алкил;

каждый R^{70} независимо в каждом случае представляет собой водород или R^{60} , каждый R^{80}

независимо в каждом случае представляет собой R^{70} или альтернативно, два R^{80} ,

взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный гетероалициклик, который возможно включает от 1 до 4 одинаковых или различных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N возможно содержит

H или C_{1-3} алкильное замещение; и каждый M^+ представляет собой противоион с

суммарным одинарным положительным зарядом. Каждый M^+ независимо в каждом

случае представляет собой, например, ион щелочного металла, например, K^+ , Na^+ , Li^+ , ион аммония, например $^+N(R^{60})_4$ или ион щелочноземельного металла, например,

$[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$ или $[Ba^{2+}]_{0.5}$ (подстрочный индекс «0,5» означает, например, что

один из противоионов такого двухвалентного иона щелочноземельного металла может представлять собой ионизированную форму соединения, описанного в настоящем документе, а другой типичный противоион, например, хлорид или два ионизированных соединения могут служить в качестве противоионов для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов).

В качестве конкретного примера: полагают, что $-N(R^{80})_2$ включает $-NH_2$, $-NH$ -алкил, $-NH$ -пирролидин-3-ил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4N-метил-пиперазин-1-ил, N-морфолинил и т.п.

Замещающие группы для замещения атомов водорода при ненасыщенных атомах в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное, $-R^{60}$, галоген, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкил, $-CN$,

-OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰,
 5 -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰,
 -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰,
 -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺,
 -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂,
 где R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ и M⁺ такие, как определено выше, при условии, что в случае с
 10 замещенным алкеном или алкином, замещающие группы не представляют собой -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ или -S⁻M⁺.

Замещающие группы для замещения атомов водорода на атомах азота в группах, содержащих подобные атомы азота, представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰,
 15 -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, пергалогеналкил, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺,
 -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P
 (O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C
 20 (NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C
 (S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и -NR⁷⁰C
 (NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, где R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ и M⁺ такие, как определено выше.

Согласно одному из вариантов реализации замещенная группа содержит 1, 2, 3 или
 25 4 заместителя, 1, 2 или 3 заместителя, 1 или 2 заместителя, или 1 заместитель.

Следует понимать, что все замещенные группы, в которых содержатся полимеры, возникшие при определении заместителей дополнительными заместителями относительно себя (например, замещенный арил, содержащий замещенную арильную группу в качестве заместителя, которая сама по себе замещена замещенной арильной группой, которая далее замещена замещенной арильной группой и т.д.) не включены в настоящее изобретение. В таком случае, когда допускается множественное замещение, максимальное количество подобных итераций замещения составляет три.

«Сульфонамид» относится к группе -SO₂NH₂, -N(H)SO₂H, -N(H)SO₂алкила, -N(H)SO₂арила или -N(H)SO₂гетероциклила.

«Сульфонил» относится к группе -SO₂H, -SO₂алкила, -SO₂арила или -SO₂гетероцикликалкила.

«Сульфанил» относится к группе -SH, -S-алкила, -S-арила или -S-гетероцикликалкила.

«Сульфинил» относится к группе -S(O)H, -S(O)алкила, -S(O)арила или -S(O)гетероцикликалкила.

«Подходящая уходящая группа» определяется как термин, понятный для специалиста в данной области техники; то есть группа на атоме углерода, который при реакции с образованием новой связи теряет указанную группу при образовании указанной новой связи. Типичным примером применения подходящей уходящей группы является реакция нуклеофильного замещения, например, на sp³-гибридизированном углероде (SN₂ или SN₁), например, когда уходящая группа представлена галидом, таким как бромид, хлорид, фторид или иодид, реагирующее вещество должно быть представлено

бензилгалогенидом. Другой типичный пример подобной реакции представлен реакцией нуклеофильного ароматического замещения (SNAr). Другим примером является реакция включения (например, переходного металла) в связь между партнером реакции с ароматическим кольцом, содержащим уходящую группу, с последующим

- 5 восстановительным сочетанием. «Подходящая уходящая группа» не ограничивается подобными ограничениями механизмов реакции. Примеры подходящих уходящих групп включают галогены, возможно замещенные арильные или алкильные сульфонаты, фосфонаты, азиды и $-S(O)_{0-2}R$, где R представляет собой, например, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил.
- 10 Специалисты в области органического синтеза смогут с легкостью определить подходящие уходящие группы для проведения желаемой реакции при осуществлении различных реакций.

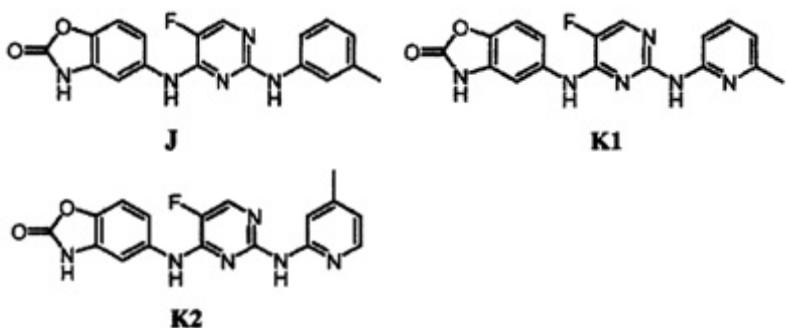
«Стереоизомер» и «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые имеют один и тот же порядок присоединения атомов, но различное расположение атомов в 15 пространстве. Стереоизомеры включают цис-транс изомеры, E и Z изомеры, энантиомеры и диастереомеры. Соединения, описанный в настоящем документе, их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более ассиметричных центров, и, следовательно, могут включать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены, в контексте абсолютной 20 стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацематы и оптически чистые формы. Оптические активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов, хиральных реагентов или разделены с использованием традиционных методов, таких как образование 25 диастереоизомерических солей или комплексов, которые могут быть разделены, например, путем кристаллизации; посредством образования диастереоизомерических производных, которые могут быть разделены, например, путем кристаллизации; селективной реакции одного энантиомера с энантиомер-специфичным реагентом, например, ферментативным окислением или восстановлением с последующим 30 разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; газо-жидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральной подложке, такой как силикагель, со связыванием хирального лиганда или в присутствии хирального растворителя. Следует понимать, что когда желаемый энантиomer 35 конвертируют в другую химическую молекулу с использованием одной из описанных выше процедур разделения, может потребоваться дополнительная стадия для высвобождения желательной энантиомерной формы. Альтернативно, специфический энантиомер может быть синтезирован путем ассиметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или 40 путем превращения энантиомера в другой энантиомер методом ассиметричной трансформации. В смеси энантиомеров, обогащенной конкретным энантиомером, основной энантиомер может быть дополнительно обогащен (с сопутствующей потерей в выходе) путем перекристаллизации.

Если соединения, описанные в настоящем документе содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, полагают, 45 что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры.

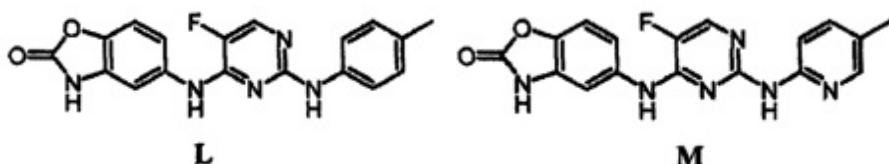
«Таутомер» относится к альтернативным формам молекулы, которые отличаются только по электронному связыванию атомов и/или расположению протонов, например, енол-кето и имин-енамин таутомеры, или таутомерным формам гетероарильных групп,

содержащим кольцевое расположение атомов -N=C(H)-NH-, например, пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы. Специалист в данной области техники поймет, что возможны и включены в настоящее изобретение другие тautомерные расположения атомов в кольце.

- 5 Для целей настоящего изобретения, термин «мета» относится к позиции заместителя на фенильном или 6-членном гетероарильном кольце относительно другого заместителя в кольце; относительная позиция представляет собой замещение в положениях 1 и 3. То есть, начиная от одного заместителя, присоединенного к первому атому 6-членного кольца, и считая атомы, включая первый атом, другой заместитель располагается на 10 3 атоме 6-членного кольца; при этом относительная ориентация заместителей в 6-членном кольце обозначается как «мета». Например, изображенное ниже соединение J имеет метильную группу в положении «мета» относительно N2 пириддиндиамина; соединения K1 и K2 также имеют метильную группу в положении «мета» по отношению к N2 пириддиндиамина. Таким образом, в некоторых случаях, вместо применения 15 определенной нумерации атомов кольца применяют термин «мета». В некоторых случаях, включены оба мета изомера.



- 20 Для целей настоящего изобретения, термин «пара» относится к позиции заместителя на фенильном или 6-членном гетероарильном кольце относительно другого заместителя в кольце; относительная позиция представляет собой замещение в положениях 1 и 4. То есть, начиная от одного заместителя, присоединенного к первому атому 6-членного 25 кольца, и считая атомы, включая первый атом, другой заместитель располагается на 4 атоме 6-членного кольца; при этом относительная ориентация заместителей в 6-членном кольце обозначается как «пара». Например, изображенное ниже соединение L имеет метильную группу в положении «пара» относительно N2 пириддиндиамина; соединение M также имеет метильную группу в положении «пара» относительно N2 30 пириддиндиамина. Таким образом, в некоторых случаях, вместо применения определенной нумерации атомов кольца применяют термин «пара».



- 40 «Пациент» или «субъект» относятся к млекопитающим и другим животным, в частности, человеку. Таким образом, способы подходят как для лечения человека, так и для применения в ветеринарии. Согласно одному из вариантов реализации пациент или субъект представляет собой млекопитающее. Согласно другому варианту реализации 45 пациент или субъект представляет собой человека.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которое было получено из различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники, и включает, только в

качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда молекула содержит основную функциональную группу, соли органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты

5 представляют собой соли, которые обладают биологической эффективностью свободных оснований, при этом образованных кислотными партнерами, не являющимися биологически или иным образом нежелательными, например, неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, ортофосфорная кислота и т.п., а также органическими кислотами,

10 такими как уксусная кислота, трифтормукусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, виноградная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота,

15 салициловая кислота, ксинафтойная кислота (1-гидрокси-2-нафтойная кислота), памоевая кислота (также называемая эмбоновая кислота или 4,4'-метилен-бис(3-гидрокси-2-нафтойная кислота) и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания, включают соли, полученные из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и

20 т.п. Типичные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные

25 ионообменные смолы, такие как изопропиламин, trimetilamin, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (соль «Трис»), дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокайн, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюказамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин,

30 пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. (См., например, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в настоящей документ посредством ссылки)

«Фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, достаточному для лечения указанного

35 нарушения или заболевания, или одного или более симптомов и/или для предотвращения возникновения заболевания или нарушения. Количество соединения, которое составляет «терапевтически эффективное количество», будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния заболевания и его тяжести, возраста подвергаемого лечению пациента и т.п. Терапевтически эффективное количество может определяться

40 специалистом в данной области техники рутинными способами.

«Пролекарство» относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением исходного соединения, например, путем гидролиза в ЖКТ или ферментативного преобразования в крови. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, сложноэфирные и амидные формы соединения, активная форма

45 которого содержит фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, алкиловые сложные эфиры (например, с 1-6 атомами углерода), при этом алкильная группа имеет прямую или разветвленную цепь.

Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкильные сложные эфиры и арилалкильные сложные эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, первичные амиды, вторичные и третичные алкиламиды (например, с 1-6 атомами углерода). Амиды и сложные эфиры соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием традиционных способов. Подробное обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi и V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Том 14 A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые включены в настоящий документ для любых целей посредством ссылки.

«Метаболит» относится к расщепленному или конечному продукту соединения или его соли в результате метаболизма или биотрансформации в организме животного или человека, например, путем биотрансформации в более полярную молекулу, например путем окисления, восстановления или гидролиза, или образования конъюгата (см.

Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990, включенный в настоящий документ посредством ссылки). Метаболит соединения, описанного в настоящем документе, или его соли может представлять собой биологически активное соединение в организме. В то время как описанное в настоящем документе пролекарство должно соответствовать критерию образования биологически активного исходного соединения *in vivo*, «метаболит» охватывает соединения, которые не теряют пролекарственную группу и включают все соединения, образуемые *in vivo* при введении соединения, описанного в настоящем документе, с сохранением указанной биологической активности. Таким образом, в одном аспекте предложены конкретные соединения 2,4-пиримидиндиамина, которые представляют собой метаболиты соединения, описанного в настоящем документе. Например, биологически активный метаболит обнаруживают по счастливому стечению обстоятельств, то есть не проводят разработку пролекарства *per se*. Говоря другими словами, в настоящем изобретении предложены и описаны биологически активные соединения образующиеся в результате осуществления способов, описанных в настоящем документе. «Сольват» относится к комплексу, образованному путем комбинации молекул растворителя с молекулами или ионами растворяемого вещества. Растворитель может представлять собой органическое соединение, неорганическое соединение или их смесь. Некоторые примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированной и сольватированной формах вместе с растворителями, являющимися или не являющимися фармацевтически приемлемыми, например, водой, этанолом и т.п. Сольватированные формы представленных соединений рассматриваются и охватываются изобретением по меньшей мере в общих терминах.

В настоящем документе «лечение» или «лечение» охватывает лечение целевого заболевания или состояния у млекопитающего, преимущественно человека, имеющего указанное целевое состояние или заболевание, и включает:

- (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее имеет предрасположенность к состоянию, но оно еще не диагностировано;
- (ii) ингибирование заболевания или состояния, например, купированием или замедлением его развития;

(iii) ослабление заболевания или состояния, например, вызванное регрессией заболевания или состояния, или их симптомов;
 (iv) стабилизацию заболевания или состояния.

А настоящем документе термины «заболевание» и «состояние» могут применяться

⁵ взаимозаменяю или могут отличаться в наличии возбудителя недомогания или состояния (с еще не выясненной этиологией), которое, следовательно, не может считаться заболеванием, а только нежелательным состоянием или синдромом, при этом доктора могут определить только некоторые из специфических симптомов.

Также, следует понимать, что все представленные выше определения не включают ¹⁰ неразрешенные случаи замещения (например, метил, замещенный 5 фтор группами). Такие недопустимые случаи замещения могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

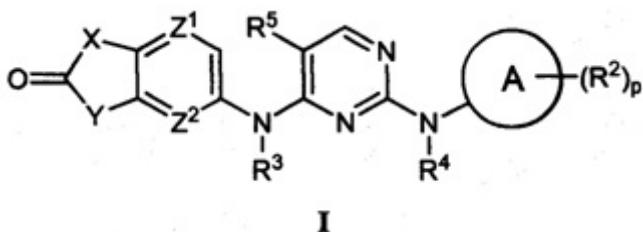
Соединения и композиции

В настоящем документе описаны новые соединения 2,4-пиридиндиамина, ¹⁵ пролекарства указанных соединений, способы получения указанных соединений и способы применения указанных соединений для лечения состояний, при которых использование сигнального пути JAK или модулирование, включая ингибирование JAK киназ, в частности, JAK3, терапевтически полезно. Такие состояния включают, но не ограничиваются ими, лейкемию, лимфому, отторжение трансплантата (например, ²⁰ отторжение островковых клеток трансплантата поджелудочной железы, отторжение трансплантата сердца, отторжение трансплантата почек, отторжение трансплантата печени, отторжение трансплантата легкого), транспланацию костного мозга (например, заболевание трансплантат против хозяина), аутоиммунные заболевания (например, диабет) и воспаление (например, астма, аллергические реакции, зрительные нарушения). ²⁵ Принимая во внимание тяжесть и превалирование таких заболеваний и состояний, существует потребность в новых терапиях.

Соединения

Соединения и их соли, описанные в настоящем документе, представляют собой, в целом, пиридин-2,4-диамины, замещенные по 5 положению различными группами; ³⁰ замещенные по 2-му амину различными возможно замещенными ароматическими группами; и замещенные по 4-му амину одним из соединений: бензо[d]оксазол-2(3Н)-он, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он, бензо[d][1,3]дитиол-2-он, бензо[d][1,3]оксатиол-2-он, бензо[d][1,3]диоксол-2-он, [1,3]оксатиоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, тиазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1Н)-он, оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2(1Н)-он, [1,3]оксатиоло[³⁵ [5,4-*b*]пиридин-2-он, тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-он, оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-он, [1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, [1,3]дитиоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-он, [1,3]оксатиоло[4,5-*b*]пиразин-2-он, тиазоло[5,4-*b*]пиразин-2(3Н)-он, оксазоло[5,4-*b*]пиразин-2(3Н)-он, [1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиразин-2-он, [1,3]дитиоло[4,5-*b*]пиразин-2-он и 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиразин-2(3Н)-он; каждое возможно замещено ⁴⁰ одной или более группой, включающей фрагменты пролекарства, как это описано в настоящем документе. Кроме описанных выше групп, N2- и N4-амины пиридиндиаминовой системы также могут содержать возможно замещенные алкильные группы и/или группы пролекарства.

В частности, указанные соединения описаны относительно формулы I:



где:

каждый из X и Y независимо представляет собой O, S, S(O), SO₂ или NR¹;

10 каждый R¹ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный C₁-6алкил, C(O)-C₁-6алкил, CO₂-C₁-6алкил или R⁵⁰;

каждый R⁵⁰ представляет собой -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, где A представляет собой O или S;

15 каждый R⁹ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный C₁-6алкил, возможно замещенный C₆-10арил или возможно замещенный C₇-16арилалкил; или альтернативно, два R⁹, совместно с углеродом, к которому они присоединены, образуют возможно замещенную C₃-8циклоалкильную группу или возможно

20 замещенный 3-8-членный гетероалициклик; R¹⁰ представляет собой R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ или -P(O)(N(R¹²)₂)₂; каждый R¹¹ независимо в каждом случае представляет собой R^a или одновалентную катионную группу; или два R¹¹, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклическую

25 фосфатную группу, или два R¹¹ совместно представляют собой двухвалентную катионную группу; каждый R¹² независимо в каждом случае представляет собой R^c или -C₁-3алкил-N(R^c)₂; или два R¹², каждый на отдельных атомах азота -P(O)(N(R¹²)₂)₂, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют группу бензамида 4-8-членной циклической фосфоновой; или один R¹² совместно с R¹¹ группы -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, совместно с атомами, к которым они присоединены, образует 4-8-членную циклическую фосфонамидатную группу;

кольцо А представляет собой C₆-10арил или 5-10-членный гетероарил;

35 каждый R² независимо в каждом случае представляет собой H, R^e, R^b, R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -OR^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -SR^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -C(O)R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -N(R^a)R^e, где R^e замещен одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -S(O)₂R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -N(R^a)-S(O)₂R^e, где R^e замещен одним или

45 более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH(CH₂)_mR^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(

$(C(R^a)_2)_m R^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ или $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

каждый R^a независимо в каждом случае представляет собой H , дейтерий, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{4-11} циклоалкилалкил, C_{6-10} арил, C_{7-16} арилалкил, 2-6-членный гетероалкил, 3-10-членный гетероалициклик, 4-11-членный гетероалицикликлалкил, 5-15-членный гетероарил или 6-16-членный гетероарилалкил;

каждый R^b независимо в каждом случае представляет собой $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, галоген C_{1-3} алкилокси, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NO)R^a$, $-C(NO)N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ или $[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

каждый R^c независимо в каждом случае представляет собой R^a , или, альтернативно, два R^c взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероалициклик или 5-10-членный гетероарил, который может необязательно включать один или более одинаковых или различных дополнительных гетероатомов, и который возможно замещен одной или более одинаковыми или различными группами R^a и/или R^d ;

каждый R^d представляет собой $=O$, $-OR^a$, галоген C_{1-3} алкилокси, C_{1-6} алкил, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NO)R^a$, $-C(NO)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкил, $-S(O)_2C_{1-6}$ галогеналкил, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)C_{1-6}$ галогеналкил, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ или $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ галогеналкил; два R^d , взятые вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, в совокупности образуют 3-10-членное частично или полностью насыщенное моно или бициклическое кольцо, возможно содержащее один или более гетероатомов и возможно замещенное одним или более R^a ;

каждый R^e независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{4-11} циклоалкилалкил, C_{6-10} арил, C_{7-16} арилалкил, 2-6-членный гетероалкил, 3-10-членный гетероалициклик, 4-11-членный гетероалицикликлалкил, 5-15-членный гетероарил или 6-16-членный гетероарилалкил;

р представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m представляет собой 1, 2 или 3;
каждый n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

⁵ две группы R², взятые вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, в совокупности образуют 4-10-членное частично или полностью насыщенное моно или бициклическое кольцо, возможно содержащее один или более гетероатомов и возможно замещенное одним или более R^a и/или R^b;

каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой CH, CR² или N;

¹⁰ R³ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰;

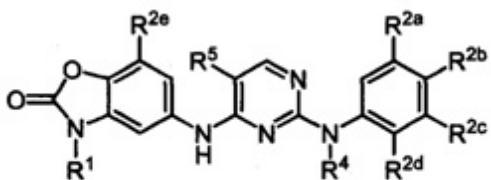
R⁴ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰; и

¹⁵ R⁵ представляет собой H, галоген, -CN, возможно замещенный C₁₋₆алкил, алкинил, гидрокси, возможно замещенный C₁₋₆алкокси, нитро, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a.

Согласно одному из вариантов реализации структурная формула I включает соединения, где кольцо A представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одной или более группами. Согласно одному из вариантов реализации кольцо A представляет собой фенил с по меньшей мере одной группой в положении пара относительно N2 пирамидиндиамина. Согласно другому варианту реализации кольцо A представляет собой пиридинил с по меньшей мере одной группой в положении пара относительно N2 пирамидиндиамина. Согласно другому, более конкретному варианту реализации кольцо A представляет собой пиридин-3-ил (где N2 пирамидиндиамина находится в положении 3-ил) с по меньшей мере одной группой в положении пара относительно N2 пирамидиндиамина. Согласно другому, более конкретному варианту реализации кольцо A представляет собой пиридин-2-ил (где N2 пирамидиндиамина находится в положении 2-ил) с по меньшей мере одной группой в положении пара относительно N2 пирамидиндиамина.

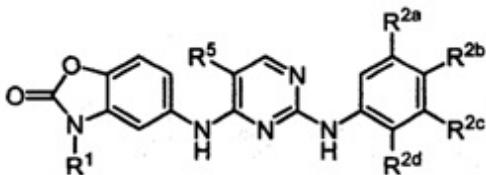
²⁰ Согласно другим вариантам реализации одна или две группы в положении мета могут замещать или дополнять группы в положении пара в указанных выше вариантах реализации. Во всех представленных выше вариантах реализации группы в положениях пара и/или мета могут включать азот, например, возможно замещенный амин, который или прямо присоединяется к кольцу A, или согласно некоторым вариантам реализации связывается с кольцом A через алкилен. Такие ³⁰ возможно замещенные амины включают амины, определенные по -N(R^c)₂ относительно формулы I. Согласно конкретному варианту реализации возможно замещенный амин присоединен к кольцу A через C₁₋₆алкилен. Согласно более конкретному варианту реализации указанный возможно замещенный амин присоединен к кольцу A через C₁₋₃алкилен и указанный амин, -N(R^c)₂ относительно формулы I, сам замещен группой ⁴⁰ -N(R^c)₂.

Как указано выше, некоторые описанные в настоящем документе соединения имеют структурную формулу I, где кольцо A представляет собой фенил, замещенный одной или более группой R². Таким образом, согласно одному из вариантов реализации описанные соединения имеют формулу IA:

**IA**

где переменные такие, как описано по отношению к формуле I, и кроме того: R¹ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰; каждый из R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} и R^{2e} независимо в каждом случае такой, как определено для R²; и R⁵ представляет собой H, галоген, -CN, возможно замещенный C₁₋₆алкил, нитро, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a. Согласно одному из вариантов реализации R^{2e} представляет собой галоген или возможно замещенный C₁₋₆алкил. Согласно другому варианту реализации R^{2e} представляет собой галоген или метил. Согласно другому варианту реализации R^{2e} представляет собой F или метил.

Согласно одному из вариантов реализации оба R^{2e} и R⁴ представляют собой H. Один из таких вариантов реализации представляет собой соединение формулы IB:

**IB**

где R¹ представляет собой H или R⁵⁰; каждый из R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} независимо в каждом случае такой, как определено для R² в формуле I; и R⁵ представляет собой H, галоген, -CN, C₁₋₆алкил, нитро, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a. Согласно одному из вариантов реализации R⁵ представляет собой H, галоген, -CN, C₁₋₆алкил, нитро, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a. Согласно другому варианту реализации R⁵ представляет собой H, галоген или C₁₋₆алкил. Согласно другому варианту реализации R⁵ представляет собой F или CH₃. Согласно еще одному варианту реализации R⁵ представляет собой CH₃.

В одном из вариантов реализации соединений формулы IB, описанных выше, каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, -OC₁₋₆алкил, -OCF₃, -N(H)C₁₋₆алкил, -N(C₁₋₆алкил)₂, галоген, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(C(R^a)₂)_m-R^b или -(C(R^a)₂)_m-R^b; и R^{2d} представляет собой H или F; где по меньшей мере один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} не является H. Согласно другому варианту реализации каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил,

-OC₁₋₄алкил, -OCF₃, -N(H)C₁₋₄алкил, -N(C₁₋₄алкил)₂, галоген, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄алкил, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-OR^a или -(CH₂)₁₋₂R^b; и R^{2d}

представляет собой H или F; где по меньшей мере один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} не является H.

⁵ Согласно другому варианту реализации каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, C₁₋₂алкил, -OC₁₋₂алкил, -OCF₃, -N(H)C₁₋₂алкил, -N(C₁₋₂алкил)₂,

галоген, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-OC₁₋₂алкил или -

¹⁰ (CH₂)₁₋₂-OH; и R^{2d} представляет собой H или F; где по меньшей мере один из R^{2a}, R^{2b} и

R^{2c} не является H. Согласно еще одному варианту реализации каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой C₁₋₂алкил, -OC₁₋₂алкил, -OCF₃, -N(H)C₁₋₂алкил,

-N(C₁₋₂алкил)₂, галоген, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O

¹⁵ (CH₂)₂-OC₁₋₂алкил или -(CH₂)₁₋₂-OH; и R^{2d} представляет собой H или F; где по меньшей

мере один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} не является H. Согласно другому варианту реализации

каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой CH₃, -OCH₃, -OCF₃, -N

²⁰ (H)C₁₋₂алкил, -N(C₁₋₂алкил)₂, галоген или -CF₃; и R^{2d} представляет собой H или F; где

по меньшей мере один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} не является H. Согласно другому варианту

реализации каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой CH₃, -OCH₃, -OCF₃,

-N(H)C₁₋₂алкил, -N(C₁₋₂алкил)₂, галоген или -CF₃; и R^{2d} представляет собой H или F;

²⁵ где по меньшей мере один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} не является H.

Для каждого из указанных выше вариантов реализации соединений формулы IB,

представлены варианты реализации, где: 1) R^{2a} представляет собой H, и каждый из R^{2b}

и R^{2c} независимо представляет собой одну из описанных не-H групп, 2) R^{2b} представляет

³⁰ собой H, и каждый из R^{2a} и R^{2c} независимо представляет собой одну из описанных не-H

групп, 3) R^{2c} представляет собой H, и каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет

собой одну из описанных не-H групп, 4) R^{2a} и R^{2b} представляют собой H, и R^{2c}

³⁵ представляет собой одну из описанных не-H групп, 5) 4) R^{2a} и R^{2c} представляют собой

H, и R^{2b} представляет собой одну из описанных не-H групп, 6) 4) R^{2b} и R^{2c} представляют

собой H, и R^{2a} представляет собой одну из описанных не-H групп, 7) каждый из R^{2a},

R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой одну из описанных не-H групп.

Согласно варианту реализации 1), указанному выше, один из вариантов реализации

представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой

C₁₋₃алкил, F или -OC₁₋₃алкил; R^{2c} представляет собой -OC₁₋₃алкил; и R^{2d} представляет

собой H или F. Согласно варианту реализации 1) указанному выше, один из вариантов

⁴⁰ реализации представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b}

представляет собой C₁₋₃алкил; R^{2c} представляет собой -OC₁₋₃алкил; и R^{2d} представляет

собой H или F. Согласно варианту реализации 1), указанному выше, один из вариантов

реализации представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b}

представляет собой C_{1-3} алкил; R^{2c} представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил; и R^{2d} представляет собой F. Согласно варианту реализации 1), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b}

⁵ представляет собой CH_3 ; R^{2c} представляет собой $-OCH_3$; и R^{2d} представляет собой F.

Согласно варианту реализации 1), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой

$-OC_{1-3}$ алкил; R^{2c} представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил; и R^{2d} представляет собой H или F.

¹⁰ Согласно варианту реализации 1), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой

$-OC_{1-3}$ алкил; R^{2c} представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил; и R^{2d} представляет собой H или F.

¹⁵ Согласно варианту реализации 1), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой $-OCH_3$; R^{2c}

представляет собой $-OCH_3$; и R^{2d} представляет собой F.

Согласно варианту реализации 7), указанному выше, один из вариантов реализации

²⁰ представляет собой соединение, где каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой CH_3 , $-OCH_3$, или F; и R^{2d} представляет собой H или F. Согласно варианту

реализации 7), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где два из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляют собой CH_3 ; другой из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c}

²⁵ представляет собой F; и R^{2d} представляет собой H или F. Согласно варианту реализации 7), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где два из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляют собой CH_3 ; Другой из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляют собой $-OCH_3$; и R^{2d} представляет собой H или F. Согласно варианту реализации 7),

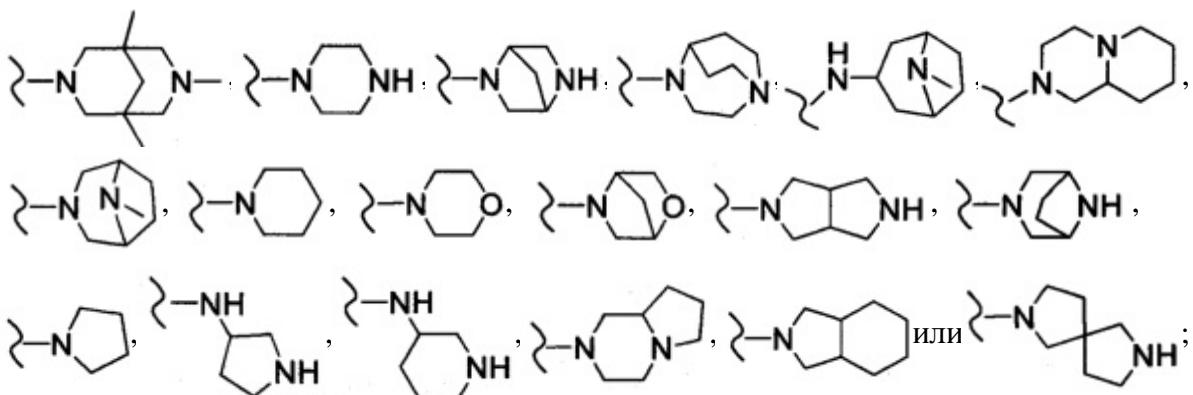
³⁰ указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где два из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляют собой $-OCH_3$; Другой из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляют собой F; и R^{2d} представляет собой H или F. Согласно варианту реализации 7), указанному

³⁵ выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где два из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляют собой $-OCH_3$; другой из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляет собой CH_3 ;

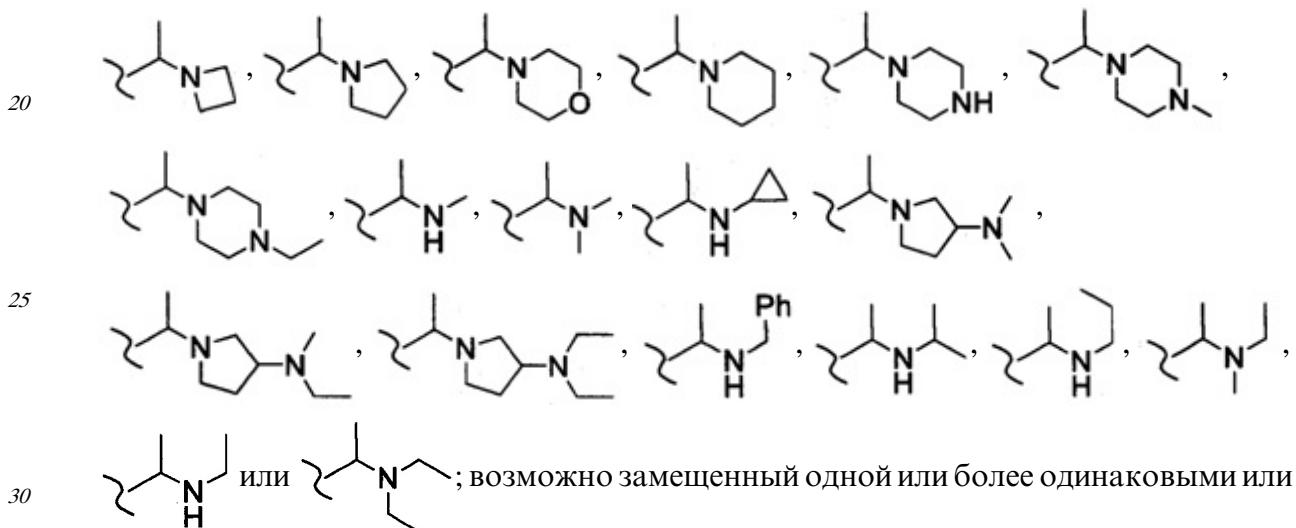
и R^{2d} представляет собой H или F. Согласно варианту реализации 7), указанному выше, один из вариантов реализации представляет собой соединение, где один из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляет собой CH_3 ; один из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляет собой $-OCH_3$; и один из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляет собой F; и R^{2d} представляет собой H или F.

Другой вариант реализации представляет собой соединение согласно формуле IV, где два из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил,

⁴⁵ $-OC_{1-6}$ алкил, $-OCF_3$, галоген, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ или $-(C(R^a)_2)_m-R^b$; один из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} представляет собой:



возможно замещенный одной или более одинаковыми или различными группами R^a и/или R^b; и R^{2d} представляет собой H или F. Другой вариант реализации представляет собой соединение согласно формуле IB, где два из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} каждый независимо 15 представляет собой H, C₁₋₆алкил, -OC₁₋₆алкил, -OCF₃, галоген, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -O(C(R^a)₂)_m-R^b или -(C(R^a)₂)_m-R^b; один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой:



различными группами R^a и/или R^b, и R^{2d} представляет собой H или F.

Другой вариант реализации представляет собой соединение согласно формуле IB, где два из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} каждый независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, 35 -OC₁₋₆алкил, -OCF₃, галоген, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -O(C(R^a)₂)_m-R^b или -(C(R^a)₂)_m-R^b; один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой водорастворимую группу; и R^{2d} представляет собой H или F. Водорастворимая группа представляет собой группу, обладающую 40 гидрофильным характером, достаточными для улучшения и повышения растворимости в воде соединения, в которое она включена, по сравнению с аналогичным соединением, не включающим указанную группу. Указанный гидрофильный характер можно обеспечить, например, путем включения функциональных групп, ионизирующихся в условиях применения с образованием заряженных фрагментов (например, карбоновые кислоты, сульфоновые кислоты и соли, фосфорные кислоты и соли, амины, и т.д.); 45 группы, которые содержат постоянный заряд (например, сетвертничные аммониевые группы); и/или гетероатомы, или гетероатомные группы. Например, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -C(O)

$N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ и $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$. Более конкретные примеры включают:

-O-C₁₋₆алкилен-R^b, -S-C₁₋₆алкилен-R^b, -O-C₁₋₆алкилен-R^a, где R^a представляет собой

5 гетероциклик, -N(R^a)-C₁₋₆алкилен-R^b, -O-C₁₋₆алкилен-CH((CH₂)₁₋₂R^b)R^b, -C(O)

N(R^a)-C₁₋₆алкилен-R^b и $-N((C(R^a)_2)_{1-3}R^b)_2$. Более конкретные примеры включают

-O-C₁₋₄алкилен-R^b, -S-C₁₋₄алкилен-R^b, -O-C₁₋₄алкилен-R^a где R^a представляет собой

гетероциклик, -N(H)-C₁₋₄алкилен-R^b, -O-C₁₋₄алкилен-CH((CH₂)₁₋₂R^b)R^b, -C(O)N(H)

10 -C₁₋₄алкилен-R^b и $-N((CH_2)_{1-3}R^b)_2$. В другом конкретном примере, в соответствии с

формулой, приведенной выше для водорастворимых групп, водорастворимая группа

представляет собой аминокислоту, присоединенную к молекуле путем связывания с

атомом азота указанной аминокислоты. В более конкретном примере, водорастворимая

15 группа представляет собой α -аминокислоту или ее производное, присоединенное к

исходному кольцу, например, кольцо A и/или по позиции Z¹ или Z² через атом азота

указанной α -аминокислоты, например $-N(H)C(R^a)_2R^b$, где R^b представляет собой -CO₂R^a

или -C(O)N(R^c)₂. Согласно другому конкретному варианту реализации водорастворимая

20 группа представляет собой морфолино, пиперидинил, N-C₁₋₆алкилпиперидинил,

пиперазинил, N-C₁₋₆алкилпиперазинил, пирролидинил, N-C₁₋₆алкилпирролидинил,

диазепинил, N-C₁₋₆алкилдигидазепинил, гомопиперазинил, N-C₁₋₆алкилгомопиперазинил,

имидаэзолил и т.п. В другом примере, водорастворимая группа представляет собой одно

25 из указанных выше колец, присоединенное к исходной молекуле через алкиленовый,

алкилиденовый, алкилидиновый линкер. Согласно более конкретному варианту

реализации водорастворимая группа представляет собой одно из указанных выше

колец, присоединенное к исходной молекуле через C₁₋₆алкилен, где один или два из

30 алкиленовых атомов углерода замещены одним из O, S или NH, но не в месте соединения

двух указанных выше гетероатомов линкера. Другие водорастворимые группы широко

известны и включают, например, такие гидрофильные группы, как алкильные и

гетероалициклические группы, замещенные одним или более амином, спиртом,

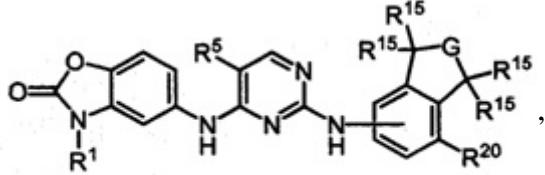
карбоновой кислотой, фосфорной кислотой, сульфоксидом, углеводом, сахарным

спиртом, аминокислотой, тиолом, полиолом, эфиром, тиоэфиром и солью четвертичного

35 амина.

Другой вариант реализации представляет собой соединение согласно формуле I

структурной формулы IC:



IC

45 где R¹ представляет собой H или R⁵⁰; R⁵ представляет собой H, галоген, -CN,

C₁₋₆алкил, нитро, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a; R²⁰ представляет собой H

или C₁₋₆алкил; каждый R¹⁵ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил, или два из

R^{15} , совместно с одним и тем же атомом углерода, представляют собой оксо; и G представляет собой O или NH. Согласно другому варианту реализации R^5 представляет собой H, галоген, -CN, C₁₋₆алкил или нитро. Согласно другому варианту реализации

R^5 представляет собой H, галоген или C₁₋₆алкил. Согласно другому варианту реализации R^5 представляет собой H, галоген или метил. Согласно другому варианту реализации R^5 представляет собой галоген или метил. Согласно еще одному варианту реализации R^5 представляет собой F или CH₃. Согласно еще одному варианту реализации R^5 представляет собой CH₃.

Для каждого из указанных выше вариантов реализации соединений структурных формул I, IA, IB и IC, представлены варианты реализации, где: R¹ представляет собой H или R⁵⁰; R⁵⁰ представляет собой -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂; и каждый R¹¹ независимо в каждом случае представляет собой R^a или одновалентную катионную группу; или два R¹¹, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклическую фосфатную группу, или два R¹¹ совместно представляют собой двухвалентную катионную группу. Кроме того, для каждого из указанных вариантов реализации представлен более конкретный вариант реализации, где каждый R¹¹ независимо в каждом случае представляет собой H, трет-бутил или фармацевтически приемлемый катион, такой как HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, Na⁺, Li⁺ или K⁺.

Как было указано выше, соединения 2,4-пиримидиндиамина и их пролекарства, а также соли, могут также быть в форме гидратов, сольватов и N-оксидов, как хорошо известно в области техники. Один из вариантов реализации представляет собой форму фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. Фармацевтически приемлемый соли согласно настоящему изобретению могут быть образованы с помощью традиционных средств, например, путем взаимодействия формы свободного основания продукта с одним или более эквивалентами подходящей кислоты в растворителе или среде, в которой такая соль нерастворима или в растворителе, например, воде, который удаляют в вакууме, с помощью лиофилизации или путем обмена анионов существующей соли на другой анион на подходящей ионообменной смоле. Объем настоящего изобретения включает сольваты соединений 2,4-пиримидиндиамина и их соли, и гидраты, например, гидратированную формиатную соль.

Один из вариантов реализации представляет собой соединение, выбранное из Таблиц I и II, или его стереоизомер, таутомер, пролекарство, сольват или фармацевтически приемлемую соль. Множество соединений, описанных в настоящем документе, было получено в виде исходного соединения, по меньшей мере одной солевой формы или одновременно в виде исходного соединения и одной или более солей. Некоторые конкретные соли, полученные в соответствии с их обозначением в Таблицах I-II, включают аргининовую соль: соединение I-130; кальциевую соль: соединение I-118; Трис соль: соединение I-132; дикалиевую соль: соединение I-136; формиатную соль: соединения I-1, I-8, I-16, I-67, I-84-I-87, I-157-I-166, I-196, I-197, I-207-I-209, II-4, II-5 и II-23-II-25; диформиатную соль: соединения II-2 и II-3; монотрифторацетатную соль: соединения I-2-I-7, I-10, I-11; I-13-I-15, I-18, I-20-I-22, I-24, I-29, I-32, I-35-I-45, I-47-I-49, I-51, I-54-I-61, I-64-I-66, I-68, I-69, I-71-I-83, I-109-I-112, I-116, I-117, I-120-I-127, I-129, I-167, I-168, I-171-I-185, I-187-I-195, I-198-I-202, II-1, II-6, II-7 и II-26-II-28; дитрифторацетатную

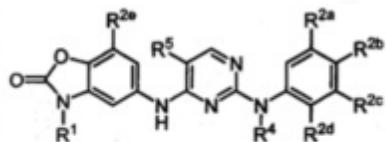
соль: соединения I-89, I-90, I-95, I-97, I-103, I-104, I-169, I-170, I-186 и II-29-II-31; соль бензолсульфокислоты: соединения I-107, I-108, I-131 и I-146; сернокислые соли: соединения I-114 и I-151; соль хлороводородной кислоты: соединение I-156; динатриевую соль: соединение I-115; мезилатную соль: соединения I-106 и I-137; соль памоевой

5 кислоты: соединение I-135; и лизиновую соль: соединение I-216. Со ссылкой на Таблицы I и II, некоторые соединения, приведенные в качестве исходных соединений, были получены в виде одной или более солевых форм, как указано в вышеизложенном абзаце и в подробном описании, приведенном в настоящем документе.

Специалисту в данной области техники буде понятно, что настоящие формулы

10 включают другие солевые формы, дополнительно к формам, конкретно описанным в настоящем документе. Также, специалист в данной области техники поймет, что формулы, описанные в настоящем документе, охватывают сольваты, такие как гидраты.

Таблица I



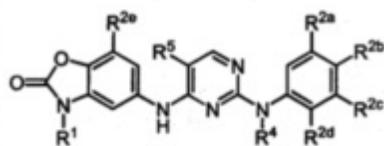
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-1	H	H	F	H	CH ₃	CN	H	H
I-2	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-3	H	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H
I-4	H	H	Cl	H	H	H	H	H
I-5	H	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H
I-6	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-7	H	H	Cl	H	F	OCH ₃	F	H
I-8	H	H	Cl	Cl	H	F	H	H
I-9	H	H	Cl	H	CH ₃	CF ₃	H	H

35

40

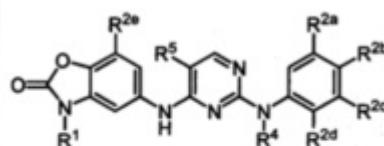
45

Таблица I



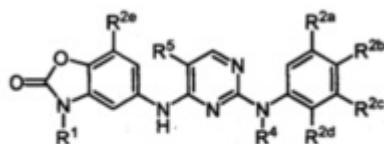
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-10	H	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-11	H	H	Cl	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-12	H	H	Cl	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-13	H	H	H	F	H	F	H	H
I-14	H	H	Cl	F	H	F	H	H
I-15	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H
I-16	H	H	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-17	H	H	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-18	H	H	HC≡C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-19	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	F	H

Таблица I



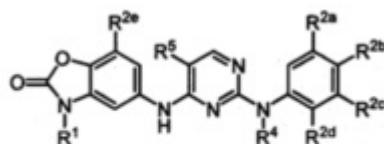
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-20	H	H	F	H	H	OCH ₃	F	H
I-21	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	F	H
I-22	H	H	Br	H	H	OCH ₃	F	H
I-23	H	H	H	H	H	OCH ₃	F	H
I-24	H	H	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H
I-25	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H
I-26	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
I-27	H	H	CH ₃	H	Br	OCH ₃	F	H
I-28	H	H	CH ₃	H	Br	H	F	H
I-29	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	H

Таблица I



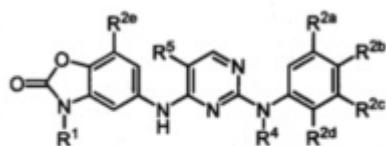
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-30	H	H	CH ₃	H	CH ₂ C(O)H	H	H	H
I-31	H	H	CH ₃	H	H	C≡CH	H	H
I-32	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-33	H	H	Cl	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-34	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	NH ₂	H	H
I-35	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-36	H	H	Cl	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-37	H	H	F	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-38	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-39	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H

Таблица I



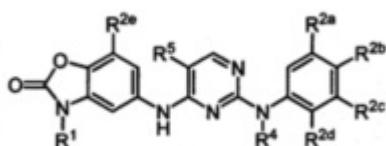
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-40	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-41	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H
I-42	H	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-43	H	H	NO ₂	H	F	OCH ₃	F	H
I-44	H	H	NO ₂	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-45	H	H	NO ₂	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-46	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-47	H	H	NO ₂	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-48	H	H	CO ₂ CH ₃	H	F	OCH ₃	F	H
I-49	H	H	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



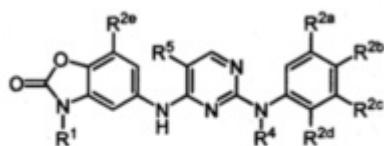
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-50	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-51	H	H	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-52	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-53	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-54	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-55	H	H	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-56	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-57	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-58	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H

Таблица I



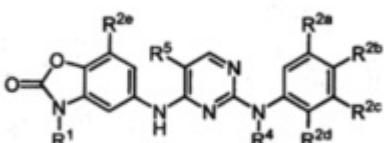
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-59	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-60	H	H	NO ₂	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-61	H	H	F	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-62	H	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-63	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-64	H	H	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
I-65	H	H	CH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H
I-66	H	H	Cl	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H

Таблица I



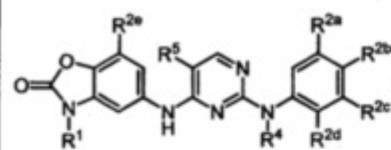
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-67	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	F	H
I-68	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H
I-69	H	H	Cl	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
I-70	H	H	F	CH ₃	CN	CH ₃	H	H
I-71	H	H	Cl	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H
I-72	H	H	CH ₃	H	H	CN	F	H
I-73	H	H	Cl	H	H	CN	F	H
I-74	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-75	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	H
I-76	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	F	H

Таблица I



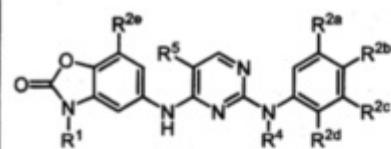
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-77	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-78	H	H	Cl	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-79	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-80	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-81	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-82	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-83	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-84	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-85	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H

Таблица I



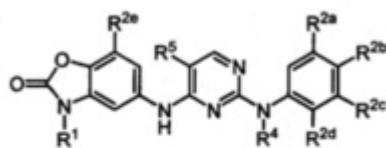
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-86	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-87	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-88	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-89	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-90	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



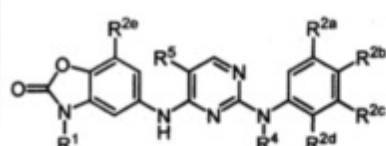
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-91	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-92	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-93	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



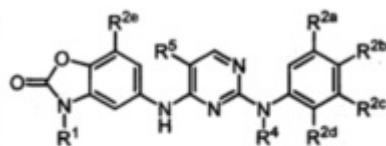
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-94	H	<i>t</i> -BOC N C H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-95	H	 HN C H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-96	H	 Cl C H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



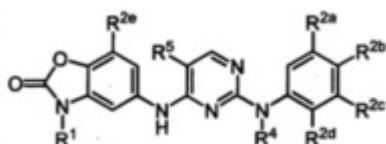
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-97	H	H	 N C H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-98	H	H	 N C H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-99	H	H	 N C H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



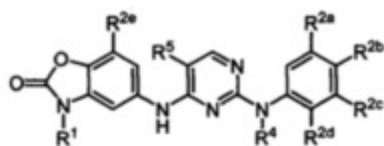
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-100	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-101	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-102	H	H	CH ₃	H	OC(CD ₃) ₃	OC(CD ₃) ₃	F	H
I-103	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-104	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-105	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-106	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-107	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H

Таблица I



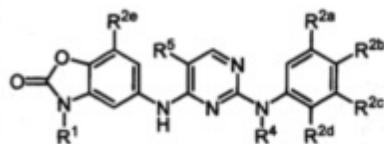
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-108	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-109	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-110	H	CH ₃	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-111	H	F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-112	H	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-113	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-114	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-115	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-116	H	H	CH ₃	OH	F	CH ₃	H	H
I-117	H	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



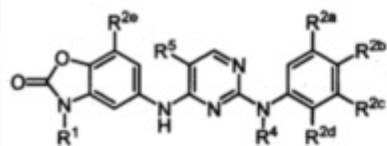
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-118	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-119	H	H	F	OCH ₃	H	H	F	H
I-120	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-121	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-122	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-123	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-124	H	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	H	H
I-125	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-126	NCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-127	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H

Таблица I



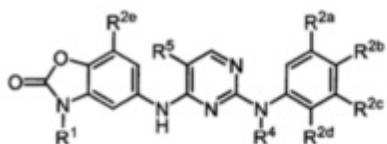
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-128	H	H	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-129	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-130	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-131	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-132	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-133		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



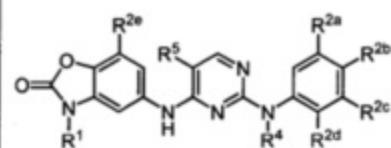
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-134		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-135	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-136	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-137	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-138	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-139	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
I-140	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	H	H

Таблица I



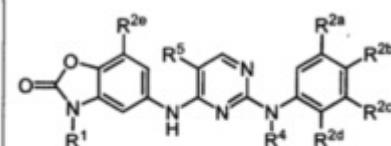
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-141	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	H	H
I-142	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-143	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH ₃	CH ₃	H	H
I-144	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H
I-145	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-146	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-147	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H	H
I-148	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C _{H₃}	H	H	H
I-149	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	H	H

Таблица I



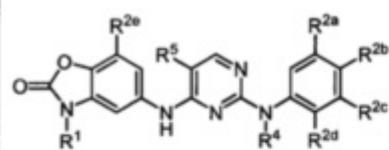
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-150	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ -t-Bu	CH ₃	H	H
I-151	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-152	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-153	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃	H	H
I-154	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₂ OH	H	H
I-155	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ H	H	H
I-156	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-157	H	H	F	H	C(O)CH ₃	H	H	H
I-158	H	H	F	H		H	H	H

Таблица I



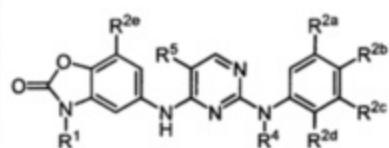
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-159	H	H	F	H		H	H	H
I-160	H	H	F	H		H	H	H
I-161	H	H	F	H		H	H	H
I-162	H	H	F	H		H	H	H
I-163	H	H	F	H		H	H	H

Таблица I



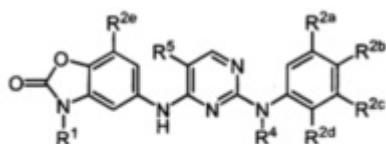
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-164	H	H	F	H		OCH ₃	H	H
I-165	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-166	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-167	H	H	F	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
I-168	H	H	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-169	H	H	F	F	H		H	H

Таблица I



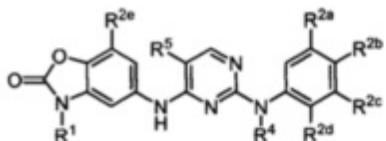
Соед.	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-170	H	H	F	F	H		H	H
I-171	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-172	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
I-173	H	CH ₃	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-174	H	F	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-175	H	H	F	CH ₃	H	OCD ₃	H	H
I-176	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-177	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-178	H	CH ₃	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H

Таблица I



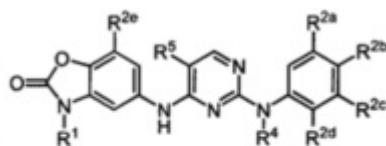
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-179	H	F	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-180	H	F	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-181	H	H	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-182	H	H	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-183	H	CH ₃	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-184	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-185	H	H	F	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-186	H	H	F	CH ₃		CH ₃	H	H

Таблица I



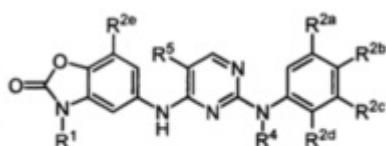
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-187	H	F	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-188	H	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-189	H	F	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-190	H	CH ₃	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-191	H	F	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-192	H	CH ₃	F	H	F	OCH ₃	F	H
I-193	H	F	F	H	F	OCH ₃	F	H
I-194	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-195	H	H	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-196	H	H	F	H	OCH ₃	H	H	H

Таблица I



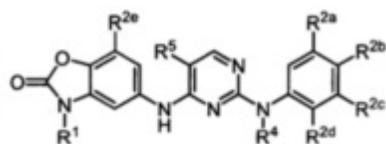
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-197	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₂ H	H	H
I-198	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₂ H	H	H
I-199	H	H	F	OCH ₃	H	CH ₂ F	H	H
I-200	H	H	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
I-201	H	H	F	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
I-202	H	H	F	H	CH ₃	H	H	H
I-203	H	H	F	H	CH ₃	пиридин-4-ил	H	H
I-204	H	H	F	H	CH ₃	пиридин-3-ил	H	H

Таблица I



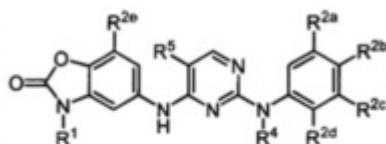
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-205	H	H	F	H	F	пиридин-4-ил	H	H
I-206	H	H	F	H	F	пиридин-3-ил	H	H
I-207	H	H	F	OCH ₃	пиридин-4-ил	H	H	H
I-208	H	H	F	H	OCH ₃	пиридин-4-ил	H	H
I-209	H	H	F	H	OCH ₃	пиридин-3-ил	H	H
I-210	H	H	F	H	H	CH(OH)CF ₃	H	H
I-211	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H

Таблица I



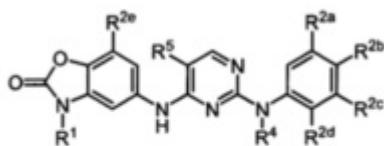
Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-212	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃	H	H
I-213	H	H	F	H	OCH ₃		H	H
I-214	H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-215	H	H	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-216	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-217	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-218	H	H	CH ₃	H	F	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-219	H	H	CH ₃	H	F	OCH(CH ₃) ₂	F	H

Таблица I



Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-220	H	H	CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H
I-221	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-222	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-223	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-224	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCD ₃	H	H
I-225	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₂ OH	OCH ₃	H	H
I-226	CH ₂ OP(O)[OC(CH ₃) ₃] ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-227	CH ₂ OP(O)OH[OC(CH ₃) ₃]	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-228	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-229	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H

Таблица I



Соед.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-230	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-231	H	H	CH ₃	OCH ₃	C(O)OH	CH ₃	H	H

5

10

15

20

25

30

35

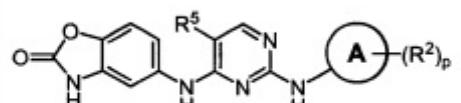
40

45

Таблица II		
	R ⁵	
II-1	F	
II-2	F	
II-3	F	
II-4	F	
II-5	F	
II-6	NO ₂	
II-7	CO ₂ CH ₃	
II-8	CH ₃	
II-9	CH ₃	
II-10	CH ₃	

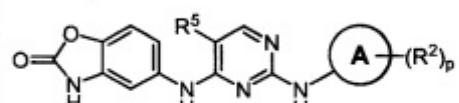
Таблица II		
	R ⁵	
II-11	CH ₃	
II-12	CH ₃	
II-13	CH ₃	
II-14	CH ₃	
II-15	CH ₃	
II-16	CH ₃	
II-17	CH ₃	
II-18	CH ₃	
II-19	CH ₃	

Таблица II



	Соед.	R ⁵	
II-20		CH ₃	
II-21		CH ₃	
II-22		CH ₃	
II-23		F	
II-24		F	
II-25		F	
II-26		F	
II-27		F	
II-28		F	

Таблица II



Соед.	R ⁵	
-------	----------------	--

II-29	CH ₃	
-------	-----------------	--

II-30	F	
-------	---	--

II-31	CH ₃	
-------	-----------------	--

Пролекарства

Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные в настоящем

документе соединения 2,4-пиримидиндиамина могут включать функциональные группы, которые могут быть замаскированы прогруппами с получением пролекарств. Такие пролекарства обычно, но не обязательно, являются фармакологически инактивными до тех пор, пока не будут превращены в активную форму их лекарственного средства. Действительно, многие из соединений 2,4-пиримидиндиамина, описанных в настоящем изобретении, включают профрагменты, которые могут гидролизироваться или расщепляться иным образом в условиях использования. Например, сложноэфирные группы обычно подвергаются кислотно-катализируемому гидролизу с получением исходной карбоновой кислоты при воздействии кислых условий желудка или основно-

катализируемому гидролизу при воздействии основных условий кишок или крови. Таким образом, при пероральном введении субъекту, соединения 2,4-пиримидиндиамина, включающие фрагменты сложного эфира, могут рассматриваться в качестве пролекарств соответствующей карбоновой кислоты, вне зависимости от того, является ли

⁵ сложноэфирная форма фармакологически активной.

Механизм, по которому прогруппы (прогруппа) метаболизируются, не является критически важным и может быть запущен, например, путем гидролиза в кислых условиях желудка, как это описано выше, и/или ферментами, присутствующими в пищеварительном тракте и/или тканях или органах организма. Действительно, можно

¹⁰ избирательно подвергать прогруппы (прогруппу) метаболизму в конкретных частях организма. Например, большое количество сложных эфиров расщепляется в кислых условиях желудка. Пролекарства, разработанные для химического расщепления в желудке с образованием активного 2,4-пиримидиндиамина, могут включать прогруппы, включая подобные сложные эфиры. Альтернативно, прогруппы могут быть разработаны

¹⁵ для метаболизма в присутствии ферментов, таких как эстеразы, амидазы, липоплазы и фосфатазы, включая АТФазы и киназы и т.д. Прогруппы, включающие связи, способные к метаболизму *in vivo*, хорошо известны, и представляют собой, например, но не ограничиваясь ими, простые эфиры, тиоэфиры, силилэфиры, силилтиоэфиры, сложные эфиры, сложные тиоэфиры, карбонаты, тиокарбонаты, карбаматы, тиокарбаматы,

²⁰ мочевину, тиомочевину и карбоксамиды. В некоторых случаях, в качестве метаболизируемой группы может быть выбрана группа «предшественника», которая окисляется окислительными ферментами, такими как, например, цитохромом Р₄₅₀ печени.

В пролекарствах любой доступный функциональный фрагмент может быть замаскирован прогруппой для получения пролекарства. Функциональные группы, в составе соединений 2,4-пиримидиндиамина, которые можно маскировать прогруппами для включения в профрагмент, включают, но не ограничиваются ими: амины (первичные и вторичные), гидроксильные группы, сульфанильные группы (тиолы) и карбоксильные группы. В области техники известен широкий спектр прогрупп, а также получаемых в результате профрагментов, подходящих для маскировки функциональных групп в активных соединениях 2,4-пиримидиндиамина с получением пролекарств. Например, гидроксильная функциональная группа может быть замаскирована в виде профрагмента сульфоната, сложного эфира или карбоната, который может быть гидролизирован *in vivo* с обеспечением гидроксильной группы. Функциональная аминогруппа может

³⁵ быть замаскирована в виде профрагмента амида, карбамата, имина, мочевины, фосфенила, фосфорила или сульфенила, который может гидролизован *in vivo* с обеспечением аминогруппы. Карбоксильная группа может быть замаскирована в виде профрагмента сложного эфира (включая силилэфиры и тиоэфиры), амида или гидразида, который может гидролизирован *in vivo* с обеспечением карбоксильной группы.

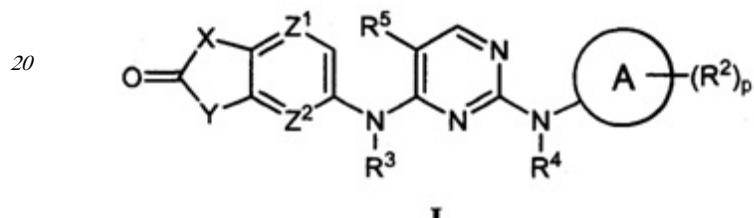
⁴⁰ Специалисту в данной области техники будут очевидны и другие конкретные примеры подходящих прогрупп и их соответствующих профрагментов. Все указанные прогруппы, по-отдельности или в комбинации, могут быть включены в пролекарства.

В некоторых вариантах реализации соединений 2,4-пиримидиндиамина и способов применения указанных соединений, прогруппа(-ы) может быть присоединена к любому доступному первичному или вторичному амину, включая, например, атом азота N2 2,4-пиримидиндиамина, атом азота N4 2,4-пиримидиндиамина и/или первичный или вторичный атом азота, включенный в заместитель 2,4-пиримидиндиамина.

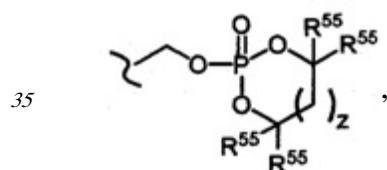
Как было отмечено выше, природа прогруппы не является критичной при условии,

что она может быть метаболизирована в желаемых условиях применения, например, в кислых условиях желудка и/или ферментами *in vivo*, с получением биологически активной группы, например, 2,4-пиримидиндиаминов, описанных в настоящем документе. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понятно, что 5 прогруппа может виртуально включать любую известную или позже открытую гидроксильную, аминную или тиоловую защитную группу. Неограничивающие примеры подходящих защитных групп могут быть найдены, например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (особенно страницы 10-142 (спирты, 277-308 (тиолы) и 309-405 (амины), которая включена в 10 настоящий документ посредством ссылки, далее по тексту упоминается как "Green & Wuts").

Особенно подходящая прогруппа, используемая в типичных описанных соединениях, представляет собой $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$, а также сложные эфиры, смешанные кислотные 15 эфиры и их соли. Согласно некоторым вариантам реализации, прогруппа $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OH})_2$ присоединена через атом азота, как кольцевого, так и не кольцевого, исходной молекулы. Соединение может включать более одной подобной прогруппы. Таким образом, один из вариантов реализации представляет собой соединение формулы I,

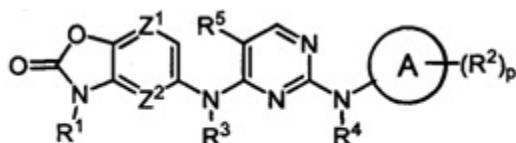


25 или его сольват, где A, X, Y, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ и p такие, как описано выше, и по меньшей один из R¹ (если присутствует), R³ и R⁴ представляет собой R⁵⁰; где R⁵⁰ 30 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$; каждый R¹¹ независимо в каждом случае представляет собой H, C₁₋₆алкил или одновалентную катионную группу, или два R¹¹, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклическую 35 фосфатную группу



где каждый R⁵⁵ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил, возможно замещенный 3-8-членный гетероалициклик, возможно 40 замещенный C₆₋₁₄арил, возможно замещенный C₇₋₂₀арилалкил, возможно замещенный 5-14-членный гетероарил или возможно замещенный 6-15-членный гетероарилалкил; z представляет собой 0, 1, 2 или 3; или два R¹¹, совместно представляют собой 45 двухвалентную органическую или неорганическую катионную группу, причем типичные неорганические двухвалентные катионные группы включают группы, выбранные из Ba²⁺, Bi²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, Ni²⁺, Sr²⁺ и Zn²⁺.

Другой вариант реализации представляет собой соединение формулы II

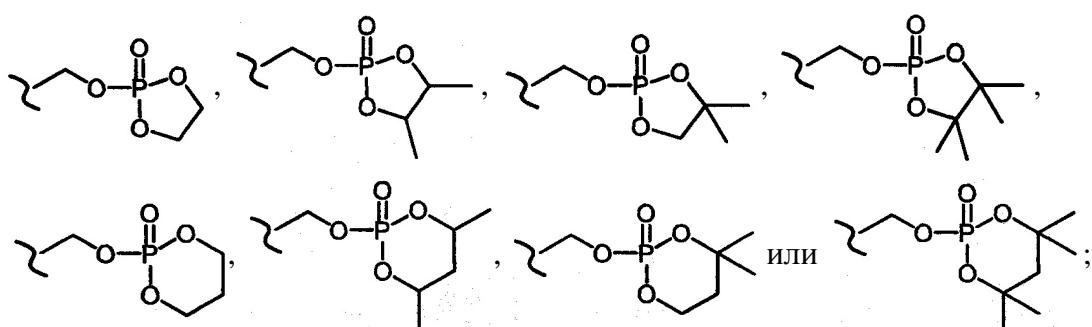


5

II

или его сольват, где A , Z^1 , Z^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и p такие, как описано выше, и по меньшей мере один из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой R^{50} ; где R^{50} представляет собой $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; каждый R^{11} независимо в каждом случае представляет собой H , C_{1-6} алкил или одновалентную катионную группу, или два R^{11} , совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5 или 6-членную циклическую фосфатную группу, где $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ представляет собой

10



15

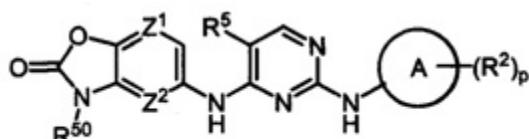
20

или два R^{11} совместно представляют собой фармацевтически приемлемую двухвалентную катионную группу, в качестве примера, включая группы, выбранные из Ca^{2+} , Mg^{2+} и Zn^{2+} .

25

Другой вариант реализации представляет собой соединение формулы III

30

III

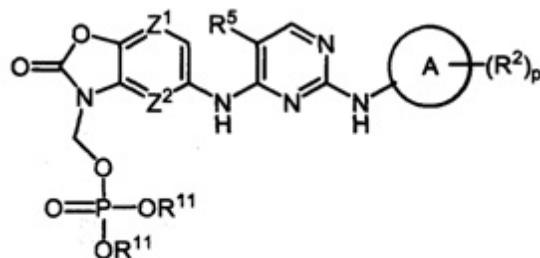
35

или его сольват, где A , Z^1 , Z^2 , R^2 , R^5 и p такие, как описано выше, и R^{50} представляет собой $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; каждый R^{11} независимо в каждом случае представляет собой H , C_{1-6} алкил, Li^+ , K^+ , $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+ или NH_4^+ ; или два R^{11} совместно представляют собой двухвалентную катионную группу, выбранную из Ca^{2+} , Mg^{2+} и Zn^{2+} .

40

Другой вариант реализации представляет собой соединение формулы IV

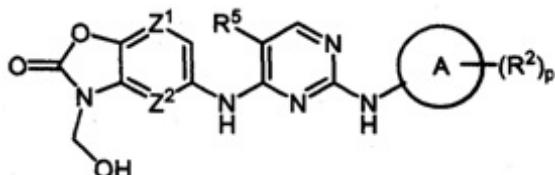
45

IV

или его сольват, где A, Z¹, Z², R², R⁵ и р такие, как описано выше, и каждый R¹¹ независимо в каждом случае представляет собой H, трет-бутил, Li⁺, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, K⁺, Na⁺ или NH₄⁺; или два R¹¹ совместно представляют собой двухвалентную катионную группу, выбранную из Ca²⁺, Mg²⁺ и Zn²⁺.

Для каждого из вариантов реализации пролекарства, описанных в предыдущих четырех абзацах в отношении формулы I, II, III и IV, применим каждый из указанных выше вариантов реализации в отношении формулы 1, IA, IB и IC. Иными словами, для каждого из вариантов реализации, описанных выше в отношении формулы I, IA, IB и IC, представлен другой вариант реализации, где применяются конкретные варианты реализации пролекарства, описанные в предыдущих четырех абзацах.

Не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что прогруппы -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂, например, в соответствии с формулой IV, метаболизируются в активные соединения посредством соответствующего промежуточного соединения гидроксиметиламина, показанного ниже:



Известно, что подобные соединения гидроксиметиламина, несмотря на возможность их изоляции в контролируемых условиях, неустойчивы при физиологических условиях и различных диапазонах pH, при которых они подвергаются гидролизу in vivo с образованием формальдегида и активного действующего вещества. Основываясь на таком наблюдении, соединения согласно настоящему изобретению включают прогруппы гидроксиметила, которые могут метаболизироваться in vivo, например, в кислых условиях желудка и/или ферментами, присутствующими в пищеварительном тракте или других органах и/или тканях или жидкостях организма, с образованием активного действующего вещества 2,4-пиримидиндиамина.

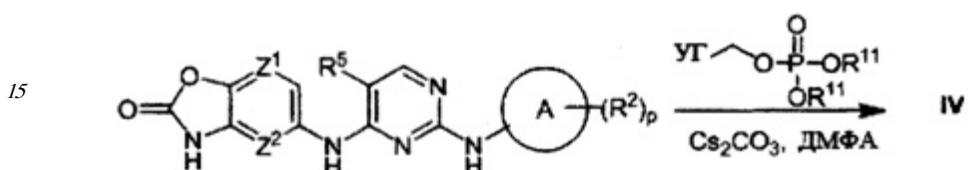
Кроме того, ожидается, что амино- и тио-аналоги указанных гидроксиметиламинов будут аналогично неустойчивы при физиологических условиях и также гидролизироваться in vivo с образованием активного лекарственного соединения 2,4-пиримидиндиамина. Соответственно соединения, описанные в настоящем документе, включают такие соответствующие первичные амино- и тиоловые соединения. Также, изобретение включает соединения, в которых группы первичного амина, тиола и гидроксила замаскированы «защитными» группами, которые удаляются при физиологических условиях использования с получением соответствующих гидроксиметильных, тиометильных и аминометильных соединений, то есть, с указанными «защитными группами» указанные соединения аналогично образуют подходящие пролекарства.

Пригодность любой конкретной прогруппы для желаемого пути введения может быть подтверждена в ходе биохимических анализов. Например, если пролекарство необходимо вводить путем инъекции в отдельную ткань или орган, и известны данные о различных экспрессируемых тканью или органом ферmentах, конкретное пролекарство может быть протестировано на метаболизм в ходе биохимических анализов с изолированным ферментом(-ами). Альтернативно, конкретное пролекарство может быть протестировано на метаболизм относительно активного соединения 2,4-

пиридиндиамина вместе с экстрактом ткани и/или органа. Использование экстрактов ткани и/или органа может быть особенно удобным в случае отсутствия данных об экспрессии отдельных ферментов в указанных тканях или органах, или в случаях, когда изолированные ферменты не доступны. Специалист в данной области техники сможет легко выбрать прогруппы, обладающие метаболическими свойствами (например, кинетикой), подходящими для отдельных видов применений, с использованием подобных *in vitro* тестов. Специфические пролекарства также могут быть протестированы на подходящий метаболизм на животных моделях *in vitro*.

Соединения, описанные в настоящем документе, содержащие прогруппу $-\text{CH}_2\text{OP(O)}$

$(\text{OR}^{11})_2$, можно синтезировать, например, как изображено ниже для соединений формулы IV.



Как правило, протон на NH в кольце оксазолидинона может быть избирательно алкилирован соответствующим фосфонатным реагентом, где УГ представляет собой 20 соответствующую уходящую группу, с образованием соединений, описанных в настоящем документе, в данном случае, формулы IV. Дальнейшее описание получения прогрупп формулы $-\text{CH}_2\text{OP(O)}(\text{OR}^{11})_2$, описанных в настоящем документе, отдельным образом приводится в патенте США № 7449458 под названием «Пиридиндиаминовые 25 пролекарства и их применение», описание которого включено во всей полноте в данный документ посредством ссылки.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, описанные в настоящем документе, могут обладать свойством таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, соединения и пролекарства, описанные в настоящем документе, могут включать один или более 30 хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие этого, могут существовать в виде стереоизомеров, например, изомеров двойной связи (например, геометрических изомеров), энантиомеров, диастереомеров и их смесей, например, рацемических смесей. В качестве другого примера: соединения, описанные в настоящем документе, могут 35 существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смесей. Так как различные названия соединения, формул и изображения соединений в рамках настоящего описания и формулы изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационно изомерных, оптически изомерных или геометрически изомерных форм, полагают, что изобретение охватывает 40 любые таутомерные, конформационно изомерные, оптически изомерные и/или геометрически изомерные формы описанных в настоящем документе соединений, а также смеси таких различных изомерных форм. В случаях с ограниченным вращением, например, вокруг центральной структуры 2,4-пиридиндиамина, возможны 45 атропоизомеры, которые также специфически включены в соединения, описанные в настоящем документе. Подразумевают, что описанные в настоящем документе соединения, за исключением изомерных форм, химически устойчивы и могут быть выделены.

Как это будет очевидно для специалиста в данной области техники, некоторые атомы встречаются более чем в одной изотопной форме. Например, водород встречается в

виде протия (^1H), дейтерия (^2H) и трития (^3H), а углерод встречается в природе в виде трех разных изотопов: ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C . Таким образом, описанные в настоящем изобретении формулы включают соединения, имеющие одну или более различных изотопных форм некоторых элементов, включая водород и углерод. Специалисту в данной области техники будет понятно, что любой атом в любой позиции описанных соединений может быть изотопно обогащен, помечен по меньшей мере одним изотопом или их комбинацией, любым изотопом, известным в настоящее время и обнаруженным в будущем. Конкретные примеры изотопов включают изотопы углерода, водорода, 10 азота, кислорода, фосфора, галогенов (например, хлора, фтора, брома и йода) и их комбинации. Согласно одному из вариантов реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают в изотопно обогащенной форме. В конкретных примерах, соединения формулы I обогащаются дейтерием в отношении протия. Согласно одному из вариантов реализации одна или более групп, присоединенных к кольцу A, 15 содержит дейтерий вместо H. Согласно другому варианту реализации алкильная группа в R^5 содержит дейтерий вместо H. В природе дейтерий присутствует в количестве примерно 0,015%. Соответственно, приблизительно на каждые 6500 атомов водорода, встречающихся в природе, приходится один атом дейтерия. Описанные в настоящем документе соединения обогащены дейтерием по одному или более положению. Таким 20 образом, соединения, содержащие дейтерий, согласно настоящему описанию содержат дейтерий по одному или более положению (в каждом отдельном случае) с частотой встречаемости более 0,015%.

Согласно одному из вариантов реализации соединение формулы (I) в положении, обозначенном, как содержащее дейтерий, имеет минимальный коэффициент изотопного 25 обогащения по меньшей мере 2000 (30% содержание дейтерия) в каждом атоме, обозначенном как содержащий дейтерий, в соединении, или минимальный коэффициент изотопного обогащения по меньшей мере 3000 (45% содержание дейтерия).

Согласно другому варианту реализации соединение формулы (I) имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 30 3500 (содержание дейтерия 52,5% на каждом обозначенном дейтерием атома), по меньшей мере 4000 (содержание дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (содержание дейтерия 67,5%), по меньшей мере по меньшей мере 5000 (содержание дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (содержание дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (содержание дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (содержание дейтерия 95%), по меньшей мере 35 6466,7 (содержание дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (содержание дейтерия 99%), или по меньшей мере 6633,3 (содержание дейтерия 99,5%).

Фармацевтические композиции

Другой вариант реализации изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в любом из вариантов реализации в 40 настоящем документе. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получать путем традиционного смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, измельчения в порошок, эмульгации, заключения в капсулы, захвата или лиофилизации. Указанные композиции можно формулировать традиционным образом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, 45 растворителей, вспомогательных веществ или дополнительных веществ, способствующих переработке активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармации.

Соединение 2,4-пиримидиндиамина можно сформулировать в фармацевтические

композиции *per se* или в форме гидрата, сольваты, N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Как правило, такие соли обладают большей растворимостью в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, однако также могут быть образованы и соли с более низкой растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

Один вариантов реализации представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, описанной в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, растворитель, консервант, стабилизатор или их смесь.

- 10 Соединения могут быть получены в различных составах и дозировках. Соединения могут быть получены в фармацевтически приемлемой форме, включая те, в которых соединение может быть сформулировано в фармацевтических композициях *per se*, или в форме гидрата, сольваты, N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Как правило, такие соли обладают большей растворимостью в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, однако также могут быть образованы и соли с более низкой растворимостью, чем свободные кислоты и основания. Следует понимать, что ссылка на соединение, соединение 2,4-пиридиндиамина или «активное соединение» при обсуждении композиций также включает, где очевидно специалистам в данной области техники,
- 15 20 состав пролекарств соединений 2,4-пиридиндиамина.

В одном из вариантов реализации изобретения, предложены соединения в виде нетоксичных фармацевтически приемлемых солей, как уже было указано ранее.

- Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включают соли присоединения кислоты, например, соли, образованные с
- 25 соляной кислотой, фумаровой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, малеиновой кислотой, янтарной кислотой, уксусной кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, углекислотой или фосфорной кислотой. Соли аминогрупп также могут включать четвертичные соли аммония, в которых атом азота аминогруппы содержит подходящую органическую группу, такую как алкил, алкенил, алкинил или замещенный фрагмент
- 30 алкила. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения содержат кислотный фрагмент, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли металлов, таких как соли щелочных металлов, например, соли калия или натрия; а также соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния.

Фармацевтические композиции для введения соединений 2,4-пиридиндиамина

- 35 могут для удобства представлять собой единичную дозированную форму и быть получены с использованием любого способа, известного в области фармации. Фармацевтические композиции могут быть получены, например, путем однородного и непосредственного объединения активного ингредиента с жидким носителем, тонко измельченным твердым носителем или обоими носителями, и затем, при необходимости, 40 формования продукта в желаемый состав. В фармацевтической композиции активное действующее соединение содержится в количестве, достаточном для получения желаемого терапевтического эффекта.

Соединения 2,4-пиридиндиамина можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, интрацеребрально, 45 интрацистернально или методом инфузии, подкожной инъекции или имплантации), в виде назального спрея для ингаляций, вагинально, ректально, сублингвально, уретрально (например, уретральные суппозитории) или местными способами введения (например, гель, мазь, крем, аэрозоль и т.д.), и могут быть сформулированы по отдельности или

совместно, в подходящих единичных дозированных составах, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества, вспомогательные средства и основы, подходящие для каждого способа введения. Кроме 5 лечения теплокровных животных, например, мышей, крыс, лошадей, крупного рогатого скота, овец, собак, кошек и обезьян, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть эффективными у людей.

Введение соединений, описанных в настоящем документе или их фармацевтически приемлемых солей в чистом виде или в виде подходящей фармацевтической композиции можно осуществлять посредством любого из принятых способов введения или агентов, 10 служащих для данных целей. Таким образом, введение может быть, например, пероральным, назальным, парентеральным (внутривенным, внутримышечным или подкожным), местным, чрескожным, интравагинальным, интравезикальным, интрацистернальным или ректальным, в виде твердой, полутвердой лекарственных формах, лиофилизированного порошка или жидкой лекарственных формах, например, 15 в форме таблеток, суппозиториев, пилюль, мягких эластичных и твердых желатиновых капсул, порошков, растворов, суспензий или аэрозолей или т.п., предпочтительно в лекарственной форме, подходящей для простого введения точных доз.

Для местного введения ЯАК-избирательные соединения (соединение) или пролекарства (пролекарство) могут быть сформулированы в виде хорошо известных в области 20 техники, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.п. Такие лекарственные формы можно включать в пластырь или другие трансдермальные системы доставки или составы, например, состав с ингредиентами, специально разработанный для облегчения переноса соединения через кожу в другие ткани организма.

Системные составы включают составы, разработанные для введения путем инъекции 25 (например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или интраперitoneальной инъекции), а также составы, разработанные для чрескожного, трансмукозального, перорального или легочного введения.

Подходящие инъецируемые препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения(-й) на водной или масляной основе. Композиции 30 также могут содержать формулирующие агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы для инъекции могут быть в единичной дозированной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативно, инъецируемые препараты могут быть получены в виде формы для 35 восстановления подходящим носителем, включая, но не ограничиваясь ими, стерильную апирогенную воду, буфер и раствор декстрозы. Для этой цели активное соединение(-я) может быть высушено любым известным в области техники способом, таким как лиофилизация, и восстановлено перед использованием.

Для трансмукозального введения в составе используют пенетранты, подходящие 40 для проникновения через соответствующий барьер. Такие пенетранты известны в области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут быть в форме, например, леденцов, таблеток или капсул, полученных с использованием традиционных средств с фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами, такими как 45 связующие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или силикагель), разрыхлители (например,

картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия) или увлажняющие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты с использованием способов, известных в области техники, например, сахарами, пленками или кишечнорастворимыми оболочками. Кроме того, фармацевтические композиции,

5 содержащие 2,4-замещенный пиразидиндиамин в качестве активного действующего вещества или его пролекарства в форме, подходящей для перорального применения, также могут включать, например, пастилки, леденцы, суспензии на водной или масляной основе, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции для перорального применения можно получать в

10 соответствии с любым известным области техники способом получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты для обеспечения фармацевтически приемлемых и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент (включая лекарственное средство и/или пролекарство)

15 в смеси с нетоксичными и фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами, подходящими для получения таблеток. Указанные вспомогательные средства могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия, гранулирующие и дезинтегрирующие агенты (например, кукурузныц крахмал или

20 альгиновая кислота), связующие агенты (например, крахмал, желатин или камедь) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк). Таблетки могут быть непокрытыми или они могут быть покрыты с помощью известных методов для замедления дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая, таким образом, продолжительное действие в течение более долгого

25 периода. Например, можно использовать такой замедляющий время материал, как моностеарат глицерина или дистеарат глицерила. Таблетки также могут быть покрыты с помощью способов, описанных в патентах США 4256108, 4166452 и 4265874 с образованием осмотических терапевтических таблеток для регулируемого высвобождения. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе,

30 также могут быть в форме эмульсии вода в масле.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут быть в форме, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие лекарственные формы можно получать с использованием традиционных средств и фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты (например, сорбитный сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные съедобные жиры), эмульгаторы (например, лецитин или камедь), неводные основы (например, миндалевое масло, жирные эфиры, этиловый спирт, кремофорTM или фракционные растительные жиры) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Композиции также могут содержать буферные соли, консерванты, красители, ароматизаторы и подсластители, если необходимо.

Препараты для перорального введения можно сформулировать для обеспечения контролируемого высвобождения активного соединения, как хорошо известно.

45 Для буккального введения композиции могут быть в форме таблеток или леденцов сформулируемых традиционным образом.

Для назального введения или введения методом ингаляции или вдувания, активное соединение(-я) или пролекарство(-а) можно традиционно доставлять в форме сухого

порошка (по отдельности, в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой или в виде частицы смешанных компонентов, например, смешанной с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) форме ингалятора сухого порошка или в форме аэрозольного спрея в упаковках под давлением или в виде небулайзера с использованием подходящего

- 5 пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлордифторметана, дихлортетрафторэтана, фтороуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа). В случае с находящимся под давлением аэрозолем, единичная доза определяется с помощью клапана для доставки заданного количества. Кapsулы и картриджи для использования в ингаляторах или инсуффляторах (например, капсулы и картриджи, 10 включающие желатин) могут в своем составе содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, например, лактозу или крахмал.

Перед использованием в составе из сухого порошка или суспензии, лекарственный продукт обычно измельчают до размера, подходящего для доставки путем ингаляции (как правило, менее примерно 5 мкм). Указанное измельчение можно обеспечить с 15 помощью подходящего способа, известного специалистам в данной области техники, такого как размол на струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью, распылительная сушка и т.п.

- Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных и инъецируемых водных или маслянистых суспензий. Указанная суспензия может быть сформулирована 20 в соответствии с известными в данной области техники методами с применением таких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов, которые были указаны выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный и инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном и парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые 25 можно использовать, представлена вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Соединения 2,4-пирамидиндиамина также можно вводить в форме суппозиториев для ректального или уретрального введения лекарственного средства. Для ректальных и вагинальных путей введения активное соединение(-я) может быть сформулировано в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториев или 30 мазей, содержащих традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды. В конкретных вариантах реализации изобретения соединения могут быть сформулированы в виде уретральных суппозиториев, например, для использования в лечении состояний фертильности, в частности, у мужчин (например, для лечения тестикулярной дисфункции).

- 35 Соединения 2,4-пирамидиндиамина, описанные в настоящем изобретении, можно использовать для получения композиций или лекарственных средств, включая лекарственные средства, подходящие для местного введения. Соответственно, в настоящем документе описываются способы получения композиций, включающих соединения 2,4-пирамидиндиамина в форме, подходящей для местного введения. Для 40 местного применения можно использовать кремы, мази, желе, гели, растворы, суспензии и т.д., содержащие соединения 2,4-пирамидиндиамина. Согласно некоторым вариантам реализации соединения 2,4-пирамидиндиамина могут быть сформулированы для местного применения с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Указанные составы могут необязательно включать дополнительные фармацевтически приемлемые ингредиенты, 45 такие как растворители, стабилизаторы и/или адьюванты. Согласно конкретным вариантам реализации составы для местного применения сформулированы для лечения аллергических состояний и/или кожных состояний, включая псориаз, контактный дерматит и атопический дерматит, среди всех прочих показаний, описанных в настоящем

документе.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что состав соединений 2,4-пирамидиндиамина, количество доставляемого состава и длительность введения однократной дозы зависит от типа используемого ингаляционного устройства и других

5 факторов. Для некоторых аэрозольных систем доставки, таких как небулайзеры, частота введения и продолжительность времени, в течение которого система активирована, будет зависеть в основном от концентрации соединений 2,4-пирамидиндиамина в аэрозоле. Например, в растворе небулайзера можно использовать более короткие периоды введения при более высокой концентрации соединений 2,4-пирамидиндиамина.

10 В некоторых вариантах реализации изобретения такие устройства, как ингаляторы с отмеренными дозами, могут обеспечивать более высокие концентрации аэрозоля и функционировать в течение более коротких периодов для доставки необходимого количества соединений 2,4-пирамидиндиамина. Такие устройства, как сухопорошковые ингаляторы, доставляют активное действующее вещество до тех пор, пока в устройстве

15 присутствует заданный заряд агента. В ингаляторах подобного типа количество соединений 2,4-пирамидиндиамина, представленное заданным количеством в виде порошка, определяет дозу для однократного введения. Состав 2,4-пирамидиндиамина выбирают для получения частиц желаемого размера в выбранном ингаляционном устройстве.

20 Среди устройств, которые можно использовать для введения конкретных соединений 2,4-пирамидиндиамина, представлены хорошо известные в данной области техники, например, ингаляторы с отмеренными дозами, жидкостные небулайзеры, сухопорошковые ингаляторы, спреи, термальные испарители и т.п. Другая подходящая технология для введения конкретных соединений 2,4-пирамидиндиамина включает

25 электрогидродинамические аэрозоли.

Кроме того, устройство для ингаляции преимущественно практично в смысле простоты применения, достаточно малого и удобного размера, способности введения множественных доз и надежности. Некоторые конкретные примеры коммерчески доступных устройств для ингаляции включают Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler 30 (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), небулайзер Ultravent (Mallinckrodt), небулайзер Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ), ингалятор с отмеренными дозами Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC) и т.п. В одном варианте реализации изобретения соединения 2,4-пирамидиндиамина можно доставлять посредством сухопорошкового ингалятора или спрея.

35 Составы соединений 2,4-пирамидиндиамина для введения с использованием порошкового ингалятора могут, как правило, включать, мелкоизмельченный сухой порошок, содержащий соединения 2,4-пирамидиндиамина, но сам порошок может также включать объемообразующий агент, буфер, носитель, вспомогательное средство, другую добавку и т.п. В одном аспекте, гидроксиафтоатные соли, такие как 1-гидрокси-

40 или 3-гидрокси-2-нафталенкарбоксилатные соли настоящих 2,4-пирамидиндиаминов, обладают низкой гигроскопичностью по сравнению с соответствующей формой свободного основания и обладают превосходной совместимостью со вспомогательными средствами, стабильностью, измельчаемостью и фармацевтическими свойствами.

Указанные 1-гидрокси-2-нафталенкарбоксилатные соли можно также называть 45 «ксинафтоатные соли». В настоящем документе описаны ксинафтоатные соли описанных 2,4-пирамидиндиаминов. Ксинафтоатные соли 2,4-пирамидиндиаминов, описанных в настоящем документе, можно вводить как по отдельности, так и в виде состава, объединенного с одним или более фармацевтически приемлемым разбавителем,

вспомогательным средством и т.п. Один из вариантов реализации изобретения представляет собой составы из сухого порошка солевых форм ксинафтойной кислоты и соединений 2,4-пиримидиндиамина, описанных в настоящем документе. Такие составы из сухого порошка, содержащие или не содержащие носитель или другую добавку,

5 подходит для введения посредством ингаляции. В состав сухого порошка соединений 2,4-пиримидиндиамина могут быть включены добавки, например, для разбавления порошка для облегчения доставки из конкретного порошкового ингалятора, для облегчения получения состава, для обеспечения преимущественных свойств порошка, для облегчения дисперсии порошка из ингалирующего устройства, для стабилизации

10 состава (например, буферы или антиоксиданты), для обеспечения вкуса состава или т.п. Типичные добавки включают моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие полиолы, например, лактозу, глюкозу, раффинозу, мелезитозу, лактитол, мальтитол, трегалозу, сахарозу, манит, крахмал или их комбинации, поверхностно-активные вещества, например, сорбитолы, дифосфатидилхолин или лецитин и т.п.. Например,

15 состав из сухого порошка можно получать несколькими путями с использованием традиционных способов, например, описанных в любой из указанных выше публикаций, включенных в данный документ посредством ссылки, и, например, в Baker с соавт., патент США 5700904, описание которого включено в данный документ во всей полноте посредством ссылки). Диапазон размеров частиц, подходящий для максимального

20 осаждения в нижних дыхательных путях, обеспечивают путем тонкого измельчения, размола и т.п. Жидкий состав может быть получен путем растворения одного или более описанных соединений 2,4-пиримидиндиамина в подходящем растворителе, например, воде, при соответствующем pH, включая буферы или другие вспомогательные средства.

Для внутриглазного введения соединение(-я) 2,4-пиримидиндиамина или пролекарство

25 (-а) могут быть сформулированы в виде раствора, эмульсии, суспензии и т.д., подходящих для введения в глаз. Введение в глаз, как правило, осуществляют посредством местного воздействия составом, но также, при необходимости, возможны инъекции в глаз. В области техники известны различные основы, подходящие для введения соединений в глаз. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патенте США 6261547; патенте США 6197934; патенте США 6056950; патенте США 5800807; патенте США 5776445; патенте США 5698219; патенте США 5521222; патенте США 5403841; патенте США 5077033; патенте США 4882150; и патенте США 4738 851.

Типичные составы для внутриглазного введения содержат фармацевтически эффективное количество соединения 2,4-пиримидиндиамина, описанного в настоящем документе, например, от примерно 0,0001% до примерно 1,0% по массе (в/в). В некоторых составах фармацевтически эффективное количество соединения составляет от 0,0003% до примерно 0,1% (в/в), например, от примерно 0,003% до примерно 0,5% (в/в) или от примерно 0,01% до примерно 0,03% (в/в).

Согласно некоторым примерам, офтальмологические композиции, содержащие

40 соединения 2,4-пиримидиндиамина, описанные в настоящем документе, содержат регулирующее тоничность вещество, буфер или оба указанных вещества. Согласно некоторым примерам офтальмологических композиций, регулирующий тоничность агент представляет собой простой углеводород или сахарный спирт. Как это известно специалистам в данной области техники, регулирующие тоничность агенты можно 45 использовать в настоящих композициях для доведения тоничности указанной композиции, предпочтительно к показателям нормы. Примеры подходящих и регулирующих тоничность агентов включают, не ограничиваясь ими, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, углеводороды, например, декстрозу,

фруктозу, галактозу, полиолы, например, сахарные спирты, включая, например, маннитол, сорбитол, ксилитол, лактитол, изомальт, мальтитол и их комбинации. Композиции, содержащие буфер, содержат, в некоторых примерах, фосфат, цитрат или оба вещества.

- 5 В одном аспекте изобретения, композиции для глазного введения соединений 2,4-пиридиндиамина, описанных в настоящем документе, могут необязательно содержать поверхностно-активное вещество, стабилизирующий полимер или оба вещества. Поверхностно-активные вещества применяют в некоторых композициях для облегчения доставки более высоких концентраций вводимого соединения 2,4-пиридиндиамина.
- 10 Такие поверхностно-активные вещества могут способствовать растворению соединения. Типичные поверхностно-активные вещества включают полисорбат, полоксамер, полиосил 40 стеарат, полиоксил касторового масла, тилоксапол, тритон и сорбитана монолаурат. Согласно некоторым вариантам реализации поверхностно-активное вещество выбирают из Тритона X114, тилоксапола и их комбинаций. Согласно другому
- 15 варианту реализации композиций для глазного введения, стабилизирующий полимер представляет собой карбомер 974р.

Для пролонгированной доставки соединение(-я) или пролекарство(-а) 2,4-пиридиндиамина могут быть сформулированы в виде депо-препаратов для введения методом имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может

- 20 быть сформулирован с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или ион-обменными смолами, или в качестве труднорастворимых производных (например, в виде труднорастворимой соли). Альтернативно, можно использовать чрескожные системы доставки, полученные
- 25 в виде адгезивного диска или пластиря, которые медленно высвобождают активное соединение(-я) для чрескожной абсорбции. В данном случае также можно использовать усилители проникновения для облегчения чрескожного проникновения активного соединения(-й). Подходящие чрескожные пластиры описаны, например, в патенте США 5407713.; патенте США 5352456; патенте США 5332213; патенте США 5336168; патенте США 5290561; патенте США 5254346; патенте США 5164189; патенте США 5163899;
- 30 патенте США 5088977; патенте США 5087240; патенте США 5008110; и патенте США 4921475.

Альтернативно, можно использовать и другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются известными примерами основ, используемых для доставки, которые можно применять для доставки активного соединения(-й) или

- 35 пролекарства(-в). Можно также применять некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), однако, как правило, они обладают большей токсичностью.

Если необходимо, фармацевтические композиции могут быть представлены в виде упаковки или диспенсера, который может содержать одну или более единичных

- 40 дозированных форм, содержащих активное соединение(-я). Упаковка может включать, например, металлическую или пластиковую фольгу, такая как блистерная упаковка. Упаковка или устройство диспенсера может сопровождаться инструкцией по введению.

Другой вариант реализации изобретения представляет собой набор, содержащий соединение, пролекарство или фармацевтическую композицию, описанные выше в

- 45 любом из вариантов реализации изобретения. Ниже приводится более подробное описание вариантов реализации.

Способы применения

В настоящем изобретении предложены соединения 2,4-пиридиндиамина, его

пролекарства и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в терапии состояний, описанных в настоящем документе. В настоящем изобретении также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения состояний, для

- 5 которых терапевтически оправдано воздействие на сигнальный путь JAK или ингибиование JAK-киназ, в частности, JAK3-киназ. Указанные состояния включают случаи нарушения функции лимфоцитов, макрофагов или тучных клеток. Состояния, при которых воздействие на сигнальный путь JAK или ингибиование JAK-киназ, в частности, JAK3, терапевтически оправданно, включают лейкемию, лимфому,
- 10 отторжение трансплантата (например, отторжение трансплантированных островковых клеток поджелудочной железы), применения трансплантатов костного мозга (например, реакция трансплантат против хозяина), аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, псориаз и т.п.), воспаление (например, астма и т.д.) и другие подробно описанные в настоящем документе состояния.

- 15 Согласно другому варианту реализации указанные способы можно применять на практике в качестве терапевтического подхода для лечения состояний, описанных в настоящем документе. Таким образом, в конкретном варианте реализации соединения 2,4-пиримидиндиамина (и различные описанные в настоящем документе формы, включая фармацевтические композиции, включающие соединения (в разных формах)) можно использовать для лечения состояний, описанных в настоящем документе, у животных субъектах, включая людей. Способы в целом включают введение указанному субъекту количества соединения, описанного в настоящем документе, или его соли, пролекарства, гидрата или N-оксида, эффективного для лечения указанного состояния. Согласно одному из вариантов реализации указанный субъект представляет собой млекопитающее,
- 25 не относящееся к человеческому роду, включая, но не ограничиваясь ими, крупный рогатый скот, лошадь, кошек, собак, грызунов или приматов. Согласно другому варианту реализации субъект представляет собой человека.

- Как указано выше, многочисленные состояния можно лечить с применением 2,4-замещенных соединений пиримидиндиамина и их пролекарств, а также способов лечения, описанных в настоящем документе. В настоящем документе, «лечить» или «лечение» заболевание пациента относится к (1) предотвращению возникновения заболевания у пациента с предрасположенностью или отсутствием видимых симптомов заболевания; (2) ингибицию заболевания или купированию его развития, или (3) смягчению или вызову регрессии заболевания. Как это хорошо известно в данной области техники, «лечение» представляет собой подход для получения преимущественных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В целях настоящего изобретения, преимущественные или желаемые результаты могут включать один или более, но не ограничиваясь ими, из следующих показателей: смягчение или улучшение одного или более симптомов, снижение степени тяжести состояния, включая заболевание, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние, включая заболевания, предотвращение распространения заболевания, замедление или задержка состояния, включая заболевание, прогрессирование, улучшение или временное облегчение состояния, включая заболевание, стадию и ремиссию (частичную или полную), которые подвергаются и не подвергаются определению. Предпочтительными являются соединения, обладающие относительной активностью в сравнении с классом в целом, и такие соединения можно вводить в низких дозах, преимущественно, но не обязательно, местно, сводя, таким образом, системные нежелательные эффекты к минимуму.

Описанные в настоящем документе соединения являются высокоактивными и

селективными ингибиторами JAK-киназ, и, в частности, являются селективными в отношении путей передачи сигналов цитокинов, содержащих JAK3. Как следствие такой активности, соединения можно использовать в различных *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* способах регулирования или ингибирования активности JAK-киназы, каскада

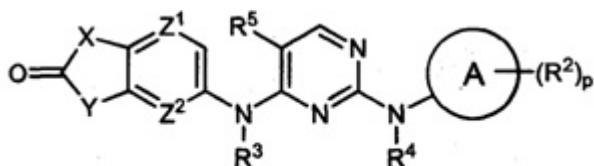
- 5 сигнального пути, в котором участвуют JAK-киназы, а также биологических ответов, подвергнутых воздействию таких сигнальных каскадов. Например, согласно одному из вариантов реализации соединения можно использовать для ингибирования JAK-киназы как *in vitro*, так и *in vivo*, практически в любой клетке, экспрессирующей JAK-киназу, например, в гемопоэтических клетках, в которых, например, преимущественно
- 10 экспрессируется JAK3. Их можно также использовать для регулирования каскадов передачи сигнала, в которых JAK-киназы, в частности JAK3, играют важную роль. Такие JAK-зависимые каскады передачи сигнала включают, но не ограничиваются ими, сигнальные каскады рецепторов цитокинов, которые задействуют общую гамма-цепь, например, сигнальные каскады рецепторов ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21,
- 15 или ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21. Указанные соединения также можно использовать *in vitro* или *in vivo* для регулирования, в частности, для ингибирования, клеточного или биологического ответов, на которые оказывает воздействие подобные каскады сигнального пути, зависящие от JAK. Такие клеточные или биологические ответы включают, но не ограничиваются ими, повышение экспрессии ИЛ-4/клеток
- 20 ramos CD23 и ИЛ-2-опосредованную Т-клеточную пролиферацию. Важно то, что соединения можно использовать для ингибирования JAK-киназ *in vivo* в качестве терапевтического подхода для лечения или предотвращения заболеваний, опосредованных полностью или частично активностью JAK-киназ (такие заболевания называют «опосредованными JAK-киназой заболеваниями»). Неограничивающие
- 25 примеры опосредованных JAK-киназой заболеваний, которые можно лечить или предотвращать с помощью соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, следующие: аллергии; астму; аутоиммунные заболевания, включая системные аутоиммунные расстройства, отторжение трансплантата (например, почки, сердца, легкого, печени, поджелудочной железы, кожи; реакция хозяин против
- 30 трансплантата (РХПТ) и реакция трансплантат против хозяина (РТПХ)), ревматоидный артрит, амиотрофический боковой склероз; Т-клеточные опосредованные аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, псориаз и синдром Шегрена; воспалительные заболевания II типа, такие как сосудистое воспаление (включая васкулит, артериит, атеросклероз и заболевание коронарной артерии); заболевания
- 35 центральной нервной системы, такие как инсульт; заболевания легких, таких как облитерирующий бронхит и первичная легочная гипертензия; устойчивые замедленные реакции гиперчувствительности IV типа; гематологические злокачественные новообразования, такие как лейкемия и лимфомы.

- В дополнение к заболеваниям, перечисленным выше, описанные соединения особенно
- 40 подходят для лечения обструктивных, рестриктивных и воспалительных заболеваний дыхательных путей, независимо от типа, этиологии или патогенеза, в частности обструктивного, рестриктивного и воспалительного заболевания дыхательных путей, включающего, как указано выше, астму, в частности, атопическую астму, аллергическую астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму,
 - 45 эмфизематозную астму, астму физического напряжения, астму эмоционального напряжения, приобретенную астму, вызванную внешними факторами окружающей среды, инфекционную астму, связанную с бактериальными, грибковыми, протозойными и/или вирусными инфекциями, бронхит, кашлевую астму, медикаментозную астму, и

тому подобное. Соединения, описанные в настоящем изобретении, также особенно подходят для лечения ринита или синусита различной этиологии, включая, без ограничения, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, вазомоторный ринит, синусит, в том числе острый, хронический, решетчатый синусит, гайморит и синусит клиновидной кости. Описанные соединения также подходят для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической обструктивной болезни дыхательных путей (COAD) или небольшой обструкцией дыхательных путей, включая, без ограничения, хронический бронхит, эмфизему легких, бронхозекстатическую болезнь, кистозный фиброз, облитерирующий бронхиолит. Кроме того, описанные соединения можно использовать для лечения бронхита, включая, в частности, острый бронхит, острый гортанный-трахеальный бронхит, хронический бронхит, сухой бронхит, продуктивный бронхит, инфекционный астматический бронхит, стафилококковый или стрептококковый бронхит и везикулярный бронхит.

Один из вариантов реализации изобретения представляет собой способ, описанный в настоящем документе, осуществляемый с помощью соединения формулы I; или в более конкретном варианте реализации соединения формулы IA, IB, IC, II, III или IV, и в более конкретном варианте реализации, веществ, описанных в настоящем документе. В целях краткости, описанные способы ссылаются на соединения формулы I, однако в настоящее изобретение также включены соответствующие способы в соответствии с различными соединениями и композициями субродового и видового состава.

Один из вариантов реализации изобретения представляет собой способ ингибирования активности JAK-киназы, включающий приведение в контакт JAK-киназы с количеством соединения формулы I, эффективным для ингибирования активности JAK-киназы:



I

где:

каждый из X и Y независимо представляет собой O, S, S(O), SO₂ или NR¹;

каждый R¹ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный

C₁₋₆алкил, C(O)-C₁₋₆алкил, CO₂-C₁₋₆алкил или R⁵⁰;

каждый R⁵⁰ представляет собой -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, где A представляет собой O или S;

каждый R⁹ независимо в каждом случае представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил, возможно замещенный C₆₋₁₀арил или возможно замещенный C₇₋₁₆арилалкил;

или альтернативно, два R⁹, совместно с углеродом, к которому они присоединены, образуют возможно замещенную C₃₋₈циклоалкильную группу или возможно

замещенный 3-8-членный гетероалициклик; R¹⁰ представляет собой R^a, -P(O)(OR¹¹)₂,

-P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ или -P(O)(N(R¹²)₂)₂; каждый R¹¹ независимо в каждом случае

представляет собой R^a или одновалентную катионную группу; или два R¹¹, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклическую

фосфатную группу, или два R¹¹ совместно представляют собой двухвалентную

катионную группу; каждый R^{12} независимо в каждом случае представляет собой R^c или $-C_{1-3}alk-N(R^c)_2$; или два R^{12} , каждый на отдельных атомах азота $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют группу бисамида 4-8-

⁵ членной циклической фосфоновой кислоты; или один R^{12} совместно с R^{11} , группы $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклическую фосфонамидатную группу;

кольцо A представляет собой $C_{6-10}aryl$ или 5-10-членный гетероарил;

¹⁰ каждый R^2 независимо в каждом случае представляет собой H, R^e, R^b, R^e , замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-OR^e$, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-SR^e$, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-C(O)R^e$, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-N(R^a)R^e$, где R^e замещен одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-S(O)_2R^e$, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-N(R^a)-S(O)_2R^e$, где R^e замещен одним или

¹⁵ более одинаковыми или различными R^a и/или R^b , $-B(OR^a)_2, -B(N(R^c)_2)_2, -(C(R^a)_2)_m-R^b, -O-(C(R^a)_2)_m-R^b, -S-(C(R^a)_2)_m-R^b, -O-(C(R^b)_2)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b, -O-(CH_2)_m-CH(CH_2)_mR^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b, -O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b, -N(C(R^a)_2)_mR^b)_2, -S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ или $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

²⁰ каждый R^a независимо в каждом случае представляет собой H , дейтерий, $C_{1-6}alk$, $C_{3-8}циклоалкил$, $C_{4-11}циклоалкилалкил$, $C_{6-10}aryl$, $C_{7-16}арилалкил$, 2-6-членный гетероалкил, 3-10-членный гетероалициклик, 4-11-членный гетероалициклик алкил, 5-15-членный гетероарил или 6-16-членный гетероарилалкил;

²⁵ каждый R^b независимо в каждом случае представляет собой $=O, -OR^a, -O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, галоген $C_{1-3}alk$ локси, $=S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)_2$, галоген, $-CF_3, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -S(O)R^a, -S(O)_2R^a, -SO_3R^a, -S(O)N(R^c)_2, -S(O)_2N(R^c)_2, -OS(O)R^a, -OS(O)_2R^a, -OSO_3R^a, -OS(O)_2N(R^c)_2, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)N(R^c)_2, -C(NR^a)-N(R^c)_2, -C(NO)H-R^a, -C(NO)H-N(R^c)_2, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)_2, -OC(NH)-N(R^c)_2, -OC(NH)N(R^c)_2, -OC(NH)N(R^c)_2, -OC(NH)N(R^c)_2$ или $-[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$;

³⁰ каждый R^c независимо в каждом случае представляет собой R^a , или, альтернативно, два R^c взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероалициклик или 5-10-членный гетероарил, который может включать один или более одинаковых или различных дополнительных гетероатомов, и который возможно замещен одной или более одинаковыми или различными группами R^a и/или

R^d ;

каждый R^d представляет собой =O, -OR^a, галогенC₁₋₃алкил, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, галоген, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OCO₂R^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_n-OR^a, -N(R^a)-S(O)₂R^a, -C(O)C₁₋₆галогеналкил, -S(O)₂C₁₋₆галогеналкил, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a)C₁₋₆галогеналкил, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ или -N(R^a)C(O)C₁₋₆галогеналкил; два R^d , взятые вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, в совокупности образуют 3-10-членное частично или полностью насыщенное моно или бициклическое кольцо, возможно содержащее один или более гетероатомов и возможно замещенное одним или более R^a;

каждый R^e независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₆алкил,

C₃₋₈циклоалкил, C₄₋₁₁циклоалкилалкил, C₆₋₁₀арил, C₇₋₁₆арилалкил, 2-6-членный гетероалкил, 3-10-членный гетероалициклик, 4-11-членный гетероалицикликлиалкил, 5-15-членный гетероарил или 6-16-членный гетероарилалкил;

р представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m представляет собой 1, 2 или 3;

каждый n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

две группы R², взятые вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, в совокупности образуют 4-10-членное частично или полностью насыщенное моно или бициклическое кольцо, возможно содержащее один или более гетероатомов и возможно замещенное одним или более R^a и/или R^b;

каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой CH, CR² или N;

R³ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰;

R⁴ представляет собой H, возможно замещенный C₁₋₆алкил или R⁵⁰; и

R⁵ представляет собой H, галоген, -CN, возможно замещенный C₁₋₆алкил, алкинил, гидрокси, возможно замещенный C₁₋₆алкокси, нитро, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a или -C(O)R^a.

Другой вариант реализации представляет собой способ ингибирования активности JAK-киназы, включающий приведение в контакт JAK-киназы с количеством соединения, эффективным для ингибирования активности JAK-киназы, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе способы осуществляют *in vivo*.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибирования активности JAK-киназы, включающий приведение kontakt *in vitro* JAK-киназы с количеством соединения, эффективным для ингибирования активности JAK-киназы, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем

документе.

В конкретном варианте реализации соединения можно использовать для лечения и/или предотвращения отторжения у реципиентов трансплантатов органа и/или ткани (т.е. для лечения и/или предотвращения отторжения аллотрансплантата).

- 5 Аллотрансплантаты могут отторгаться в ходе клеточно-опосредованной или гуморальной иммунной реакции реципиента против антигенов трансплантата (гистосовместимость), присутствующих на мембранах клеток донора. Сильные антигены регулируются комплексом генетических локусов антигенов лейкоцитов человека группы А (HLA). Вместе с антигенами группы крови ABO, они являются основными антигенами трансплантации, определяемыми у людей.

- 10 В целом, отторжение после трансплантации может быть распределено на три категории: сверхострое, возникающее в течение нескольких часов-дней после трансплантации; острое, возникающее спустя несколько дней-месяцев после трансплантации; хроническое, возникающее спустя несколько месяцев-лет после трансплантации.

- 15 Сверхострое отторжение вызывается преимущественно выработкой антител хозяина, атакующих ткань трансплантата. В ходе сверхострой реакции отторжения антитела очень быстро определяются в сосудах трансплантата после трансплантации. Вскоре после этого происходит тромбообразование сосудов, ведущее к ишемии, результирующему некрозу и смерти. Инфаркт трансплантата не отвечает на известные методы иммуносупрессивной терапии. Учитывая тот факт, что антигены HLA можно определять *in vitro*, для существенного снижения сверхострого отторжения используют перед проведением трансплантации скрининг. Вследствие скрининга, сверхострое отторжение на данный момент встречается относительно нечасто.

- 20 Полагают, что острое отторжение опосредуется накоплением антиген-специфических клеток в ткани трансплантата. Т-клеточно-опосредованная иммунная реакция против указанных антигенов (например, РХПТ или РТПХ) является основным механизмом острого отторжения. Накопление указанных клеток ведет к повреждению ткани трансплантата. Считается, что в указанном процессе задействованы Т-клетки CD4+ 25 хелпера и CD8+ цитотоксические Т-клетки, а антиген присутствует в клетках как донора, так и дендритных клетках хозяина. CD4+ хелпер Т-клеток помогает задействовать против трансплантата другие эффекторные клетки, такие как макрофаги и эозинофилы. Также включена оценка активации каскада передачи сигнала Т-клетками (например, каскадов CD28, CD40L и CD2).

- 30 35 Клеточно-опосредованное острое отторжение во многих случаях может быть обращено с помощью усиления иммунотерапии. После успешного обращения отторжения, тяжело поврежденные элементы трансплантата заживают путем фиброза, а оставшаяся часть трансплантата остается нормальной. После разрешения острого отторжения дозы иммуносупрессивных лекарственных средств могут быть снижены 40 до очень низкого уровня.

- 45 Хроническое отторжение, являющееся отдельной проблемой для почечных трансплантатов, часто прогрессирует коварным образом несмотря на повышенную иммуносупрессирующую терапию. Считается, что это происходит, в основном, благодаря клеточно-опосредованной гиперчувствительности IV типа. Патологический профиль отличается от такового профиля при остром отторжении. Эндотелий артерий преимущественно задействован в экстенсивной пролиферации, которая может постепенно вызывать окклюзию просвета сосуда, приводя к ишемии, фиброзу, утолщению интимы и артериосклеротическим изменениям. Хроническое отторжение

происходит преимущественно по причине прогрессирующей облитерации сосудистой системы трансплантата и имеет сходство с медленным процессов васкулита.

При гиперчувствительности IV типа цитотоксические CD8 Т-клетки и CD4 Т-хелперы распознают синтезированный интра- или экстрацеллюлярно антиген при его нахождении в комплексе с молекулами ГКГС I или II класса, соответственно. Макрофаги действуют в качестве антиген-несущих клеток и высвобождают ИЛ-1, который способствует пролиферации Т-хеллеров. Т-хелперы высвобождают интерферон гамма и ИЛ-2, которые вместе регулируют замедленные реакции гиперактивности, опосредованные активацией макрофагов, и иммунную реакцию, опосредованную Т-клетками. В случае трансплантации органа, цитотоксические Т-клетки разрушают клетки трансплантата при контакте.

Поскольку JAK-киназы играют критическую роль в активации Т-клеток, соединения 2,4-пиримидиндиамина, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения и/или предотвращения многих аспектов отторжения трансплантата, и, в частности, они подходят для лечения и/или предотвращения реакций отторжения, которые обусловлены, по меньшей мере частично, Т-клетками, таких как РХПТ или РТПХ. Соединения 2,4-пиримидиндиамина также можно использовать для лечения и/или предотвращения хронического отторжения у реципиентов трансплантатов и, в частности, у реципиентов трансплантатов почки. Соединения также можно вводить в орган или ткань реципиенту трансплантата перед проведением трансплантации.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения опосредованного Т-клетками аутоиммунного заболевания, включающий введение пациенту, страдающему от подобного аутоиммунного заболевания, количества соединения, эффективного для лечения аутоиммунного заболевания, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе. Согласно определенным вариантам реализации указанных способов, аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз (РС) или синдром Шегрена.

Терапия с применением соединений 2,4-пиримидиндиамина, описанных в настоящем документе, можно применять по отдельности или в комбинации с, или дополнительно к другим обычным иммуносупрессирующими терапиями, таким как следующие: меркаптопурин; кортикоиды, такие как преднизон; метилпреднизолон и преднизолон; алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид; ингибиторы кальневрина, такие как циклоспорин, сиролимус и такролимус; ингибиторы инозинмонофосфат дегидрогеназы (ИМФДГ), такие как микофенолат, микофеноолата мофетил и азатиоприн; и агенты, разработанные для подавления клеточного иммунитета, оставляя гуморальный иммунологический ответ реципиента интактным, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные антитела к Т-клеткам (ОКТ3)) и облучение. Указанные различные агенты можно использовать в соответствии с их стандартными или обычными дозировками, как это указано в информации по назначению, сопровождающей коммерчески доступные формы указанных лекарственных средств (см. также информацию по назначению 2006 Edition of the Physicians' Desk Reference), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Азатиоприн в настоящий момент доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием АЗАСАН; меркаптопурин в настоящий момент доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием ПУРИНЕТОЛ; преднизон и преднизолон в настоящий момент доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящий момент доступен от Pfizer; сиролимус (рапамицин) в

настоящий момент доступен от Wyeth-Ayerst под торговым названием РАПАМУН; таクロリムус в настоящий момент доступен от Fujisawa под торговым названием ПРОГРАФ; циклоспорин в настоящий момент доступен от Novartis под торговым названием САНДИММУН, а также от Abbott под торговым названием ГЕНГРАФ;

5 ингибиторы ИМФДГ, такие как миофенолата мофетил и миофеноловая кислота, доступны от Roche под торговым названием СЕЛЛСЕПТ и компанией Novartis под торговым названием МИФОРТИК; азатиоприн в настоящий момент доступен от Glaxo Smith Kline под торговым названием ИМУРАН; антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговым названием ОРТОКЛОН, от Novartis под торговым

10 названием СИМУЛЕКТ (базиликсимаб) и Roche под торговым названием ЗЕНАПАКС (даклизумаб).

В другом варианте реализации соединения 2,4-пиридиндиамина можно вводить в комбинации или в дополнение к ингибиторам Syk-киназы. Syk-киназа является тирозинкиназой, которая, как известно, играет критическую роль в передачи сигнала 15 через receptor Fc γ , а также в других каскадах передачи сигнала, например, каскадах, включающих передачу сигнала receptorами В-клеток (Tumer et al., (2000), Immunology Today 21:148-154) and integrins beta (1), beta (2), and beta (3) in neutrophils (Mocsavi et al., (2002), Immunity 16:547-558). Например, Syk-киназа играет основную роль в высокоаффинной передаче сигнала receptorом IgE в тучных клетках, что приводит к 20 активации и последующему высвобождению множественных химических медиаторов, запускающих приступы аллергии. Однако в отличие от JAK-киназ, помогающих регулировать сигнальные пути, задействованные в замедленных или клеточно- 25 опосредованных реакциях гиперчувствительности IV типа, Syk-киназа помогает регулировать сигнальные пути, задействованные в немедленных и IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности I типа. Определенные соединения, влияющие на сигнальный путь Syk, также могут оказывать или не оказывать влияния на сигнальные пути JAK.

Подходящие соединения, ингибирующие Syk, описаны, например в 10/355543, поданной 31 января 2003 г. (публикация №2004/0029902); WO 03/063794; 10/631029, 30 поданной 29 июля 2003 г. (публикация №2007/0060603); WO 2004/014382; 10/903263, поданной 30 июля 2004 г. (публикация №2005/0234049); PCT/US 2004/24716, поданной 30 июля 2004 г. (WO 005/016893); 10/903870, поданной 30 июля 2004 г. (публикация №2005/0209224); PCT/US 2004/24920, поданной 30 июля 2004 г.; 60/630 808, поданной 24 ноября 2004 г.; 60/645 424, поданной 19 января 2005 г.; и 60/654 620, поданной 18 35 февраля 2005 г., описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Описанный в настоящем документе 2,4-пиридиндиамин и соединения-ингибиторы Syk можно использовать как по отдельности или в комбинации с одним или более традиционным способом лечения отторжения трансплантата, как описано выше.

40 Согласно конкретному варианту реализации соединения 2,4-пиридиндиамина можно использовать для лечения или предотвращения указанных заболеваний у пациентов, которые изначально не отвечают (устойчивы) на лечение или стали резистентными к лечению соединениями-ингибиторами Syk или к другим традиционным способам лечения конкретного заболевания. Соединения 2,4-пиридиндиамина также 45 можно использовать в комбинации с соединениями-ингибиторами Syk у пациентов, устойчивых к лечению или не отвечающих на лечение Syk-соединениями. Подходящие соединения-ингибиторы Syk, вместе с которыми можно вводить соединения 2,4-пиридиндиамина, приведены выше.

Согласно другому варианту реализации предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, опосредованного Т-клетками, включающий введение пациенту, страдающему от такого аутоиммунного заболевания, количества соединения формулы I, в комбинации или в дополнение к соединению, ингибирующему Syk-киназу с IC₅₀,
⁵ составляющим по меньшей мере 10 мкмоль, эффективного для лечения аутоиммунного заболевания.

Согласно другому варианту реализации предложен способ лечения отторжения аллотрансплантата, как острого, так и хронического, у реципиента трансплантата, включающий введение реципиенту трансплантата количества соединения формулы I,
¹⁰ эффективного для лечения или предотвращения указанного отторжения. Согласно дополнительному варианту реализации соединение вводят в ткань или орган перед или одновременно с проведением трансплантации ткани или органа реципиенту трансплантата. Согласно другому варианту реализации соединение вводят в ткань или орган пациента. Согласно конкретному варианту реализации отторжение
¹⁵ аллотрансплантата опосредованно РХПТ или РТПХ. Согласно другому варианту реализации органом для аллотрансплантации служит почка, сердце, печень или легкое. В другом варианте реализации, в котором органом для аллотрансплантации служит почка, сердце, печень или легкое, соединение вводят в комбинации с или в дополнение к другим иммуносупрессантам. Согласно более конкретному варианту реализации
²⁰ указанный иммуносупрессант представляет собой циклоспорин, такролимус, сиролимус, ингибитор ИМДГГ, микофенолата мофетил, антитело к Т-клеткам или ОКТ3.

Соединения 2,4-пиримидидиамина, описанные в настоящем документе, представляют собой цитокиновые модераторы сигнального пути ИЛ-4. Вследствие этого, соединения 2,4-пиримидидиамина могут замедлять ответ по отношению к реакциям гиперчувствительности I типа. Таким образом, согласно конкретному варианту реализации соединения 2,4-пиримидидиамина можно использовать для лечения подобных реакций и, следовательно, заболеваний, связанных с, опосредованных или вызванных подобными реакциями гиперчувствительности (например, аллергии) и профилактически. Например, страдающий от аллергии может принимать один или
²⁵ более JAK селективных соединений, описанных в настоящем документе, перед ожидаемым воздействием аллергенов с целью замедления возникновения или прогрессирования, или устранения аллергического ответа.

При применении для лечения или предотвращения подобных заболеваний, соединения 2,4-пиримидидиамина можно вводить по отдельности, в виде смесей из одного или
³⁵ более соединений 2,4-пиримидидиамина, или в смеси или комбинации с другими агентами, подходящими для лечения подобных заболеваний и/или симптомов, связанных с такими заболеваниями. Соединения 2,4-пиримидидиамина также можно вводить в смеси или в комбинации с агентами, подходящими для лечения других нарушений или заболеваний, такими как, стероиды, стабилизаторы мембранны, ингибиторы 5-липоксигеназы (5ЛО), ингибиторы синтеза и рецепторов лейкотриенов, ингибиторы переключения на изотип IgE или синтеза IgE, ингибиторы переключения на изотип IgG или синтеза IgG, β-агонисты, ингибиторы триптазы, аспирин, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), метотрексат, анти-ФНО лекарственные средства, ритуксимаб, ингибиторы PD4, ингибиторы p38, ингибиторы PDE4 и антигистамины. Соединения
⁴⁰ 2,4-пиримидидиамина можно вводить *per se* в форме пролекарств или в виде фармацевтических композиций, содержащих активное соединение.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения реакции гиперчувствительности IV типа, включающий введение субъекту

количества соединения, эффективного для предотвращения или лечения реакции гиперчувствительности, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе. Согласно одному из вариантов реализации указанный способ применяют профилактически. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят перед воздействием аллергена.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ ингибирования каскада сигнальной трансдукции, в котором JAK3-киназа играет определенную роль, включающий приведение в контакт клетки, экспрессирующей рецептор, задействованный в таком сигнальном каскаде, с соединением, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания, опосредованного JAK-киназой, включающий введение субъекту количества соединения, эффективного для предотвращения или лечения заболевания, опосредованного JAK-киназой, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания, опосредованного JAK-киназой, при этом указанное заболевание, опосредованное JAK-киназой, представляет собой РХПТ или РТПХ, включающий введение субъекту количества соединения, эффективного для предотвращения или лечения заболевания, опосредованного JAK-киназой, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе.

Согласно другому варианту реализации глазные нарушения лечат с применением эффективного количества соединения формулы I, описанной в настоящем документе. В одном аспекте изобретения описанного способа лечения глазных нарушений, введение одного или более соединений 2,4-пиридиндиамина, описанных в настоящем изобретении, эффективно для повышения объема выработки слезы по сравнению с объемом выработки слезы при отсутствии лечения, уменьшая, таким образом, симптомы синдрома сухого глаза. В одном аспекте, объем выработки слезы повышают в течение пяти дней, например, менее чем за четыре дня или, в некоторых примерах, менее чем за два дня. Согласно одному из вариантов реализации объем выработки слезы повышают по меньшей мере на 25% относительно исходного показателя выработки слезы в течение двух дней первичного лечения соединением 2,4-пиридиндиамина, описанным в настоящем документе. Согласно другим вариантам реализации выработку слезы повышают по меньшей мере на 30%, например, по меньшей мере на 50% относительно исходной выработки слезы в течение менее двух дней. Повышенная выработка слезы при введении соединений, описанных в настоящем документе, приводит, в некоторых случаях, к объему вырабатываемой слезы сопоставимому нормальной выработке слезы. Как правило, описанные соединения, при их использовании для местного лечения глазных нарушений, вводят по меньшей мере один раз в день, но обычно два раза в день.

Как указано, согласно другому варианту реализации предложен способ лечения заболевания и/или нарушения глаза, включающий введение пациенту количества соединения, эффективного для лечения заболевания и/или нарушения глаз, при этом соединение соответствует формуле I, описанной в настоящем документе. Заболевания и нарушения глаз включают, но не ограничиваются ими, синдром сухого глаза, увеит, аллергический конъюнктивит, глаукому и розацею (глаза). Синдром сухого глаза (ССГ), известный также как сухой кератоконъюнктивит, сухой кератит или ксерофтальмия, представляет собой заболевание глаз, вызванное снижением выработки слезы или

повышением испарения слезной пленки, и часто встречается у людей и некоторых животных. Увеит или иридоциклит представляют собой воспаление средней оболочки глаза («сосудистой оболочки глаза»), и в обычно случаях могут относиться к любому воспалительному процессу, охватывающему внутренние части глаза. Аллергический конъюнктивит представляет собой воспаление конъюнктивы (мембранны, покрывающей белки глаз), вызванное аллергией. Глаукома относится к группе заболеваний, поражающих зрительный нерв и приводящих к потере ганглиоцитов сетчатки характерным образом, т.е. типу оптической нейропатии. Повышенное внутриглазное давление является значительным фактором риска развития глаукомы (выше 22 мм рт.ст. или 2,9 кПа) и воспалительных процессов, например, увеита, что может привести к указанному повышению внутриглазного давления. Розацеа представляет собой хроническое воспалительное состояние, характеризующимся эритемой лица, которое может поражать глаза. Как указано, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения воспалительных ответов. Не желая быть связанными теорией, полагают, что соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективными средствами лечения указанных глазных нарушений благодаря, по меньшей мере частично, их ингибирующей активности в отношении ЯАК.

Согласно одному из вариантов реализации для лечения заболеваний и/или нарушений глаза соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически

приемлемые солевые формы вводят или в комбинации или в дополнение к по меньшей мере одному из антигистаминовых, антибиотических, противовоспалительных, противовирусных и антиглаукоматозных лекарственных средств. Примерами обычных антибиотиков, применяемых в глазу, являются сульфацетамид, эритромицин, гентамицин, тобрамицин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Кортикостероиды (иногда называемые «стериоидами») схожи с природным веществом, вырабатываемым надпочечником и являются очень эффективными противовоспалительными средствами для большого числа глазных проблем. Кортикостероиды можно безопасно применять в глазу и они не обладают большинством недостатков, связанных с пероральными стероидами, такими как преднизолон. Кортикостероиды, применяемые для лечения глаз, включают, но не ограничиваются ими, преднизолон, флуорометолон и дексаметазон. Нестероидные противовоспалительные средства для глаз включают, но не ограничиваются ими, ибупрофен, диклофенак, кеторолак и флуорбипрофен. Традиционные антигистамины включают ливостин, патанол, кромолин, алomid. Существуют также безрецептурные антигистаминные средства для глаз, такие как фенирамин, которые являются менее активными, но могут быть очень полезными при легкой степени заболевания.

Традиционные противовирусные препараты глаза включают, но не ограничиваются ими, трифтортимидин, аденин, арабинозид и идоксуридин. Все антиглаукоматозные лекарственные средства для предотвращения повреждения зрительного нерва, приводящего к потере зрения, направлены на снижение внутриглазного давления в глазе, давления жидкости внутри глаза. Указанные лекарственные средства могут снизить давление за счет уменьшения количества жидкости, вырабатываемой в глазе, путем увеличения количества жидкости, выходящей через естественный сток глаза, или путем обеспечения дополнительных путей для удаления жидкости из глаза. Часто более одного антиглаукоматозного лекарственного средства применяют одновременно,

поскольку указанные эффекты можно комбинировать для снижения давления еще больше, чем это возможно с одним лекарственным средством. Традиционные антиглаукоматозные лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, бета-блокаторы, такие как тимолол, метипранолол, картеолол, бетаксолол и

левобунолол; аналоги простагландинов, такие как латанопрост; холинергические агонисты, такие как пилокарпин и карбахол; альфа-агонисты, такие как бримонидин и иопидин, ингибиторы карбоангидразы, такие как дозоламид и адренергические агонисты, такие как адреналин и дипивефрин.

- ⁵ Как правило, активные соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют сигнальный путь JAK/Stat. Активность отдельного соединения в качестве ингибитора JAK-киназы может быть оценена *in vitro* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам реализации активность отдельного соединения может быть протестирована с помощью клеточного анализа. Подходящие анализы включают анализы, определяющие ¹⁰ ингибирование фосфорилирующей активности или активности АТФазы JAK-киназы. Таким образом, полагают, что соединение ингибирует активность JAK-киназы, если оно ингибирует фосфорилирование или активность АФТАзы JAK-киназы с IC₅₀ 20 мкмоль или менее.

¹⁵ «Нарушение пролиферации клеток» относится к нарушению, характеризующемуся аномальной пролиферацией клеток. Нарушение пролиферации не предполагает какое-либо ограничение относительно скорости клеточного роста, но просто указывает на потерю нормального регулирования, влияющего на рост и деление клеток. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации клетки с пролиферативным ²⁰ нарушением могут иметь такие же показатели скорости деления, что и нормальные клетки, но при этом не отвечать на сигналы, ограничивающие такой рост. В термин «нарушение пролиферации клеток» включены также новообразования и опухоли, представляющие собой аномальный рост ткани. Рак относится к любому из злокачественных новообразований, характеризующихся по пролиферации клеток, имеющих способность захватывать окружающую ткань и/или метастазировать в новые ²⁵ места колонизации.

«Гемопоэтическое новообразование» относится к нарушению пролиферации клеток, возникающему из клеток гемопоэтической линии дифференцировки. В целом, гематопоэз представляет собой физиологический процесс, когда недифференцированные клетки или стволовые клетки развиваются в различные клетки, обнаруживаемые в ³⁰ периферической крови. На начальной фазе развития, гемопоэтические стволовые клетки, обычно находящиеся в костном мозге, подвергаются серии клеточных делений с образованием мультипотентных клеток-предшественников, которые затем развиваются одним из двух основных путей: лимфоидная линия дифференцировки и миелоидная линия дифференцировки. Коммитированные клетки-предшественники миелоидной ³⁵ линии дифференцируют на три основные подгруппы, включая эритроидные, мегакариоцитарные и гранулоцитарные/моноцитарные пути развития. Дополнительный путь развития ведет к образованию дендритных клеток, задействованных в презентации антигена. Эритроидная линия дифференцировки приводит к росту эритроцитов, а мегакариоцитарная приводит к росту тромбоцитов. Коммитированные клетки ⁴⁰ гранулоцитарной/моноцитарной линий дифференцировки разделяются на гранулоцитарные и моноцитарные пути развития, при этом первый путь ведет к образованию нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, а второй путь ведет к образованию моноцитов крови и макрофагов.

Коммитированные клетки-предшественники лимфоидной линии дифференцировки ⁴⁵ развиваются в ходе В-клеточного пути, Т-клеточного пути или пути, не связанного с Т/В-клетками. Аналогично миелоидной линии дифференцировки, дополнительный лимфоидный путь приводит к образованию дендритных клеток, задействованных в презентации антигена. Предшественники В-клеток развиваются в пре-В клетку (пре-

В), которая дифференцирует в В-клетки, ответственные за выработку иммуноглобулинов. Клетки-предшественники Т-линии дифференцируют в пре-Т клетки (пре-Т), которые, основываясь на влиянии определенных цитокинов, развиваются в цитотоксические клетки или Т-хелперы/супрессоры, задействованные в клеточно-опосредованном иммунитете. Клетки, не относящиеся к Т/В-клеткам, приводят к генерации природных киллеров (NK-клеток). Новообразования из гемопоэтических клеток могут действовать клетки на любой фазе гематопоэза, включая гемопоэтические стволовые клетки, мультипотентные клетки-предшественники, олигопотентные коммитированные клетки-предшественники, пре-клетки и зрелые дифференцированные клетки. Категории гемопоэтических новообразований могут, в целом, соответствовать описаниям и диагностическим критериям, используемым специалистами в данной области техники (см., например, Международную классификацию болезней и связанных проблем со здоровьем (МКБ 10), Всемирная организация здравоохранения (2003)). Гемопоэтические новообразования также могут быть охарактеризованы на основании молекулярных признаков, таких как маркеры на поверхности клеток и профили генной экспрессии, клеточный фенотип, определяемый по aberrантным клеткам, и/или хромосомные aberrации (например, делеции, транслокации, вставки и т.д.), характерные для некоторых гемопоэтических новообразований, таких как хромосома «Philadelphia», обнаруживаемая при хроническом миелолейкозе. Другие классификации включают классификации действующей формулировки Национального института по изучению рака (Cancer, 1982, 49:2112-2135) и пересмотренной Классификации лимфом Европейско-американского общества (REAL).

«Лимфоидное новообразование» относится к пролиферативному нарушению, действующему клетки лимфоидной линии гематопоэза. Лимфоидные новообразования могут возникать из гемопоэтических стволовых клеток как в виде лимфоидных коммитированных клеток-предшественников, пре-клеток, так и конечным образом дифференцированных клеток. Указанные новообразования могут быть подразделены на основании фенотипических признаков aberrантных клеток или дифференциированного состояния, в результате которого и возникли аномальные клетки. Такие подгруппы включают, помимо прочих, В-клеточные новообразования, Т-клеточные новообразования, NK-клеточные новообразования и ходжкинскую лимфому.

«Миелоидное новообразование» относится к пролиферативному нарушению клеток миелоидной линии гематопоэза. Новообразования могут возникнуть из гемопоэтических стволовых клеток, коммитированных миелоидных клеток-предшественников, пре-клеток и конечным образом дифференцированных клеток. Миелоидные новообразования могут быть подразделены на основании фенотипических признаков aberrантных клеток или дифференциированного состояния, в результате которого и возникли аномальные клетки. Подгруппы включают, помимо прочего, миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические синдромы, острый миелоидный лейкоз и острый бифенотипический лейкоз.

В целом, нарушения пролиферации клеток, подвергаемые лечению соединениями, описанными в настоящем документе, относятся к любому нарушению, характеризующемуся пролиферацией aberrантных клеток. Указанные нарушения включают различные опухоли и виды рака, доброкачественные и злокачественные, метастатические или неметастатические. С использованием способов, описанных в настоящем документе, могут подвергаться лечению специфические свойства раков, такие как инвазивность в ткань или метастазирование. Нарушения пролиферации клеток

включают различные виды рака, включая, в числе прочих, рак молочной железы, рак яичников, рак почки, рак желудочно-кишечного тракта, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак легкого и аденокарциному. Более конкретно, относительно отдельных тканей, органов или участков тела: сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легкое: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхоальвеолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, инесотелиома; желудочно-кишечный тракт: пищевод (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноид, виллома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, канальцевая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); мочеполовые пути: почка (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефроластома], лимфома, лейкемия), мочевой пузырь и уретра (плоскоклеточный рак, переходноклеточный рак, аденокарцинома), рак предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яички (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печень: гепатома (гепатоклеточная карцинома), холангикарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоклеточная аденома, гемангиома; кости: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулярно-клеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий оstit), оболочки головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома [pineалома], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, невринома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); женские половые органы: матка (рак эндометрия), шейка матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичников [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезотекальная клеточная карцинома, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточный рак, интраэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевые трубы (карцинома); кровеносная система: кровь (миелолейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; кожа: злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточный рак, саркома Калоши, синдром диспластического невуса, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; надпочечники: нейробластома. В настоящем изобретении, термин «раковая клетка» включает клетку, пораженную любым из указанных выше состояний.

Согласно некоторым вариантам реализации нарушение пролиферации клеток, подвергаемое лечению, представляет собой гемопоэтическое новообразование, характеризующееся аберрантным ростом клеток гемопоэтической системы.

Гемопоэтические злокачественные новообразования могут происходить из

- 5 плюрипотентных стволовых клеток, мультипотентных клеток-предшественников, олигопотентных коммитированных клеток-предшественников, пре-клеток и конечным образом дифференцированных клеток, участвующих в гемопоэзе. Полагают, что некоторые гематологические злокачественные новообразования возникают из гемопоэтических стволовых клеток, обладающих способностью к самовосстановлению.
- 10 Например, клетки, способные развивать специфические подтипы острого миелолейкоза (ОМЛ) в ходе трансплантации, демонстрируют поверхностные клеточные маркеры гемопоэтических стволовых клеток, вовлекая гемопоэтические стволовые клетки в качестве источника лейкемических клеток. Властные клетки, не обладающие характерным клеточным маркером стволовых гемопоэтических клеток, не способны
- 15 дать начало опухоли при трансплантации (Blaire et al., 1997, Blood 89:3104-3112). Происхождение стволовых клеток некоторых гемопоэтических злокачественных новообразований также находит свое подтверждение в наблюдении, что в нормальных клетках гемопоэтической линии, а также лейкемических бластных клетках отмечаются специфические хромосомные аномалии, связанные с отдельными типами лейкозов.
- 20 Например, реципрокная транслокация t(9q34;22q11), связанная примерно с 95% хронического миелоидного лейкоза, присутствует в клетках миелоидной, эритроидной и лимфоидной линии, что указывает на то, что в гемопоэтических стволовых клетках присутствует хромосомная аберрация. Подгруппа клеток в некоторых типах ХМЛ обладает фенотипом клеточного маркера гемопоэтических стволовых клеток.
- 25 Несмотря на то, что гемопоэтические новообразования часто берут свое начало от стволовых клеток, коммитированные клетки-предшественники или более конечно-дифференцированные клетки на определенной стадии развития также могут быть источником некоторых лейкозов. Например, усиленная экспрессия гибридного белка Bcr/Abl (связанного с хроническим миелоидным лейкозом) в обычных миелоидных
- 30 клетках-предшественниках или гранулоцитарных/макрофагальных клетках-предшественниках приводит к состоянию, похожему на лейкоз. Кроме того, некоторые хромосомные аберрации, связанные с подтипами лейкоза, не обнаружены в клеточной популяции с фенотипом маркера гемопоэтических стволовых клеток, но обнаруживаются в клеточной популяции, обладающей маркерами более дифференциированного состояния
- 35 гемопоэтического пути (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). Таким образом, в то время как коммитированные клетки-предшественники или другие дифференцированные клетки могут иметь только ограниченный потенциал клеточного деления, лейкемические клетки могут приобрести способность к неконтролируемому росту, в некоторых случаях имитируя признаки самовосстановления гемопоэтических стволовых клеток (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

Согласно некоторым вариантам реализации гемопоэтическое новообразование, подвергаемое лечению, представляет собой лимфоидное новообразование, в котором аномальные клетки произошли от и/или отображают характерный фенотип клеток лимфоидной линии. Лимфоидные новообразования могут быть разделены на В-

- 45 клеточные новообразования, Т- и NK-клеточные новообразования, а также лимфому Ходжкина. В-клеточные новообразования могут быть дополнительно разделены на новообразования предшественников В-клеток и новообразования зрелых/периферических В-клеток. Типичные В-клеточные новообразования представляют

собой В-лимфобластный лейкоз/лимфому их клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников), в то время как типичные новообразования зрелых/периферических В-клеток представляют собой хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, В-

5 клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматическую лимфому, селезеночную лимфому маргинальной зоны, волосатоклеточный лейкоз, плазмаклеточную миелому/плазмомиелому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны MALT-типа, нодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную В-крупноклеточную лимфому,

10 медиастинальную диффузную В-крупноклеточную лимфому, первичную выпотную лимфому и лимфому/лейкоз Беркитта. Предложенные в настоящем изобретении соединения особенно подходят для лечения Т-клеточных и NK-клеточных новообразований, которые дополнительно подразделяются на новообразования из предшественников Т-клеток и новообразования периферических (зрелых) Т-клеток.

15 Типичное новообразование предшественников Т-клеток представляет собой Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников), в то время как типичные новообразования периферических (зрелых) Т-клеток представляют собой Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов,

20 агрессивный NK-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых (HTLV-1), экстранодальную NK/T-клеточную лимфому, назальный тип, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, гепатолиенальную Т-клеточную лимфому, подкожную Т-клеточную панникулитоподобную лимфому, грибовидный микоз/синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т/0-клеточную, с первичным поражением

25 кожи, периферическую Т-клеточную лимфому, неуточненную, ангиииммунобластную Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т/0-клеточную, с первичным системным поражением. Третья группа лимфоидных новообразований представляет собой лимфому Ходжкина, называемую также болезнью Ходжкина.

30 Типичные диагнозы подобного рода, которые можно лечить с помощью указанных соединений, включают, помимо прочего, нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием, а также различные классические формы болезни Ходжкина, типичными представителями которых являются классическая лимфома Ходжкина с нодулярным склерозом (1 и 2 степени), классическая лимфома Ходжкина с большим количеством лимфоцитов, классическая лимфома Ходжкина смешанно-клеточного варианта, а также

35 классическая лимфома Ходжкина с истощением лимфоидной ткани. В разных вариантах реализации любое из лимфоидных новообразований, ассоциированное с аберрантной активностью JAK, можно подвергать лечению с помощью соединений-ингибиторов JAK.

Согласно некоторым вариантам реализации гемопоэтические новообразования, 40 подвергаемые лечению, представляют собой миелоидные новообразования. Указанная группа включает большой класс нарушений клеточной пролиферации, включающих или отображающих характерный фенотип клеток миелоидной линии. Миелоидные новообразования могут подразделяться на миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические

45 синдромы и острые миелоидные лейкозы. Типичные миелопролиферативные заболевания представляют собой хронический миелогенный лейкоз (например, положительность на хромосому Philadelphia (t(9;22)(q34;q11)), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный синдром, хронический

идиопатический миелофиброз, истинную полицитемию и идиопатическую тромбоцитопению. Типичные миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания представляют собой хронический миеломоноцитарный лейкоз, атипичный хронический миелогенный лейкоз и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. Типичные

- 5 миелодиспластические синдромы представляют собой рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами и без кольцевидных сидеробластов, рефрактерную цитопению (миелодиспластический синдром) с мультилинейной дисплазией, рефрактерную анемию (миелодиспластический синдром) с избыточным количеством бластных клеток, 5q-синдром и миелодиспластический синдром. Согласно различным
- 10 вариантам реализации любое из миелоидных новообразований, ассоциированное с аберрантной активностью JAK, можно лечить с помощью соединений-ингибиторов JAK.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения-ингибиторы JAK можно применять для лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), которые представляют собой большой класс миелоидных новообразований, имеющих собственное подразделение в соответствии с нарушениями. Такие подразделения включают, помимо прочего, ОМЛ с рецидивирующими цитогенетическими транслокациями, ОМЛ с мультилинейной дисплазией и другие неуточненные ОМЛ. Типичные ОМЛ с рецидивирующими цитогенетическими транслокациями включают, помимо прочего, 20 ОМЛ с патологиями t(8;21)(q22;q22), ОМЛ1(СВТ-альфа)/ETO, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ с t(15;17)(q22;q11-12) и варианты прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии/альфа-рецепторов к ретиноевой кислоте (PML/RAR-alpha)), ОМЛ с аномальными эозинофилами костного мозга (inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q11), CBF β /MYH11X), и ОМЛ с патологией 11q23 (МЛЛ). Типичные ОМЛ с мультилинейной 25 дисплазией представляют собой лейкозы связанные или не связанные с предшествующим миелодиспластическим синдромом. Другие виды неуточненных острых миелоидных лейкозов в пределах любой определяемой группы включают минимально дифференцированный ОМЛ, ОМЛ без признаков созревания клеток, острый 30 миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроцитарный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, острый базофильный лейкоз и острый панмиелоз с миелофиброзом.

Одним из способов анализа подобного ингибирования является определение воздействия соединений 2,4-пиримидиндиамина на повышение экспрессии продукции генов, регулирующих последующие звенья сигнального каскада. В ходе анализа Ramos/35 ИЛ-4 В-клетки стимулируют цитокином-интерлейкином-4 (ИЛ-4), приводящим к активации сигнального пути JAK/Stat посредством фосфорилирования киназ семейства JAK (JAK1 и JAK3), что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию и активации фактора транскрипции Stat-6. Одним из генов, на экспрессию которого влияет активация Stat-6, является рецептор IgE с низкой аффинностью (CD23). Для исследования влияния 40 ингибиторов (например, соединений 2,4-замещенного пиримидиндиамина, описанных в настоящем документе) на киназы JAK1 и JAK3, В-клетки человека линии Ramos стимулируют человеческим ИЛ-4. Спустя 20-24 часа после стимуляции, клетки окрашивают для выявления повышенной экспрессии CD23 и анализируют с использованием FACS анализа. Снижение количества присутствующего CD23 по 45 сравнению с контрольными состояниями указывает на то, что исследуемое соединение активно ингибирует сигнальный путь JAK киназы. Типичный анализ указанного типа более подробно описан в Примере 2.

Активность соединений, описанных в настоящем документе, может быть

дополнительно охарактеризована путем анализа воздействия соединений 2,4-пиримидиндиамина, описанных в настоящем документе, на пролиферативный ответ первичных Т-клеток человека. В ходе указанного анализа первичные Т-клетки человека, полученные из периферической крови и предварительно активированные посредством стимуляции Т-клеточного рецептора и CD28, пролиферируют в культуре в ответ на цитокин - интерлейкин-2 (ИЛ-2). Указанный пролиферативный ответ зависит от активации тирозинкиназ JAK1 и JAK3, которые фосфорилируют и активируют фактор транскрипции Stat-5. Первичные Т-клетки человека инкубируют с соединениями 2,4-пиримидиндиамина в присутствии ИЛ-2 в течение 72 часов, и в качестве конечной точки анализа для оценки жизнеспособности клеток измеряют внутриклеточные концентрации АТФ. Снижение пролиферации клеток по сравнению с контрольными условиями является индикатором ингибирования сигнального пути JAK-киназы.

Активность соединений, описанных в настоящем документе, можно дополнительно охарактеризовать путем анализа воздействия соединений 2,4-пиримидиндиамина, описанных в настоящем документе, на эпителиальные клетки легкого A549 и клетки U937. В ответ на различные стимулы, эпителиальные клетки легкого A549 и клетки U937 на своей поверхности избыточно экспрессируют ICAM-1 (CD54). Следовательно, применение экспрессии ICAM-1 в качестве индикатора позволяет производить оценку воздействия исследуемых соединений на сигнальные пути для клеток одного и того же типа. Стимулирование ИЛ-1 β посредством рецептора ИЛ-1 β активирует сигнальный путь TRAF6/NF κ B, что приводит к повышенной экспрессии ICAM-1. ИФН γ индуцирует повышенную экспрессию посредством активации сигнального пути JAK1/JAK2. Повышенная экспрессия ICAM-1 может быть количественно определена методом потоковой цитометрии вместе с расчетом кривой дозы соединения и значений EC₅₀.

Активные соединения, описанные в настоящем документе, в целом ингибируют сигнальный путь JAK-киназы со значением IC₅₀ в диапазоне от примерно 1 ммоль или менее, что может быть измерено в ходе описанных в настоящем документе анализов. Разумеется, специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, обладающие более низкими значениями IC₅₀, (например, 100 мкмоль, 75 мкмоль, 50 мкмоль, 40 мкмоль, 30 мкмоль, 20 мкмоль, 15 мкмоль, 10 мкмоль, 5 мкмоль, 1 мкмоль, 500 нмоль, 100 нмоль, 10 нмоль, 1 нмоль или даже ниже), могут особенно подходить для терапевтических применений. В случаях, когда необходима активность, специфичная в отношении конкретного типа клеток, соединение может быть оценено на предмет активности относительно желаемого типа клеток и подвергнуто обратному скринингу на предмет недостаточной активности в отношении клеток другого типа. Желаемая степень «инактивности» в ходе указанного обратного скрининга или необходимое соотношение активности относительно инактивности может варьироваться для разных ситуаций и может выбираться пользователем.

Активные соединения 2,4-пиримидиндиамина также типично ингибируют экспрессию CD23 в В-клетках, стимулированную ИЛ-4, со значением IC₅₀ в диапазоне от примерно 20 мкмоль или менее, обычно от примерно 10 мкмоль, 1 мкмоль, 500 нмоль, 100 нмоль, 10 нмоль, 1 нмоль или даже менее. Подходящий анализ, который можно использовать, описан в Примере 2 «Анализ В-клеток линии Ramos, стимулированных ИЛ-4». Согласно некоторым вариантам реализации активные соединения 2,4-пиримидиндиамина имеют IC₅₀ менее или равное 5 мкмоль, более 5 мкмоль, но менее 20 мкмоль, более 20 мкмоль, или более 20 мкмоль, но менее 50 мкмоль согласно анализу, описанному в Примере 2.

Кроме того, активные соединения 2,4-пиримидиндиамина типично ингибируют

активность первичных Т-клеток человека со значением IC₅₀ в диапазоне от примерно 20 мкмоль или менее, обычно от примерно 10 мкмоль, 1 мкмоль, 500 нмоль, 100 нмоль, 10 нмоль, 1 нмоль или даже менее. Значение IC₅₀ для первичных Т-клеток человека может быть определено в ходе стандартного *in vitro* анализа с изолированными первичными Т-клетками человека. Подходящий анализ, который можно использовать, представляет собой «первичный анализ пролиферации Т-клеток человека, стимулированных ИЛ-2». Согласно некоторым вариантам реализации активные соединения 2,4-пиридиндиамина имеют значение IC₅₀ менее или равное 5 мкмоль, более 5 мкмоль, но менее 20 мкмоль, более 20 мкмоль, или более 20 мкмоль, но менее 50 мкмоль.

Активные соединения 2,4-пиридиндиамина также типично ингибируют экспрессию ICAM1 (CD54), индуцированную воздействием ИФН γ в клетках U937 или A549, со значением IC₅₀ в диапазоне от примерно 20 мкмоль или менее, обычно примерно 10 мкмоль, 1 мкмоль, 500 нмоль, 100 нмоль, 10 нмоль, 1 нмоль или даже менее. Значение IC₅₀ для экспрессии ICAM (CD54) в клетках, стимулированных ИФН γ , может быть определено в ходе функционального клеточного анализа с изолированной линией клеток A549 или U937. Активные соединения 2,4-пиридиндиамина имеют в основном значение IC₅₀ менее или равное 20 мкмоль, превышающее 20 мкмоль, или более 20 мкмоль, но менее 50 мкмоль.

Использование соединений в качестве инструментов исследования

Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые кристаллизированные комплексы белка с лигандом, в частности, комплексы ЯК-лиганд, и их соответствующие рентгенологические структурные координаты можно использовать для выявления новой структурной информации, полезной для понимания биологической активности киназ, описанных в настоящем документе. Кроме того, ключевые структурные признаки указанных выше белков, в частности, форму участка связывания лиганда, можно использовать в способах разработки или идентификации селективных модуляторов киназ, а также для решения структур других белков с аналогичными признаками. Подобные комплексы белок-лиганд, включающие соединения, описанные в настоящем документе, в качестве компонента лиганда, являются одним из аспектов изобретения.

Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие подходящие кристаллы, имеющие соответствующее рентгенографическое качество, можно использовать в качестве части способа идентификации кандидата, способного связываться с и модулировать активность киназ. Такие способы могут характеризоваться следующими аспектами: а) введение в соответствующую компьютерную программу информации, определяющей домен связывания киназы с лигандом в конформации (например, с помощью координат рентгенологической структуры, полученных с помощью подходящих кристаллов, имеющих соответствующее рентгенографическое качество, описанных выше), при этом компьютерная программа создает модель трехмерных структур домена связывания кандидата с лигандом; б) введение модели трехмерной структуры домена связывания с лигандом у кандидата в компьютерную программу; в) наложение модели кандидата на модель домена связывания с лигандом; и г) оценка пространственного соответствия модели кандидата с доменом связывания с лигандом. Аспекты а-г не обязательно должны выполняться в указанном порядке. Такие способы могут повлечь за собой следующее: осуществление рациональной разработки лекарственного средства с моделью трехмерной структуры, а также выбор

потенциального кандидата в соответствии с компьютерным моделированием.

Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что подобные способы могут повлечь за собой следующее: задействование кандидата, определенного как пространственно соответствующего домену связывания с лигандом, в анализе

5 биологической активности на модулирование киназы, а также определение способности указанного кандидата модулировать активность киназы в ходе анализа. Такие способы могут также включать введение кандидата, определенного как способный модулировать активность киназы, млекопитающему, страдающему от состояния, поддающемуся лечению модулированием киназы, как описано выше.

10 Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что соединения, описанные в настоящем документе можно применять в способе оценки способности исследуемого агента ассоциироваться с молекулой или молекулярным комплексом, включая домен связывания киназы с лигандом. Такой способ может характеризоваться следующими аспектами: а) создание компьютерной модели связывающего кармана киназы с

15 использованием структурных координат, полученных для соответствующих кристаллов киназ с рентгенографическим качеством; б) использование компьютерных алгоритмов для выполнения операции определения соответствия между исследуемым агентом и компьютерной модели связывающего кармана; и в) анализ результатов операции определения соответствия для количественного определения ассоциации между

20 исследуемым агентом и компьютерной моделью связывающего кармана.

Применение соединений в качестве скрининг-агентов

Для применения соединений, описанных в настоящем документе, в способе скрининга кандидатов, которые связываются, например, с белком JAK, белок связывают с подложкой, а соединение, описанное в настоящем документе, добавляют в ходе анализа.

25 Альтернативно, соединение, описанное в настоящем документе, связывают с подложкой, например, посредством линкера, который не оказывает чрезмерного влияния на биологическую активность, после чего добавляют белок. Классы кандидатов, среди которых можно производить поиск связующих агентов, включают специфические антитела, искусственные связующие агенты, идентифицированные в ходе скрининга

30 химических библиотек, пептидные аналоги и т.д. Особый интерес представляют собой скрининг анализы для определения кандидатов, обладающих низкой токсичностью для человеческих клеток. Для этой цели можно использовать широкий спектр анализов, включая анализы связывания с *in vitro* меченых белков, анализы сдвига электрофоретической подвижности, иммуноанализы на связывание белка,

35 функциональные анализы (анализы фосфорилирования и т.д.) и т.п.

Определение связывания кандидата, например, с белком JAK, можно осуществлять несколькими способами. В одном примере, кандидат (соединение, описанное в настоящем документе) помечают, например, флуоресцирующим или радиоактивным фрагментом и непосредственно определяют связывание. Например, это можно

40 осуществить путем присоединения всего или части JAK белка к твердой подложке, добавления меченого агента (например, соединения, описанного в настоящем документе, в котором по меньшей мере один атом замещен на определяемый изотоп), вымывания избытка реагента и определения количества метки, присутствующего на твердой подложке. Можно использовать различные стадии блокирования и промывания,

45 известные в области техники. «Меченое» означает, что соединение или непосредственно или косвенно помечено чем-либо, обеспечивающим определяемый сигнал, например, радиоизотопом, флуоресцирующей меткой, ферментом, антителами, частицами, например, магнитными частицами, хемилуминесцентными метками или специфическими

связывающими молекулами и т.д. Специфические связывающие молекулы включают пары, такие как биотин и стрептавидин, дигоксин и антидигоксин и т.д. Для специфических связывающих частей комплементарный член обычно помечен молекулой, обеспечивающей определение в соответствии с известными процедурами, указанными выше. Метка может непосредственно или косвенно обеспечивать определяемый сигнал.

Согласно некоторым вариантам реализации помечен только один компонент.

Например, белок JAK может быть помечен в положении тирозина с использованием ¹²⁵I или с помощью флуорофоров. Альтернативно, различными метками можно пометить более одного компонента; с использованием ¹²⁵I для белков, и флуорофора для кандидатов.

Соединения, описанные в настоящем документе также можно использовать в качестве конкурентов для скрининга дополнительных кандидатов лекарственных средств.

«Кандидатный биоактивный агент» или «кандидатное лекарственное средство», или их грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, описывают любую молекулу, например, белок, олигопептид, небольшую органическую молекулу, полисахарид, полинуклеотид и т.д., которые подлежат тестированию на биологическую активность. Они могут обладать способностью прямо или косвенно изменять фенотип клеточной пролиферации или экспрессию последовательности пролиферации клеток, включая последовательности нуклеиновых кислот и последовательности белков. В других случаях изменение связывания белков при пролиферации клеток и/или активности подлежит скринингу. В случае скрининга связывания или активности белка, некоторые варианты реализации исключают молекулы, которые, как уже известно, связываются с конкретным белком. Типичные варианты реализации анализов, описанных в настоящем документе, включают кандидатные агенты, которые не связываются с целевым белком в его эндогенном нативном состоянии и указаны как «экзогенные» агенты. В одном из примеров, экзогенные агенты дополнительно исключают антитела к белкам JAK.

Кандидаты могут охватывать соединения из многих химических классов, однако, как правило, они представляют собой органические молекулы с молекулярной массой более 100 дальтон и менее 2500 дальтон. Кандидаты включают функциональные группы, необходимые для структурного взаимодействия с белками, в частности, для связывания водорода и лиофильного связывания, и включают, как правило, по меньшей мере аминную, карбонильную, гидроксильную, эфирную или карбоксильную группы, например, по меньшей мере две функциональные химические группы. Кандидаты часто включают циклический углерод или гетероциклические структуры и/или ароматические или полиароматические структуры, замещенные одной или более указанными выше функциональными группами. Кандидаты также встречаются среди биомолекул, включая пептиды, сахарины, жирные кислоты, стероиды, пурины, пиримидины, производные, структурные аналоги или их комбинации.

Кандидаты получают из широкого ряда источников, включая библиотеки синтетических или природных соединений. Например, для случайного и направленного синтеза широкого спектра органических соединений и биомолекул, включая экспрессию рандомизированных олигонуклеотидов, доступны многочисленные средства.

Альтернативно, доступны или легко получаемы библиотеки природных соединений в форме экстрактов бактерий, грибов, растений и животных. Кроме того, природные или синтетически полученные библиотеки и соединения легко модифицируются с помощью традиционных химических, физических и биологических средств. Для получения структурных аналогов, известные фармакологические агенты могут быть подвергнуты направленным или случайным химическим модификациям, таким как, ацилирование,

алкилирование, этерификация, амидификация.

В одном из примеров, связывание кандидата определяют посредством использования анализов конкурентного связывания. В указанном примере конкурент представляет собой связывающий фрагмент, который известен как связывающийся с белком JAK, например, антитело, пептид, связывающий партнер, лиганд и т.д. При определенных условиях, между кандидатом и связывающим фрагментом может возникать конкурентное связывание, при котором связывающий фрагмент замещает кандидата.

Согласно некоторым вариантам реализации кандидат помечают. Или кандидат, или конкурент, или оба вещества сначала добавляют к, например, белку JAK в течение времени, достаточного для связывания, при возможности. Инкубации можно осуществлять при любой температуре, обеспечивающей оптимальную активность, обычно от 4°C до 40°C. Периоды инкубации выбирают для оптимальной активности, но также они могут быть оптимизированы для облегчения быстрого и высоко результативного скрининга. Избыток реагента обычно удаляют или вымывают. Затем добавляют второй компонент, после чего определяют присутствие или отсутствие меченого компонента для установления связывания.

В одном из примеров сначала добавляют конкурент, затем кандидат. Замещение конкурента является признаком того, что кандидат связывается с белком JAK и, таким образом, способен связываться с и потенциально модулировать активность белка JAK. Согласно указанному варианту реализации любой компонент может быть помечен. Таким образом, например, когда помечен конкурент, наличие метки в промывном растворе указывает на замещение агентом. Альтернативно, когда помечен кандидатный агент, присутствие метки на подложке указывает на замещение.

Согласно альтернативному варианту реализации вначале добавляют кандидатный агент, затем проводят инкубацию и промывание, с последующим добавлением конкурента. Отсутствие связывания конкурентом может свидетельствовать о том, что кандидатный агент связан с белком JAK с высокой степенью аффинности. Таким образом, когда помечен кандидатный агент, присутствие метки на подложке, наряду с отсутствием связывания конкурентом, может указывать на то, что кандидатный агент способен связывать белок JAK.

Это может быть особенно полезным для идентификации участка связывания белка JAK. Указанную идентификацию можно выполнить различными способами. Согласно одному из вариантов реализации после выявления белка JAK как связывающегося с кандидатным агентом, белок JAK фрагментируют или модифицируют, и анализы повторяют для идентификации необходимых для связывания компонентов.

Модулирование testируют с помощью скрининга кандидатных агентов, способных модулировать активность белка JAK, включая стадии комбинирования кандидатного агента с белком JAK, как это указано выше, а также определения изменения в биологической активности белка JAK. Таким образом, согласно данному варианту реализации кандидатный агент должен как связываться (хотя это может быть необязательным), так и изменять свою биологическую или биохимическую активность, как описано в настоящем документе. Способы включают как *in vitro* способы скрининга, так и *in vivo* скрининг на предмет наличия изменений в клеточной жизнеспособности, морфологии и т.п.

Альтернативно, для выявления кандидатов, которые связываются с нативным белком JAK, но не могут связываться с модифицированным белком JAK, можно использовать дифференциальный скрининг.

В анализы скрининга могут быть включены различные другие реагенты. Они

включают такие реагенты, как соли, нейтральные белки, например, альбумин, детергенты и т.д., которые можно использовать для облегчения оптимального связывания белок-белок и/или снижения неспецифических или фоновых взаимодействий. Кроме того, можно использовать реагенты, которые улучшают эффективность анализа, 5 например, ингибиторы протеаз, ингибиторы нуклеаз, антибактериальные средства и т.д. Смесь компонентов можно добавлять в любом порядке, обеспечивающем необходимое связывание.

Способы введения

Соединения 2,4-пиримидиндиамина или пролекарства, описанные в настоящем

- 10 документе, или их композиции в целом будут использоваться в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, например, в количестве, эффективном для лечения или предотвращения отдельного подвергнутого лечению состояния. Соединение (-я) можно вводить терапевтически для достижения терапевтического эффекта или профилактически для достижения профилактического эффекта. Под терапевтическим
- 15 эффектом понимают устранение или облегчение основного нарушения, подвергнутого лечению, и/или устранение или облегчение одного или более симптомов, связанных с основным нарушением, таким образом, что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может быть подвергнут действию основного нарушения. Например, введение соединения пациенту, страдающему
- 20 аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только когда устраняется или ослабляется основной аллергический ответ, но также когда пациент сообщает о снижении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с аллергией после воздействия аллергена. В качестве другого примера, терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после возникновения астматического приступа
- 25 или снижение частоты или тяжести приступов астмы. В качестве другого конкретного примера, терапевтический эффект в контексте отторжения трансплантата включает способность облегчать эпизод острого отторжения, например, РТПХ или РХПТ, или способность продлевать время между возникновением острых эпизодов отторжения и/или возникновением хронического отторжения. Терапевтический эффект также
- 30 включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, вне зависимости от наличия улучшения.

Количество введенного соединения будет зависеть от различных факторов, включая, например, конкретное состояние, подвергаемое лечению, путь введения, тяжесть состояния, подвергаемого лечению, возраст и вес пациента, биодоступность конкретного 35 активного соединения. Определение эффективной дозы находится в пределах способностей специалиста в данной области техники.

Как известно специалистам в данной области техники, предпочтительная доза соединений 2,4-пиримидиндиамина будет также зависеть от возраста, веса, общего состояния здоровья и тяжести состояния индивидуума, подвергаемого лечению. Доза может также быть скорректирована относительно пола индивидуума и/или жизненной 40 емкости легких индивидуума при введении с помощью ингаляции. Доза может также быть скорректирована у индивидуумов, страдающих от более одного состояния, или индивидуумов, имеющих дополнительные состояния, поражающие жизненную емкость легких и способность нормального дыхания, например, эмфизему, бронхит, пневмонию 45 и инфекции дыхательных путей. Доза и частота введения соединений или их пролекарств будет также зависеть от того факта, были ли указанные соединения сформулированы для лечения острых приступов состояния или для профилактического лечения нарушения. Например, острые приступы аллергических состояний, включая

обусловленную аллергией астму, отторжение трансплантата и т.д. Специалист в данной области будет способен определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для профилактического введения, соединение можно вводить пациенту, имеющему риск развития одного из описанных выше состояний. Например, если неизвестно, имеет

5 ли пациент аллергию на конкретное лекарственное средство; для предотвращения или снижения аллергического ответа на лекарственное средство соединение можно вводить перед введением указанного лекарственного средства. Альтернативно, для

10 предотвращения возникновения симптомов у пациента с диагностированным основным нарушением можно применять профилактическое введение. Например, соединение

15 можно вводить страдающему аллергией перед ожидаемым воздействием антигена. Соединения можно также вводить профилактически здоровым индивидуумам, которые

постоянно подвергаются воздействию агентов, способных вызывать одно из описанных выше расстройств для предотвращения развития нарушения. Например, соединение

15 можно вводить здоровому индивидууму, постоянно подвергающемуся воздействию аллергена, который известен способностью вызвать аллергию, такого как латекс, что

позволит предотвратить развитие аллергии у указанного индивидуума. Альтернативно, для снижения степени тяжести или предотвращения приступа астмы соединение можно

20 вводить пациенту, страдающему астмой, перед осуществлением им деятельности, вызывающей приступы астмы.

25 В контексте отторжения трансплантата, для предотвращения возникновения отторжения, соединение можно вводить, когда у пациента отсутствует острые реакции отторжения, и/или до возникновения клинических показаний хронического отторжения. Соединение можно вводить пациенту системно, а также вводить в ткань или орган перед трансплантацией указанной ткани или органа пациенту.

30 Количество введенного соединения будет зависеть от различных факторов, включая, например, конкретное состояние, подвергаемое лечению, путь введения, тяжесть состояния, подвергаемого лечению, возраст и вес пациента, биодоступность конкретного активного соединения. Определение эффективной дозы находится в пределах способностей специалиста в данной области техники.

35 Эффективные дозы могут быть изначально определены в ходе анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения у животных, может быть сформулирована для достижения такой концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая находится на уровне или превышает значение IC₅₀ конкретного соединения, измеренное в ходе *in vitro* анализа. Расчет дозировки для достижения такой

40 концентрации в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения находится в пределах способностей специалистов в данной области техники. В качестве руководства читатель может использовать Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Глава 1, стр. 1-46, последнее издание, а также процитированные в настоящем документе источники.

45 Начальные дозировки также можно оценивать на основе данных *in vivo*, например, данных моделей животных. Животные модели, подходящие для тестирования эффективности соединений для лечения или предотвращения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в области техники. Подходящие животные модели для реакций гиперчувствительности или аллергии описаны в Foster, (1995) Allergy 50 (21Suppl):6-9, обсуждение 34-38 и Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Подходящие животные модели для аллергического ринита описаны в Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy

24(3):238-244 and Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Подходящие животные модели для аллергического конъюнктивита описаны в Carreras et al., (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al., (1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50; and Kunert et al., (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489. Подходящие животные модели для системного мастоцитоза описаны в O'Keefe et al., (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 and Bean-Knudsen et al., (1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92. Подходящие животные модели для синдрома гиперэкспрессии IgE описаны в Claman et al., (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Подходящие животные модели для В-клеточной лимфомы описаны в Hough et al., (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 and Hakim et al., (1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511. Подходящие животные модели для атопических расстройств, например, атопического дерматита, атопической экземы и атопической астмы, описаны в Chan et al., (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 and Suto et al., (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75. Подходящие животные модели для отторжения трансплантата, например, модели РТПХ, описаны в O'Shea et al., (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784; and Chengelian et al., (2003), Science 302:875-878. Специалисты в данной области техники могут легко адаптировать подобную информацию для определения дозировок, подходящих для введения человеку.

Как правило, величина дозы будет составлять от 0,0001 или 0,001, или 0,01 мг/кг/сутки до 100 мг/кг/сутки, но может быть выше или ниже, в зависимости от, среди прочих факторов, активности соединения, его биодоступности, пути введения и различных других представленных выше факторов. Величина дозы и интервал можно корректировать индивидуально с обеспечением концентрации соединения (соединений) в плазме, достаточных для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно принимать один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в день, или несколько раз в день, в зависимости от, среди прочего, пути введения, конкретных подвергаемых лечению показаний и решения лечащего врача. В случае местного введения или селективного поглощения, например, при местном топическом введении, эффективная местная концентрация активного соединения(-й) может не иметь взаимосвязи с концентрацией в плазме. Специалист в данной области сможет оптимизировать эффективные местные дозы без дополнительных экспериментов.

Предпочтительно, соединение(-я) обеспечивает терапевтический или профилактический эффект, не вызывая значительной токсичности. Токсичность соединения(-й) можно определить с использованием стандартных фармацевтических процедур. Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим (или профилактическим) эффектом является терапевтическим индексом. Предпочтительно применение соединения(-й) с высокими терапевтическими индексами.

Приведенное выше описание относительно требований дозировок соединений 2,4-пиримидиндиамина справедливо для дозировок, требуемых для пролекарств, при условии, очевидному специалисту в данной области техники, что количество введенного пролекарства также будет зависеть от различных факторов, включая, например, биодоступность конкретного пролекарства(-в), скорость и эффективность преобразования в активное лекарственное соединение при выбранном пути введения. Определение эффективной дозы пролекарства(-в) для конкретного применения и пути введения находится в пределах способностей специалиста в данной области техники.

Эффективные дозы могут быть изначально оценены с помощью *in vitro* анализов активности и метаболизма. Например, начальная доза пролекарства для применения

у животных, может быть сформулирована для достижения такой концентрации метаболита активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая находится на уровне или превышает значение IC_{50} конкретного соединения, измеренное в ходе *in vitro* анализа, *in vitro* CHMC или BMMC, и других *in vitro* анализов, описанных в заявке на патент США 10/355543, поданной 31 января 2003 г. (US 2004/0029902 A1), международной заявке PCT/US 03/03022, поданной 31 января 2003 г. (WO 03/063794), заявке на патент США 10/631029, поданной 29 июля 2003 г., международной заявке PCT/US 03/24087 (WO 2004/014382), заявке на патент США 10/903263, поданной 30 июля 2004 г. и международной заявке PCT/US 2004/24716 (WO 005/016893). Расчет дозировки 5 для достижения такой концентрации в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного пролекарства посредством желаемого способа введения находится в пределах способностей специалиста в данной области техники. В качестве руководства читатель может использовать Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Глава 1, стр. 1-46, последнее 10 издание, Paganon Press, а также представленные в настоящем документе ссылки на источники.

Также предложены наборы для введения 2,4-пирамидиндиамина, его пролекарства или фармацевтических составов, содержащих соединение, которое может включать величину дозы по меньшей мере одного 2,4-пирамидиндиамина, или композиций, 15 содержащих по меньшей мере один 2,4-пирамидиндиамин, описанный в настоящем документе. Наборы могут дополнительно содержать подходящую упаковку и/или инструкции по применению соединения. Наборы могут также содержать средства для доставки по меньшей мере одного 2,4-пирамидиндиамина или композиций, содержащих по 20 меньшей мере один 2,4-пирамидиндиамин, например, ингалятор, спрей-дозатор (например, назальный спрей), шприц для инъекций или находящуюся под давлением упаковку для капсул, таблетки, суппозитории, или другие устройства, описанные в 25 настоящем документе. Набор может также содержать соединение и реагенты для получения композиции для введения. Композиция может находиться в сухой или лиофилизированной форме, или в растворе, в частности, в стерильном растворе. Если 30 композиция находится в сухой форме, реагент может включать фармацевтически приемлемый разбавитель для получения жидкой композиции. Указанный набор может содержать устройство для введения или дозирования композиций, включая, но не ограничиваясь ими, шприц, пипетку, чрескожный пластырь или ингалянт.

Наборы могут содержать другие терапевтические соединения для применения в 35 сочетании с соединениями, описанными в настоящем документе. Согласно одному из вариантов реализации терапевтические агенты представляют собой иммунодепрессантные или противоаллергические соединения. Указанные соединения могут быть обеспечены в отдельной форме или смешаны с соединениями согласно настоящему изобретению.

Наборы будут включать соответствующие инструкции по получению и введению 40 композиции, побочным эффектам композиции и другую релевантную информацию. Инструкции могут быть представлены в любом подходящем формате, включая, но не ограничиваясь ими, напечатанный текст, видеокассету, считываемый на компьютере диск или оптический диск.

Один из вариантов реализации представляет собой набор, содержащий соединение 45 формулы I или его пролекарство, упаковку и инструкции по применению.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен набор, содержащий фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I или его

пролекарство, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, разбавитель, консервант, стабилизатор или их смеси, упаковку и инструкции по применению.

Другой вариант реализации представляет собой набор для лечения индивидуума,

страдающего от или восприимчивого к состояниям, описанным в настоящем документе, содержащий контейнер, содержащий количество дозы 2,4-пиридиндиамина или композиции, описанных в настоящем документе, и инструкции по применению.

Указанный контейнер может представлять собой любой контейнер из известных в области техники, подходящий для хранения и доставки пероральных, внутривенных, местных, ректальных, уретральных или ингаляируемых составов.

Также могут быть предложены наборы, содержащие достаточную дозировку 2,4-пиридиндиамина или композиции для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение продолжительного периода, например, в течение недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель или более.

Специалисту в данной области наук будет понятно, что обобщенные выше варианты реализации можно использовать вместе в любой подходящей комбинации для получения дополнительных вариантов реализации не представленных выше, и такие варианты реализации считаются частью настоящего изобретения.

Способы получения

Соединения 2,4-пиридиндиамина, описанные в настоящем документе, можно синтезировать посредством множества различных способов синтеза с применением коммерчески доступных исходных материалов и/или исходных материалов, полученных с помощью способов синтеза. Подходящие типичные способы, которые могут быть легко адаптированы для синтеза соединений 2,4-пиридиндиамина и пролекарств, описанных в настоящем документе, могут быть найдены в патенте США 5958935, описание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Конкретные примеры, описывающие синтез многочисленных соединений 2,4-пиридиндиамина и пролекарств, а также их промежуточных соединений описаны в заявке на патент США 10/355,543, поданной 31 января 2003 г. (US 2004/0029902 A1), содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. Подходящие типичные способы, которые могут быть легко использованы и/или адаптированы для синтеза активных соединений 2,4-пиридиндиамина, могут также быть найдены в международной заявке PCT/US 03/03022, поданной 31 января 2003 г., (WO 03/063794), заявке на патент США 10/631,029, поданной 29 июля 2003 г., международной заявке PCT/US 03/24087 (WO 2004/014382), заявке на патент США 10/903,263, поданной 30 июля 2004 г., и международной заявке PCT/US 2004/24716 (WO 005/016893), описание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Все соединения, описанные в настоящем документе (включая пролекарства), могут быть получены путем обычной адаптации указанных способов.

Типичные способы синтеза, которые можно применять для синтеза соединений 2,4-пиридиндиамина, описанных в настоящем документе, изображены на схемах (I)-(II), ниже. Указанные способы можно легко адаптировать для синтеза соединений 2,4-замещенного пиридиндиамина, описанных в настоящем документе. После каждой стадии реакции продукт можно очистить или, в зависимости от химии, применять на следующей стадии без очистки. Конкретные типичные способы получения 2,4-замещенных пиридиндиаминов, описанных в настоящем документе, также включены в примеры, приведенные ниже. Специалисты в данной области техники смогут с легкостью адаптировать указанные примеры для синтеза дополнительных 2,4-

замещенных пиrimидиндиаминов, описанных в настоящем документе.

Например, соединения, описанные в настоящем документе, можно синтезировать из замещенных или незамещенных урацилов, как показано на Схеме (I) ниже. На Схеме (I), кольцо A, R⁵, (R²)_p, X, Y, Z¹, и Z² такие, как определено в настоящем документе.

Согласно Схеме (I), урацил A-1 дигалогенируют по 2- и 4-положениям с применением стандартного галогенирующего агента, такого как POCl₃ (или другого стандартного галогенирующего агента) при стандартных условиях с получением 2,4-

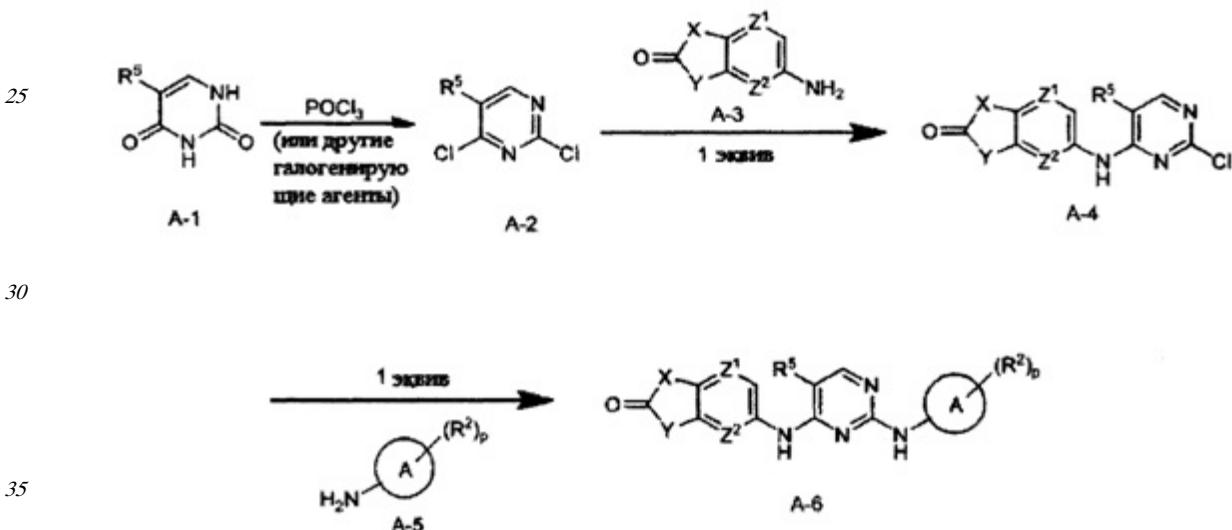
дихлорпиrimидина A-2. В зависимости от заместителя R⁵ в пиrimидиндиамине A-2,

хлор в положении C4 может быть более реакционноспособным в отношении нуклеофилов, чем хлор в положении C2. Указанную различную реакционную способность можно использовать для синтеза 2,4-пиrimидиндиаминов I, например, когда R⁵ представляет собой F, путем первичного взаимодействия 2,4-дихлорпиrimидина A-2 с

одним эквивалентом амина A-3, с получением 4N-замещенного-2-хлор-4-пиrimидинамина A-4, с последующим взаимодействием с амином A-5, с получением 2,4-пиrimидиндиамина формулы A-6 (соединения формулы I, где каждый из R³ и R⁴ представляет собой H). Соединения формулы I, где любой из двух или оба вместе R³ и R⁴ не являются H, можно получить, например, путем алкилирования NH групп по C2

или C4 пиrimидин-2,4-диамина.

СХЕМА (I)



Как правило, галид C4 более реакционноспособен в отношении нуклеофилов. Однако, как будет понятно специалисту в данной области техники, природа заместителя R⁵ может изменить указанную реакционноспособность. Например, если R⁵ представляет собой трифторметил, получают смесь 50:50 4N-замещенного-4-пиrimидиндиамина A-4 и соответствующего 2N-замещенного-2-пиrimидиндиамина (не показано). Также, региоселективность реакции можно регулировать путем корректировки растворителя и других условий синтеза (например, температуры), как хорошо известно в области техники. Альтернативные способы синтеза обеспечивают полную региоселективность, например, при получении модекул A-6. Один из таких способов описан на Схеме (II), ниже.

Реакции получения A-4 и A-6 (и A-6 на Схеме (II), ниже), представленные на Схеме

(I), могут протекать быстрее при нагревании реакционных смесей с помощью микроволнового излучения. При нагревании подобным образом, можно использовать следующие условия: нагрев до 175°C в этаноле в течение 5-20 минут в реакторе Смита (Personal Chemistry, Uppsala, Sweden) в герметичной пробирке (при давлении 20 бар).

- 5 Исходные материалы, представляющие собой урацил А-1, могут быть приобретены у коммерческих источников или получены с применением стандартных методов органической химии. Коммерчески доступные урацилы, которые можно применять в качестве исходных материалов на Схеме (I) включают, в качестве примера, но не ограничения, урацил (Aldrich #13,078-8; CAS Registry 66-22-8); 5-бромурацил (Aldrich #85,247-3; CAS Registry 51-20-7; 5-фторурацил (Aldrich #85,847-1; CAS Registry 51-21-8); 10 5-йодурацил (Aldrich #85,785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-нитроурацил (Aldrich #85,276-7; CAS Registry 611-08-5); 5-(трифторметил)-урацил (Aldrich #22,327-1; CAS Registry 54-20-6). Дополнительные 5-замещенные урацилы доступны от General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA и/или Interchim, Cedex, France, или могут быть получены с 15 применением стандартных методов. Ниже приведено множество ссылок на руководства, описывающих подходящие способы синтеза.

Амины А-3 и А-5 могут быть приобретены из коммерческих источников или, альтернативно, синтезированы с использованием стандартных методов. Например, подходящие амины можно синтезировать из нитро предшественников с применением 20 стандартной химии. Конкретные типичные реакции, применяемые для получения анилинов, приведены в разделе «Примеры». См. также Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. и John Wiley & Sons, Inc.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях амины А-3 и А-5 и/или заместитель X урацила А-1 могут содержать функциональные 25 группы, требующие применение защиты в ходе синтеза. Точная природа любой применяемой защитной группы(-пп) будет зависеть от природы защищаемой функциональной группы, и будет очевидна специалистам в данной области техники. Руководство для выбора подходящей защитной группы, а также стратегии синтеза для их присоединения и удаления, может быть найдено, например, в Green & Wuts

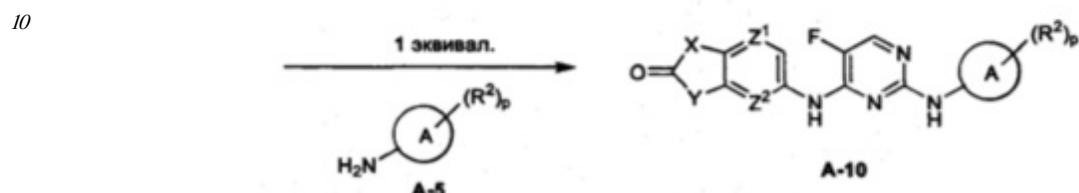
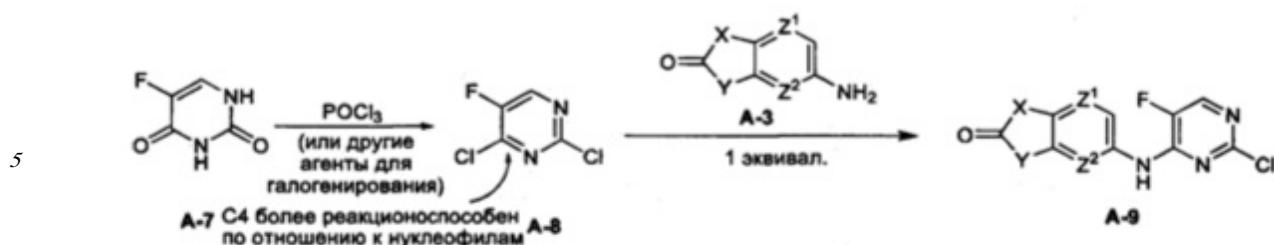
30 Таким образом, защитная группа относится к группе атомов, которые, при их присоединении к реакционной функциональной группе в молекуле, маскируют, снижают или предотвращают реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитную группу можно избирательно удалить по желанию во время синтеза. Примеры защитных групп можно также найти в Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic 35 Methods, Тома. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные амино-защитные группы включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил (БОК), трет-бутоксикарбонил (БОК), trimethylsilyl (TMS), 2-триметилсилилэтансульфонил (ТЭС), тритил и замещенные тритильные группы, аллилокарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил (ФМОК), нитровератрилоксикарбонил 40 (НВОК) и т.п. Репрезентативные гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются ими, гидроксильные группы, ацилированные с образованием эфиров уксусной и бензойной кислот, или алкилированные с образованием бензильных и тритильных эфиров, а также алкильные эфиры, тетрагидроксипиридинильные эфиры, триалкилсилильные эфиры (например, группы TMS или TIPPS) и алильные эфиры.

45 В области техники известно множество источников, описывающих способы, подходящие для синтеза пиридинов в целом, а также сырьевых материалов, описанных на Схемах (I)-(VII). Для получения конкретных рекомендаций, читателю следует обратиться к Brown, D.J., "The Pyrimidines", в The Chemistry of Heterocyclic Compounds,

Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D.J., "The Pyrimidines", в The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement I (Weissberger, A. and Taylor, E.C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown II"); Brown, D.J., "The Pyrimidines", in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement II (Weissberger, A. and Taylor, E.C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D.J., "The Pyrimidines" in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 52 (Weissberger, A. and Taylor, E.C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G.W. and Todd, A., в Heterocyclic Compounds,
 5 Volume 6, (Elderfield, R.C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Глава 7 (пиримидины); Paquette, L.A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W.A. Benjamin, Inc., New York, с. 1-401 (синтез урацила с. 313, 315; синтез пиримидиндиамина с. 313-316; синтез аминопиримидиндиамина с. 315); Joule, J.A., Mills, K. and Smith, G.F., Heterocyclic Chemistry,
 10 3rd Edition, 1995, Chapman and Hall, London, UK, с. 1-516; Vorbrüggen, H. and Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2001, с. 1-631 (защита пиримидинов ацилированием с. 90-91; силирование пиримидинов с. 91-93); Joule, J.A.,
 15 Mills, K. and Smith, G.F., Heterocyclic Chemistry, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, с. 1-589; и Comprehensive Organic Synthesis, Volumes 1-9 (Trost, B.M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Конкретный вариант реализации Схемы (I), с применением 5-фторурацила (Aldrich #32,937-1) в качестве исходного тмтериала, показан на Схеме (Ia), ниже. На Схеме (Ia), кольцо A, (R^2)_p, X, Y, Z¹ и Z² такие, как определено ранее для Схемы (I) и формулы I. Соединение A-10, 2N,4N-дизамещенный-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин можно получить посредством взаимодействия 2,4-дихлор-5-фторпиримидина A-8 (комерчески доступного или полученного из A-7, как показано, например, начиная с урацила и дегидрогалогенируя с помощью, например, $POCl_3$ с, оптимально, одним эквивалентом амина A-3, с получением 2-хлор-N4-замещенного-5-фтор-4-пиримидиндиамина A-9, с последующим взаимодействием одного или более эквивалента амина A-5, как правило, от примерно 1.1 эквивалента A-5 до примерно 2 эквивалентов A-5. Взаимодействие A-9 и A-5 можно проводить, например, с помощью традиционного нагревания, микроволнового излучения и сочетания Бухвальда с применением металлических катализаторов, например, палладиевое сочетание. Последние реакции сочетания, катализируемые металлами, как правило, применяют, когда нуклеофильный партнер, A-5, является слабым нуклеофилом, и, таким образом, для осуществления превращения применяют реакции, в которых включения связей и восстановливающие сочетания работают хорошо.

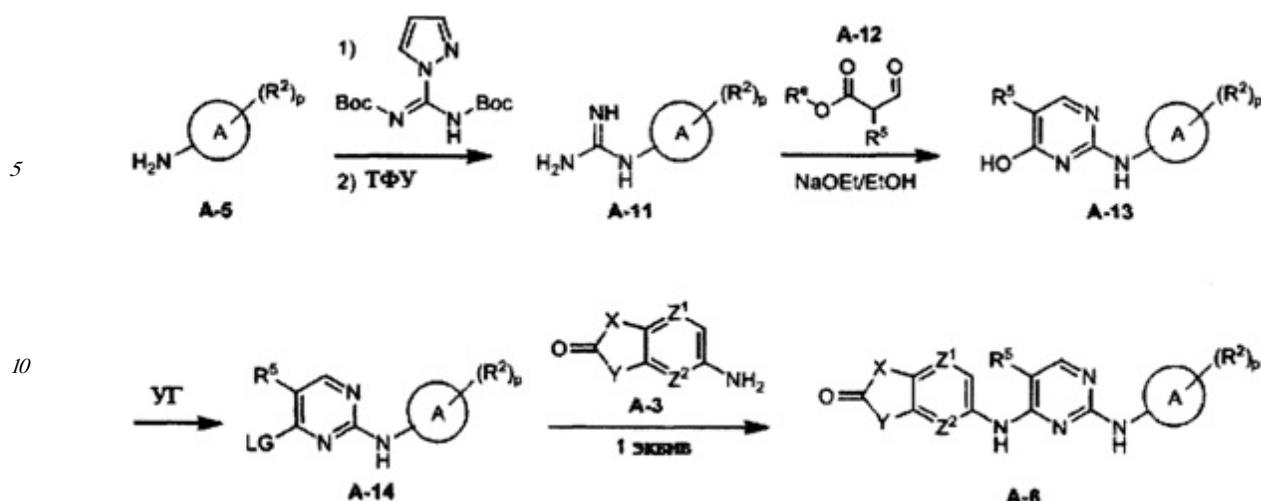
Схема (Ia)



15 Несмотря на то, что большинство схем синтеза, обсужденных выше, не указывают на использование защитных групп, специалисту в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях определенные заместители, например, R^2 и/или другие группы, могут содержать функционально необходимую защиту. Точная природа используемой 20 защитной группы будет зависеть от, среди прочего, природы защищаемой функциональной группы и условий реакции, применяемых в конкретной схеме синтеза, и будет очевидна для специалиста в данной области техники. Руководство по выбору защитных групп, их присоединения и удаления для конкретного применения может быть найдено, например, в Green & Wuts.

25 Схемы I и Ia, приведенные выше, описывают синтез 2,4-пиридиндиаминов, описанных в настоящем документе, путем добавления двух аминных нуклеофилов к пиридиновому диэлектрофилю, например 2,4-дигалогенипиридину. Соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения формулы I, описанной в настоящем документе, и включая соединения формул IA, IB, IC, II, III и IV, можно 30 синтезировать в соответствии со Схемами I и Ia. Кроме того, такие соединения можно также синтезировать в соответствии со Схемой II, приведенной ниже, описывающей новый синтез соединений, описанных в настоящем документе, начиная с анилинов кольца A, построения пиридиновой системы на указанном анилине через гуаниловые аналогои и, затем, включения 4N-гетероарильной кольцевой системы. Сначала, амины 35 A-5 превращают в соответствующие гуаниловые производные A-11. Например, амин A-5 подвергают взаимодействию с подходящим образом защищенным гуаниловым электрофильным партнером, например N,N-бис-Вос-1-гуанилпиразолом, например, в присутствии основания, например четвертичного аминного основания. Указанную 40 реакционную смесь, как правило, но не обязательно, нагревают от примерно 40°C до примерно 60°C в течение от примерно 24 часов до примерно 48 часов. После указанной стадии удаляют любые защитные группы.

СХЕМА (II)



Например, когда применяют N,N-бис-Вос-1-гуанилпиразол, для удаления Вос защитной группы и получения А-11 к смеси добавляют кислоту (необязательно сначала из реакционной смеси удаляют летучие вещества). Гуанидины А-11 подвергают взаимодействию с подходящим 1,3-диэлектрофилом, например β -альдегидными сложными эфирами, А-12 (где R^e такой, как определено в формуле I), например, путем нагревания гуанидина в спиртовом растворителе в присутствии основания. В одном из примеров, применяют этилат натрия в этаноле. Реакционную смесь нагревают до от примерно 40°C до примерно 80°C в течении от примерно 24 часов до примерно 48 часов с получением соответствующего 4-гидроксипиrimидиндиамин-2-амина, А-13. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для получения пиридиновых промежуточных соединений А-13 можно применять другие 1,3-диэлектрофилы, например, 2-замещенные цианоацетальдегиды и α,β -незамещенные сложные эфиры, такие как алкил-2-(ацетоксиметил)акрилаты (ацетаты Бейлиса Хиллмана, например, как описано в Bull. Korean Chemical Soc. 2007, Vol. 28, No. 12, 2505-2507, которая включена в настоящее описание посредством ссылки для всех целей) и т.п. Промежуточные соединения А-13 в некоторых случаях можно очищать или применять "как есть" на следующей стадии, где их превращают в соответствующие 4-ухосящая группа-пиридиндиамин-2-амины, А-14. Например, промежуточные соединения А-13 можно подвергать взаимодействию с, например, POCl₃, с получением соответствующего 4-хлорпиридин-2-амина, то есть, амины А-14, где УГ представляет собой хлор. Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходят и другие уходящие группы, например, гидроксигруппу промежуточного соединения А-13 можно превратить в мезилат и, затем, использовать на следующей стадии, например, вместо 4-галоген промежуточного соединения. Соединения А-6 (соединения формулы I, где R³ и R⁴ представляют собой H) получают путем взаимодействия промежуточного соединения А-14 с аминами А-3, например, как описано выше на Схемах I и Ia в отношении взаимодействия промежуточных соединений А-2 и/или А-8, соответственно. Соединения формулы I, где R³ и/или R⁴ не являются H, получают, например, путем алкилирования соединений А-6 с помощью подходящих алкилирующих реагентов, как будет очевидно специалисту в данной области техники. Альтернативно, гуанидины, такие как А-11, но где кольцо A содержит NR⁴ вместо NH (где R⁴ представляет собой, например, алкил) можно применять для получения соединений формулы I, где R⁴ отличен от H.

Таким образом, один из вариантов реализации представляет собой способ получения соединений формулы А-6, где переменные такие, как определено в отношении формулы I, включающий:

- (i) взаимодействие гуанидина формулы А-11 с 1,3-диэлектрофилом, с получением 4-гидроксиридин-2ил-амина формулы А-13;
- (ii) превращение А-13 в 4-ухосящая группа-пиридин-2ил-амин формулы А-14; и
- (iii) взаимодействие 4-ухосящая группа-пиридин-2ил-амина А-14 с арил или гетероариламином, А-3.

Согласно одному из вариантов реализации 1,3-диэлектрофил представляет собой β -альдегидный сложный эфир А-12. Согласно одному из вариантов реализации указанная уходящая группа А-14 представляет собой галоген, согласно более конкретному варианту реализации группу хлора. Согласно одному из вариантов реализации указанный гетероариламин А-3 представляет собой 5-аминобензо[d]оксазол-2(3Н)-он, замещенный группами согласно формуле I. Согласно другому варианту реализации указанный гетероариламин А-3 представляет собой 6-аминобензо[d]оксазол-2(3Н)-он, замещенный группами согласно формуле I. Согласно другому варианту реализации указанный гетероариламин А-3 представляет собой 5-амино-1Н-бензо[d]имиазол-2(3Н)-он, замещенный группами согласно формуле I.

ПРИМЕРЫ

Далее изобретение следует понимать со ссылкой на следующие примеры, не являющиеся ограничивающими. В объем изобретения включены любые функционально эквивалентные способы синтеза. Различные модификации вариантов реализации описанных в настоящем документе, будут очевидны для специалиста в данной области техники из представленного ниже описания и сопровождающих фигур. Такие

модификации включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

Один из вариантов реализации представляет собой соединение в соответствии с формулой I, как описано в примерах ниже.

В примерах ниже, а также по тексту заявки, указанные ниже сокращения имеют следующие значения. Если не указано иное, термины обладают общепринятым для них значением.

35

40

45

	ТФУ	=	трифторуксусная кислота	ммоль	=	миллимоль
	МеОН	=	метанол	нмоль	=	наномолярный
5	EtOAc	=	этилацетат	ДМСО	=	диметилсульфоксид
	<i>i</i> -PrOH	=	изопропанол	мл	=	миллилитр
	EtOH	=	этанол	мг	=	милиграмм
	s	=	синглет	psi	=	фунт на дюйм ²
	d	=	дублет	N	=	нормальный
10	t	=	триплет	мкмоль	=	микромолярный
	q	=	квартет	об/мин	=	обороты/минута
	m	=	мультиплет	кт	=	комнатная температура
	dd	=	дублет или дублеты	aq.	=	водный
	br	=	широкий	мкл	=	микролитр
15	MS	=	масс-спектр	ФБС	=	фетальная сыворотка бычья
	MS (ES)	=	масс-спектрометрия (электрораспыление)	ЖХМС	=	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
20	ОФ-ВЭЖХ	=	обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография	FACS	=	сортировка флуоресцентно-активированных клеток (потоковая цитометрия)
	ДМФА	=	диметилформамид	ТГФ	=	тетрагидрофуран
	MeCN	=	ацетонитрил	TCX	=	тонкослойная хроматография
25	HPLC	=	жидкостная хроматография высокого давления	ДХМ	=	дихлорметан
	LRMS	=	масс-спектрометрия с низкой разрешающей способностью	ЖХ	=	жидкостная хроматография
30	BINAP	=	2,2'-бис(дифенилfosфино)-1,1'-бинафтил	NMP	=	N-метилпирролидинон
	МЭК	=	метилэтилкетон	M	=	молярный

Пример 1: Синтез анилинов

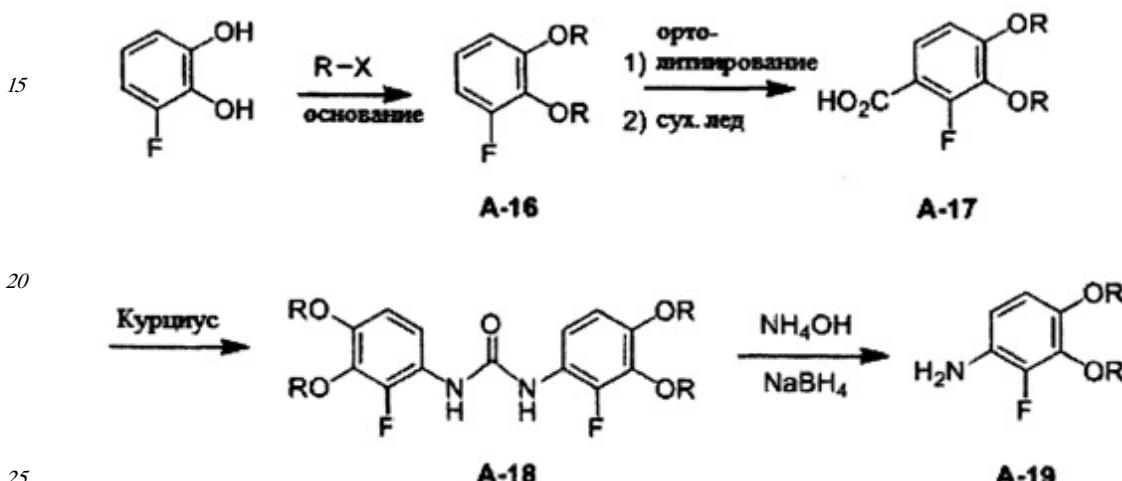
35 Анилины, применяемые для получения соединений, описанных в настоящем документе, можно коммерчески приобрести и/или синтезировать с помощью способов, описанных в настоящем документе и известным специалистам в данной области техники. Ниже, на Схемах (III)-(VII) приведено описание синтеза некоторых анилинов.

На Схеме (III) изображен общий путь синтеза анилинов формулы A-16, где группу 40 "OR" применяют в качестве сокращения для R², где R² представляет собой -OR^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, как описано в отношении формулы I. Сначала, 3-фторкатехол алкилируют подходящим алкилирующим агентом, например алкилгалидом в присутствии основания, например, 45 K₂CO₃ (обычно, 2.5 экв. алкилгалида и основания). В одном из примеров, указанную смесь нагревают в ацетоне с обратным холодильником в течение ночи. Половину растворителя удаляют при пониженном давлении и отфильтровывают соли. Оставшийся растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт дополнительно очищают с

помощью флэш-хроматографии, элюируя гексаны/этилацетат (градиент от 0% этилацетата до 15% этилацетата) с получением промежуточного соединения А-16.

Продукт А-16 растворяют в сухом ТГФ и колбу герметизируют резиновой крышкой. Через шприц добавляют N,N,N',N'-пентаметилдиэтилентриамин (PMDTA, 1.2 экв.) и 5 колбу охлаждают до -75°C с применением бани ацетон/сухой лед. Через шприц добавляют п-бутиллитий (1.2 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 90 минут. Затем реакционную смесь выливают в стакан, содержащий колотый сухой лед, и позволяют нагреться до комнатной температуры. К неочищенному продукту добавляют 2M раствор NaOH и смесь промывают Et₂O (2x) и EtOAc (1x). Водную фазу 10 нейтрализуют с применением HCl. Осажденный продукт А-17 собирают с помощью фильтрации и сушат в вакууме.

СХЕМА (III)



Карбоновую кислоту А-17 комбинируют с дифенилfosфорилазидом (DPPA, 1.3 экв), триэтиламином (1.3 экв) и растворяют в толуоле. Полученный прозрачный раствор кипятят с обратным холодильником в течение шести часов и, затем, концентрируют при пониженном давлении с получением продукта перегруппировки Курциуса.

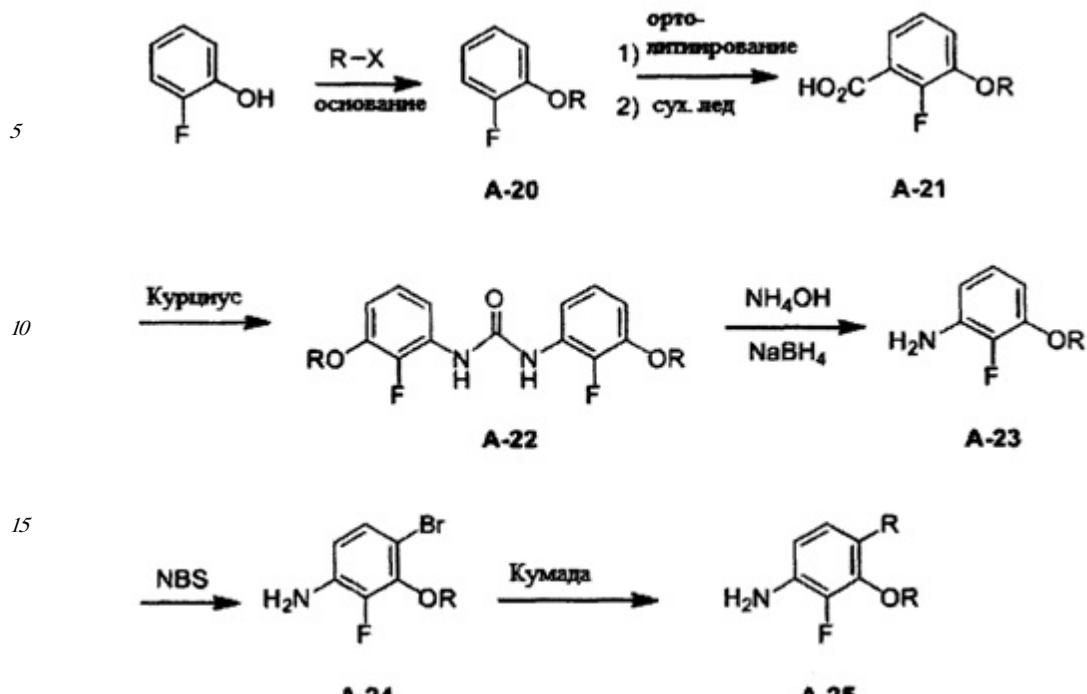
Неочищенный продукт А-18 дополнительно очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесь дихлорметан/MeOH (градиент от 0% до 5% MeOH).

В колбу высокого давления помещают мочевину А-18, вместе с раствором NH₄OH и NaBH₄ (5.0 экв). Сосуд герметизируют и нагревают при 140°C в течение двух дней. Растворитель удаляют при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают с применением флэш-хроматографии, элюируя смесь CHCl₃/MeOH [с 2M NH₃] (градиент от 0% до 5%) с получением анилина А-19. Указанную процедуру применяют для получения анилинов (кольцо А) для соединений I-50, I-77, I-101 и I-102.

На Схеме (IV) изображен общий путь синтеза анилинов формулы А-25, где группу

"R" применяют в качестве сокращения для R², где R² представляет собой -R^e, замещенный одним или более одинаковыми или различными R^a и/или R^b, как определено в отношении формулы I. В аналогичном случае, описанном выше в отношении Схемы (III), орто-фторфенол алкилировали с получением промежуточных соединений А-20. В результате орто-литирирования и гашения диоксидом углерода получают кислоты А-21. В результате перегруппировки Курциуса получали соответствующие анилины А-22, которые освобождали от карбонила мочевины с применением аминолиза, как описано выше, с получением анилинов А-23. Анилины А-23 применяли для получения, например, соединений I-19-I-23.

CXEMA (IV)



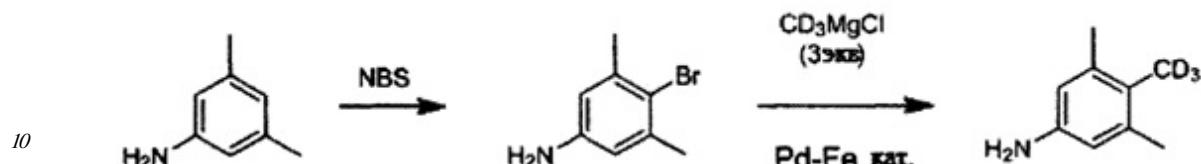
20 Анилины A-23 также бромируют с применением N-бромсукцинида (NBS), путем их растворения в MeCN, добавления NBS (1.0 экв) и перемешивания реакционной смеси в течение двух часов при комнатной температуре. Бромирование проходит региоселективно по пара положению относительно группы NH₂. Растворитель удаляют
25 при пониженном давлении и неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесью гексаны/этилацетат (9/1), с получением анилинов A-24. Анилины A-24 применяли, например, для получения соединения 1-27.

Анилины А-24 также подвергают сочетанию Кумады путем их растворения в ТГФ и помещения указанного раствора в сосуд высокого давления. Через шприц по каплям добавляют желаемый магнийгалоидалкил (3М в ТГФ, 3.3 экв). Поскольку первые два эквивалента АлкилMgX перетягивали протона анилина, наблюдают выделения газа и нагревание. После добавления реагтива Гриньяра, небольшими порциями добавляют Pd-катализатор ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II), 5 моль %). Колбу герметизируют и нагревают при 80°C в течение ночи. Для гашения реакции очень осторожно добавляют воду. Затем смесь экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные органические слои пропускают через пробку из MgSO₄ для удаления оставшейся воды. После выпаривания растворителей неочищенный продукт дополнительно очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью CHCl₃/MeOH [2M NH₃] (градиент от 0% до 5%), с получением анилинов А-25. Анилины А-25 применяли для получения соединений I-29, I-53 и I-68.

На Схеме (V) показан дополнительный пример применения реакции сочетания Кумады для включения алкильных групп в кольцо анилина. В частности, на Схеме (V) изображен синтез 3,4(d_3),5-триметиланилина. Сначала, 3,5-диметиланилин (10.0 г, 82.5 ммоль) растворяли в MeCN. Добавляли NBS (15.4 г, 86.6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Анализ с помощью TCX и ВЭЖХ показал, что в дополнение к желаемому продукту образовалось несколько побочных продуктов (региоизомеры и дибромированные побочные продукты). К реакционной смеси добавили силикагель и растворитель выпаривали при пониженном

давлении. Полученный твердый неочищенный продукт загружали в хроматографическую колонку и очищали путем элюирования смесью гексаны/этилацетат (градиент от 0% до 15% этилацетата). Продукт 4-бром-3,5-диметиланилин получали с выходом 50% (8.21 г). MS (ES) 200/202

5 СХЕМА (V)

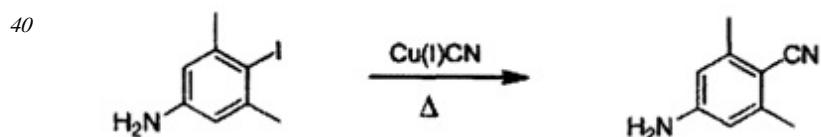


(M+H). Бромид (5.00 г, 24.9 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (50 мл) и помещали в сосуд высокого давления. Через шприц по каплям добавляли хлорид метил-d₃-магния (82.2 мл, 82.2 ммоль, 1М в Bu₂O). При добавлении первых двух эквивалентов наблюдали

активную реакцию, выделение газа и нагревание, поскольку протоны анилина взаимодействовали с реагентом Гриньяра. После завершения добавления, небольшими порциями добавляли Pd-катализатор ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпallадий(II), 0.911 г, 5 моль %). Колбу герметизировали и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакцию осторожно гасили водой. Затем смесь экстрагировали EtOAc (3x) и объединенные органические слои пропускали через пробку из MgSO₄ для удаления остаточной воды. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали с помощью фланш-хроматографии, элюируя смесью DCM/MeOH (градиент от 0% до 1% MeOH). 4-пердейтерированный 3,5-триметиланилин получали с выходом 43% (1.48 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 6.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 139 (M+H). Соединение I-35 получали с применением указанного анилина.

На Схеме (VI) показан синтез 4-амино-2,6-диметилбензонитрила. Сначала, в сосуд высокого давления помещали 3,5 диметил-4-йоданилин (5.0 г, 20.2 ммоль), Cu(I)CN (2.17 г, 24.3 ммоль) и ДМФА (80 мл). Герметизированную колбу нагревали на масляной бане при 185°C. Через 10 минут колбу удаляли с масляной бани и охлаждали до комнатной температуры. Анализ реакционной смеси с помощью ЖХМС показал реакцию «от пика к пику». Большую часть ДМФА удаляли в высоком вакууме с применением роторного испарителя. Оставшийся неочищенный продукт загружали в фланш-хроматографическую колонку и очищали путем элюирования смесью CHCl₃/MeOH [2M NH₃] (градиент от 0% до 2%). Продукт получали с выходом 62% (2.21 г). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 6.29 (s, 2H), 5.92 (s br, 2H), 2.23 (s, 6H) ppm; MS (ES) 147 (M+H). Соединение I-64 получали с применением указанного анилина.

СХЕМА (VI)

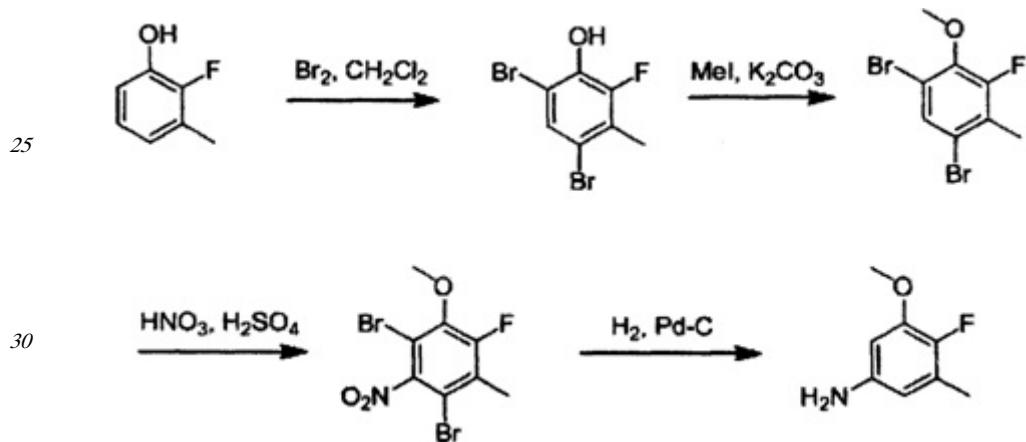


На Схеме (VII) показан синтез 4-фтор-3-метокси-5-метиланилина. Сначала, к раствору 2-фтор-3-метилфенола (1,12.6 г, 100 ммоль) и HOAc (12 мл, 210 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) в течение 45 минут при 0°C по каплям добавляли CH₂Cl₂ (50 мл) раствор брома (10.5 мл, 205 ммоль). Через 15 минут реакция подошла к завершению, контролируемому по ЖХМС, и указанную реакцию гасили путем добавления H₂O (200 мл). Два слоя

хорошо перемешивали и затем разделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл), органические слои объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. 4,6-дибром-2-фтор-3-метилфенол получали в виде твердого вещества: 28.4 г (>99% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=2.1$, 1H), 5.49 (d, $J=2.8$, 1H), 2.30 (d, $J=2.8$, 3H); LRMS (M-) m/z 282.94.

К однородному CH_3CN (200 мл) раствору 4,6-дибром-2-фтор-3-метилфенола (2, 28.4 г, 100 ммоль) при кт добавляли K_2CO_3 (16.59 г, 120 ммоль), с последующим добавлением MeI (9.3 мл, 150 ммоль). Мутный раствор перемешивали при 30°C в течение ночи, реакция подошла к завершению, контролируемому по ЖХ и ТСХ. Смесь охлаждали до кт, гасили путем добавления H_2O (100 мл) и насыщ. водн. NH_4Cl (100 мл), два слоя хорошо перемешивали и, затем, разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл), органические слои объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт, масло, растворяли в CH_2Cl_2 (~80 мл) и указанный раствор пропускали через подложку из силикагеля (~50 г силикагеля), промывая CH_2Cl_2 (~100 мл). Собирали фильтрат и растворитель удаляли в вакууме. 1,5-дибром-3-фтор-2-метокси-4-метилбензол получали в виде твердого вещества: 31.62 г (>99% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=2.1$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 (d, $J=2.8$, 3H).

СХЕМА (VII)



Со ссылкой на Схему VII, при 0°C, к CH_2Cl_2 (600 мл) раствору 2-фтор-3-метилфенола (коммерчески доступного от Wonda Science, Montreal, Canada) (100 г, 792.8 ммоль) и HOAc (95 мл, 1.66 моль) в течение 2 часов добавляли по каплям CH_2Cl_2 (200 мл) раствор брома (83 мл, 1.625 моль). Реакцию завершили на >99% по показаниям ЖХ-МС и гасили путем добавления H_2O (500 мл). Два слоя хорошо перемешивали и затем разделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (200 мл), органические слои объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. 4,6-дибром-2-фтор-3-

метилфенол получали в виде беловатого твердого вещества: 247.96 г (>99% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=2.1$, 1H), 5.42 (br s, 1H), 2.31 (d, $J=2.8$, 3H); LRMS (M-) m/z 282.92.

1,5-дибром-3-фтор-2-метокси-4-метилбензол получали из гомогенного CH_3CN (1 л) раствора 4,6-дибром-2-фтор-3-метилфенола (~225.1 г, 792.8 ммоль) путем добавления при комнатной температуре K_2CO_3 (131.5 г, 1.18 моль), с последующим добавлением MeI (74 мл, 951 ммоль). Мутный раствор перемешивали при 30°C и, в соответствиями

с показаниями ЖХ, реакция подошла к завершению через 21 час. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывали с помощью фильтрации, с промыванием CH_2Cl_2 (~100 мл×2). Собирали фильтрат, растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт суспендировали в CH_2Cl_2 (200 мл) и

⁵ указанный раствор пропускали через подложку из силикагеля (~50 г силикагеля) {примечание, для удаления некоторых более темных исходных примесей и твердых веществ, изначально растворенных в CH_3CN }, промывая CH_2Cl_2 (~100 мл×3). Собирали фильтрат, растворитель удаляли в вакууме. 1,5-дибром-3-фтор-2-метокси-4-метилбензол

¹⁰ получали в виде беловатого твердого вещества: 249.46 г (>99% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.53 (d, J=2.1, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 (d, J=2.8, 3H).

¹⁵ К H_2SO_4 (100 мл) суспензии 1,5-дибром-3-фтор-2-метокси-4-метилбензола (3,30 г, 100 ммоль) в течение 10 минут добавляли HNO_3 (90% вода, 5.0 мл, 110 ммоль) с периодическим охлаждением с помощью ледяной бани. Перемешивание продолжали при 30°C в течение дополнительных 30 минут. Реакция подошла к завершению, контролируемому по ЖХ. Густую пастообразную смесь охлаждали до кт и выливали в лед (~600 мл объема твердой фазы). Остаток собирали с помощью фильтрации, промывая водой (~100 мл, конечный водный объем: ~600 мл) и дополнительно сушили в вакууме. Неочищенный 1,3-дибром-5-фтор-4-метокси-6-метил-2-нитробензол получали в виде желтого твердого вещества (33.7 г) и перемешивали в 90 мл of EtOH при 50°C в течение ночи. Затем мутный раствор охлаждали до кт, твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывая ледяным EtOH. Первую часть 1,3-дибром-5-фтор-4-метокси-6-метил-2-нитробензола получали в виде светло-желтого твердого вещества: ²⁰ 22.6 г; а вторую часть получали из маточного раствора в виде желтого твердого вещества: 3.90 г (77% объединенный выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4.00 (s, 3H), 2.39 (d, J=3.0, 3H).

²⁵ В колбу Парра, содержащую 1,3-дибром-5-фтор-4-метокси-6-метил-2-нитробензол (4, 102.9 г, 300 ммоль) и карбонат натрия (33.4 г, 315 ммоль), в атмосфере N_2 добавляли ³⁰ MeOH (600 мл), с последующим добавлением Pd-C (10% в расчете на активированный углерод, 50% полной массы, 5.0 г). Колбу Парра помещали на шейкер Парра при 30-45 psi водорода. Через 21 час Реакция подошла к завершению, контролируемому по ЖХМС. Твердое вещество удаляли с помощью фильтрации через подложку из целита и промывали MeOH. Собирали фильтрат и растворитель удаляли в вакууме. Получали твердое вещество светло-бежевого цвета и обрабатывали его EtOAc (200 мл) и H_2O (200 мл), Два слоя хорошо перемешивали и затем разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл). Органические слои объединяли и добавляли в колбу с 25 мл конц. водн. HCl, с перемешиванием. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывая EtOAc, и дополнительно сушили в высоком вакууме. В качестве 1-й части получали белое рассыпчатое твердое вещество: 29.99 г в виде HCl соли; в качестве 2-й части из фильтрата собирали более белый продукт: 17.12 г в виде HCl соли; 3-ю часть получали из фильтрата после удаления растворителя и твердого вещества, повторно суспендированного в EtOAc: беловатое твердое вещество, 8.90 г в виде HCl соли. ³⁵ Объединенные 4-фтор-3-метокси-5-метилбензоламин в виде HCl соли: 56.01 г (97% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6.92 (dd, J=6.9, 2.5, 1H), 6.82 (dd, J=5.3, 2.5, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (d, J=2.4, 3H); LRMS (M+) m/z 156.21. Соединения I-58, I-80, I-105-I-107, I-114, I-118, I-127, I-181, I-190 и I-191 получали с применением указанного анилина.

3-метокси-4,5-диметиланилин получали аналогичным образом, как описано в отношении Схемы (VII), начиная с 2,3-диметилфенола (61.08 г, 500 ммоль). В результате реакции бромирования получали 4,6-дибром-2,3-диметилфенол в виде твердого вещества:

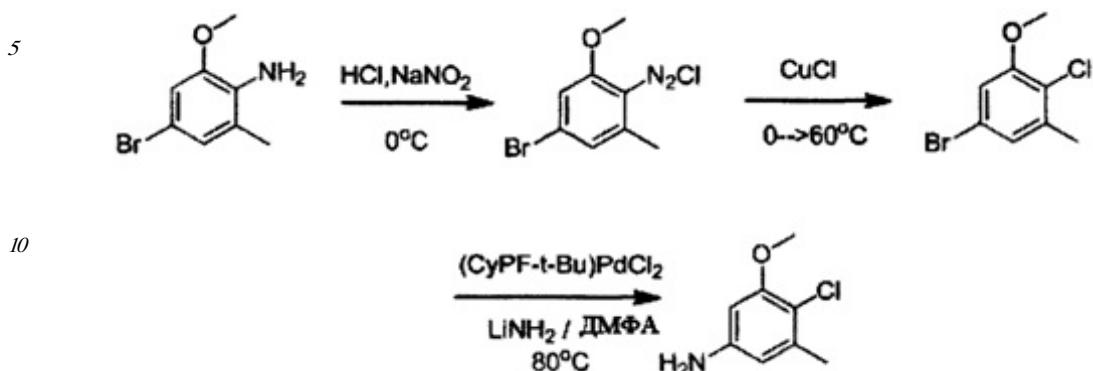
140.74 г (>99% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LRMS (M-) m/z 278.97. В результате реакции алкилирования получали 1,5-дибром-2-метокси-3,4-диметилбензол в виде светло-коричневого масла при кт, которое в результате охлаждения с помощью сухого льда превращали в желтое твердое вещество: 144.97 г (98.6% выход за 2 стадии); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). В результате нитрования получали 1,3-дибром-4-метокси-5,6-диметил-2-нитробензол в виде беловатого твердого вещества: 58.3 г (35% объединенный выход с 2 частей частей после кристаллизации); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). В результате реакции восстановления получали 3-метокси-4,5-диметилбензоламин в виде белого твердого вещества (HCl соль) с объединенным выходом с трех частей после кристаллизации в количестве 24 г (77%): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.04 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 152.20. Соединения I-52, I-59, I-81, I-108-I-113, I-115, I-125 и I-195 получали с применением указанного анилина.

На Схеме (VIII) показан синтез 4-хлор-3-метокси-5-метиланилина, аналогичный описанному в Journal of Medicinal Chemistry, 44(12), 1866-1882; 2001. Суспензию 4-брон-2-метокси-6-метиланилина (1 г, 4.63 ммоль) в 28% HCl (2 мл) охлаждали на ледяной бане. К указанной суспензии добавляли по каплям при энергичном перемешивании охлажденный раствор нитрита натрия (323 мг, 4.68 ммоль) в воде (1 мл). В отдельной колбе получал раствор хлорида меди (2.29 г, 23.1 ммоль) в концентрированной HCl (2 мл), который также охлаждали на ледяной бане. Смесь анилина быстро выливали в реакционную колбу. Указанную колбу оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли другой 1 мл 28% HCl и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов, контролируя с помощью ЖХМС. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. Неочищенный 5-брон-2-хлор-1-метокси-3-метилбензол очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) с получением 0.9 г (83%) светло-желтого твердого вещества 3. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Катализатор (CyPF-t-Bu) PdCl_2 получали согласно Q. Shen и J.F. Hartwig в J. Am. Chem. Soc. 2006, 128(31), включая дополнительную информацию 10028-29. В виале при продувании аргоном комбинировали 5-брон-2-хлор-1-метокси-3-метилбензол (235 мг, 1.0 ммоль), амид лития (95%, 230 мг, 10 ммоль) и (CyPF-t-Bu) PdCl_2 (7.3 мг, 0.01 ммоль) в 1,2-диметоксистане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь заливали ледяной водой (2 мл), добавляли 1М HCl (1 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Затем ее нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали 3×10 мл дихлорметаном. Органические слои сушили над MgSO_4 и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны). В результате получали 30 мг 4-хлор-3-метокси-5-метиланилина. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.20 (s, 1H), 6.15 (s,

1H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 172 (MH^+). Соединение I-124 получали с применением указанного анилина.

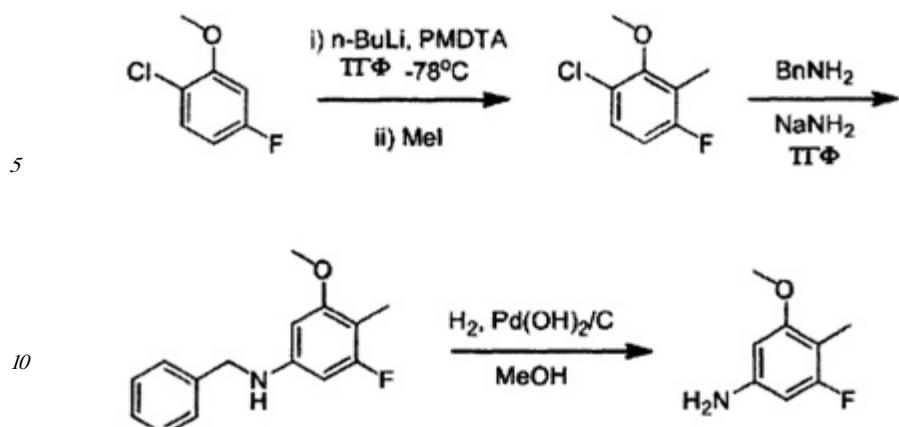
СХЕМА (VIII)



На Схеме (IX) показан синтез 3-фтор-5-метокси-4-метиланилина. В круглодонной колбе получали раствор 1-хлор-4-фтор-2-метоксибензола (500 мг, 3.11 ммоль), растворенного в безводном ТГФ (10 мл). После охлаждения до -78°C добавляли N,N,N',N',N"-пента-метилдиэтилентриамин (PMDTA, 715 мкл, 3.42 ммоль). Через 20 минут добавляли по каплям п-бутиллитий, поддерживая внутреннюю температуру при -78°C . Через 3 часа добавляли иодметан, удаляли охлаждающую баню и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение ночи. ТСХ в смеси 1:1 этилацетат/гексаны показала отсутствие исходного материала. Объем растворителя уменьшали с помощью роторного испарения, затем реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органическую фазу дважды промывали 1N HCl, единожды насыщенным раствором NaHCO_3 , единожды солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. В результате получали 474 мг (87%) 1-хлор-4-фтор-2-метокси-3-метилбензола в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.16 (dd, $J=8.9, 5.9$ Гц, 1H), 6.77 (t, $J=8.7$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

К охлажденному до -78°C раствору 1-хлор-4-фтор-2-метокси-3-метилбензола (470 мг, 2.69 ммоль) в ТГФ (5.5 мл) добавляли амид натрия (95%, 276 мг, 6.72 ммоль). Через 30 минут раствор нагревали до от -20 до -30°C и затем добавляли по каплям бензиламин (441 мкл, 4.05 ммоль) в течение 1 минуты. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и ЖХМС показал отсутствие исходного материала. Реакцию гасили путем охлаждения на ледяной бане, с последующим добавлением по каплям насыщенного NH_4Cl и воды. После перемешивания в течение 1 часа реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали посредством роторного испарения. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) с получением 223 мг (34%) N-бензил-3-фтор-5-метокси-4-метиланилина в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.06-6.00 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 246 (MH^+).

СХЕМА (IX)



К раствору N-бензил-3-фтор-5-метокси-4-метиланилина (223 мг, 0.91 ммоль) в метаноле (25 мл), полученному в колбе шейкера Парра, добавляли гидроксид палладия (20% на углероде). Указанную смесь подвергали воздействию 45 psi газообразного водорода в течение ночи до подтверждения полноты конверсии ЖХМС. Катализатор фильтровали и раствор концентрировали в вакууме с получением 117 мг (83%) 3-фтор-5-метокси-4-метиланилина в виде масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.03 (d, $J=12.0$ Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 156 (MH^+). Compound I-120 получали с применением указанного анилина.

Пример 2: Синтез 2-галоген-пиrimидин-4-аимнов

Синтез 5-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она:

В виалу с 5-аминобензо[d]оксазол-2(3Н)-оном (300.1 мг, 2.0 ммоль) и 2,4-дихлор-5-метилпиrimидином (423.8 мг, 2.6 ммоль) добавляли MeOH (8 мл) и H_2O (2 мл). Мутную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Осадок из реакционной смеси собирали с помощью фильтрации, промывая EtOAc (3 $\text{мл} \times 2$), и дополнительно сушили в вакууме. Получали 5-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он в виде беловатого твердого вещества: 394 мг (71% выход);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.68 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, $J=0.8$, 1H), 6.97 (d, $J=2.0$, 1H), 6.82 (d, $J=8.1$, 1H), 6.74 (dd, $J=2.0, 8.1$, 1H), 2.15 (s, 3H); ЖХМС (M^+) m/z 277.10.

Синтез 5-(2-хлор-5-фторпиrimидин-4-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она:

В виалу с 5-амино-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-оном (298.3 мг, 2.0 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиrimидином (434.1 мг, 2.6 ммоль) добавляли MeOH (8 мл) и H_2O (2 мл). Мутный раствор перемешивали при кт в течение 3 дней. Осадок из реакционной смеси собирали с помощью фильтрации, промывая EtOAc (3 $\text{мл} \times 2$), и дополнительно сушили в вакууме. Получали 5-(2-хлор-5-фторпиrimидин-4-иламино)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он в виде беловатого твердого вещества: 390.3 мг (70% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.69 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.27 (d, $J=3.6$, 1H), 7.35 (d, $J=1.9$, 1H), 7.18 (dd, $J=1.9, 8.3$, 1H), 6.93 (d, $J=8.3$, 1H); ЖХМС (M^+) m/z 279.80.

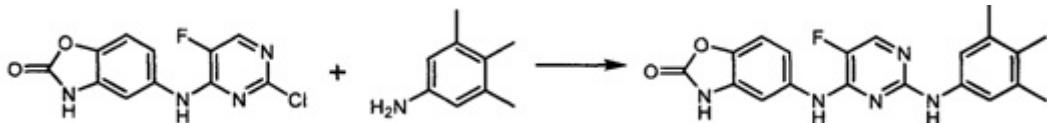
Синтез 6-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она:

В виалу с 6-аминобензо[d]оксазол-2(3Н)-оном (1.0 г, 6.7 ммоль) и 2,4-дихлор-5-метилпиrimидином (1.4 г, 8.7 ммоль) добавляли растворители MeOH (20 мл) и H_2O (5 мл). Мутную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Осадок из реакционной смеси собирали с помощью фильтрации, промывая H_2O (3 $\text{мл} \times 2$) и EtOAc (3 $\text{мл} \times 2$), и дополнительно сушили в вакууме. Получали 6-(2-хлор-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он в виде твердого вещества светло-

коричневого цвета: 1.59 г (86% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$, 1H), 7.06 (d, $J=8.3$, 1H), 2.14 (s, 3H).

Пример 3: Синтез 2,4-пирамидиндиаминов с применением 2-галоген-пирамидин-4-аминов.

5

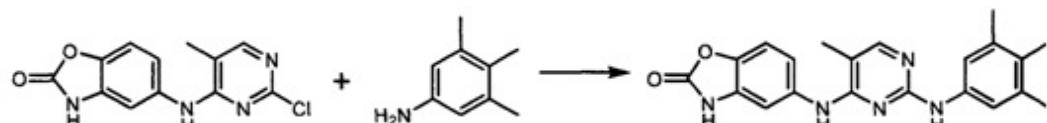


5-фтор-N2-(3,4,5-триметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-
10 пирамидиндиамин

2-хлор-5-фтор-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пирамидинамин (50 мг) и 3,4,5-триметиланилин (50 мг) суспендировали в изопропаноле (1 мл) и ТФУ (5 капель). Раствор нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры. ЖХМС показала полную конверсию продукта.

15 Реакционный раствор разбавляли 2.0 М NH₃ в метаноле (5 мл). Раствор обрабатывали ультразвуком. Осадок отфильтровали и промывали метанолом (10 мл), сушили с получением желаемого продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.98 (br, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (d, $J=3.6$, 1H), 7.42 (d, $J=8.7$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, $J=8.7$, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 181.06; ЖХМС: чистота: 100%; MS (m/e): 380.13 (MH⁺).

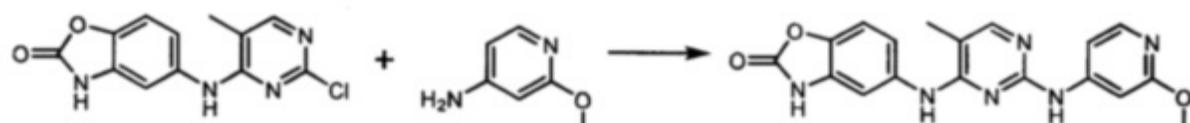
25



N2-(3,4,5-триметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин.

2-хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пирамидинамин (300 мг) и 3,4,5-триметиланилин (300 мг) суспендировали в изопропаноле (3 мл) и ТФУ (10 капель). Раствор нагревали с помощью микроволнового излучения при 160°C в течение 30 минут в герметичной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры. ЖХМС показала полную конверсию продукта. Реакционный раствор разбавляли 2.0 М NH₃ в метаноле (5 мл). Раствор обрабатывали ультразвуком. Осадок отфильтровали и промывали метанолом (10 мл), сушили с получением желаемого продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.39 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, $J=6.3$, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 96.73%; MS (m/e): 376.27 (MH⁺).

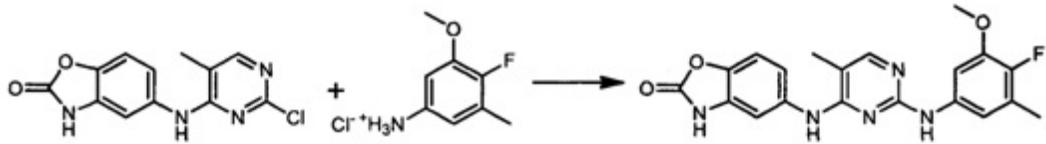
40



N2-(2-метоксикиридин-4-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин.

Хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пирамидинамин (50 мг), 2-метокси-4-аминокипиридин (50 мг), ацетат палладия (30 мг), BINAP (30 мг) и карбонат цезия (30 мг) суспендировали в диоксане (1 мл) и NMP (0.5 мл). Реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 180°C в течение 30 минут в герметичной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционный

раствор разбавляли метанолом (5 мл) и обрабатывали ультразвуком. Указанный раствор фильтровали через целин и промывали метанолом. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью HPLC с получением желаемого продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.65 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.31-7.10 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.39%; MS (m/e): 365.35 (M $^+$).



5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он

В трехгорную круглодонную колбу добавляли 5-(2-хлор-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он (33.2 г, 120 ммоль) и гидрохлорид 4-фтор-3-метокси-

5-метилбензоламина (32.19 г, 168 ммоль), с последующим добавлением изо-PrOH (750 мл) и ТФУ (23.1 мл, 300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота с осторожным кипячением обратным холодильником (примечание: с верхнеприводной мешалкой при внутренней температуре 75-80°C). Через 22 часа по данным ЖХ-МС реакция была завершена на >95% (примечание: когда оставалось ≤3% исходного

материала 2-хлорпирамидина, реакция не дальше шла даже через один или два дня).

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок собирали с помощью фильтрации, промывая изо-PrOH (~50 мл×2). Соединение трифторацетат 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она получали в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (еще немного влажного) и добавляли к водному раствору NaHCO₃ (15.12 г (180 ммоль) NaHCO₃, растворенный в 1 л H₂O). Водную суспензию перемешивали при кт в течение ночи.

Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывая H₂O (~150 мл×3), и дополнительно сушили в высоком вакууме. Свободное основание соединения 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она получали в виде беловатого твердого вещества: 44.51 г (93.8% выход).

Бензолсульфоновую (безилат) соль представленного продукта получали следующим образом: В MeOH (400 мл) суспензию 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она (свободное основание; 39.5 г, 100 ммоль) при перемешивании добавляли бензолсульфоновую кислоту (16.61 г, 105 ммоль) (примечание: реакционную смесь быстро превращали в почти гомогенный светло-коричневый раствор, вскоре после чего появлялись осадки). Мутный раствор перемешивали при 50°C в течение 90 минут, охлаждали до кт, твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывая EtOAc (~150 мл×2), и дополнительно сушили в высоком вакууме. Получали соединение безилат 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она в виде твердого вещества очень светло-коричневого цвета: 52.09 г (94% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.99 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.96 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.91 (br d, $J=5.6$ Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M $^+$) m/z 396.15

Пример 4: Синтез 2,4-пирамидиндиаминов, где пирамидиновое ядро включают посредством кольца А аналогов гуанила.

На Схеме (X) показан синтез N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-

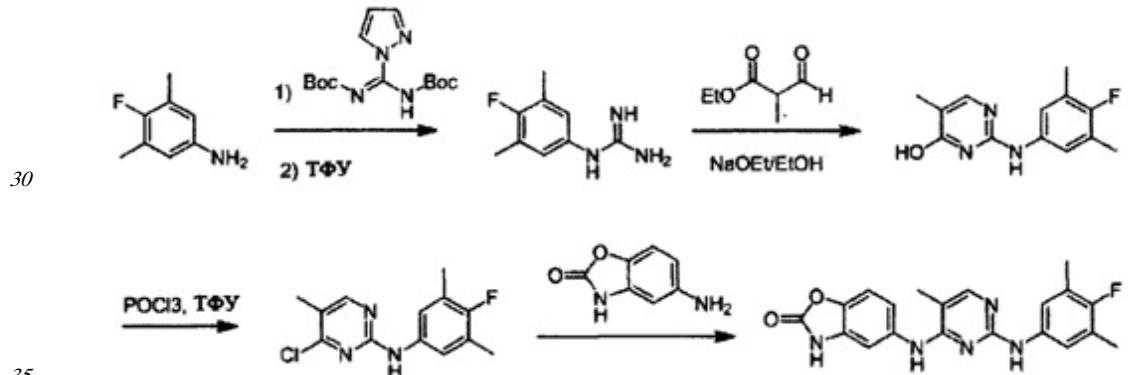
дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамина, начиная с 3,5-диметил-4-фторанилина. Сначала, 3,5-диметил-4-фторанилин (500 мг), N,N-бис-Вос-1-гуанилпирозол (1.7 г, 1.5 экв.) и триэтиламин (0.75 мл, 1.5 экв.) растворяли в безводном ТГФ (10 мл). Реакционный раствор нагревали при 50°C в течение двух дней, затем выпаривали досуха.

Остаток растворяли в дихлорметане (1 мл), затем к раствору добавляли трифтормукусную кислоту (9 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС подтвердила образование гуанидина. Раствор выпаривали и остаток перекристаллизировали из этилацетата и гексанов с получением ТФУ соли 3,5-диметил-4-фторфенилгуанидина в виде бежевого твердого вещества (740 мг, 70%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 6.96 (d, J=6.3, 2H), 2.20 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 139.45.

ТФУ соль 3,5-диметил-4-фторфенилгуанидин (700 мг) и 2-этиловый эфир формилпропионовой кислоты (724 мг) растворяли в безводном этаноле (10 мл). К указанному раствору добавляли этилат натрия (1.18 г). Реакционный раствор нагревали при 70°C в течение двух дней. ЖХМС показала 10% оставшегося исходного материала гуанидина. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол в дихлорметане = 0-30% in 35 минут) с получением N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-4-гидрокси-5-метил-2-пирамидинамина (320 мг, 60%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.76 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, J=6.0, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.79 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 93.45%; MS (m/e): 248.07 (M⁺).

СХЕМА (X)

25



30

N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-4-гидрокси-5-метил-2-пирамидинамин (120 мг) суспендировали в безводном ТГФ (2 мл). Затем к смеси добавляли POCl₃ (0.2 мл).

Раствор нагревали при 60°C в течение одного часа. ЖХМС показала полное превращение 4-гидрокси исходного материала в соответствующий 4-хлор продукт. Реакцию гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гексанах = 0-60% в течение 35 минут) с получением 4-хлор-N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-2-пирамидинамина (100 мг, 77%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.34 (d, J=6.6, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 145.51; ЖХМС: чистота: 97.40%; MS (m/e): 266.06 (M⁺).

4-хлор-N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-2-пирамидинамин (80 мг) и 5-амино-2(3Н)-бензоксазолон (80 мг) растворяли в изопропаноле (1 мл) и трифтормукусной

кислоте (5 капель). Раствор нагревали при 75°C в течение ночи и затем разбавляли 2.0 М аммиаком в метаноле (10 мл). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком и осадок отфильтровали, промывали метанолом, сушили с получением N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-

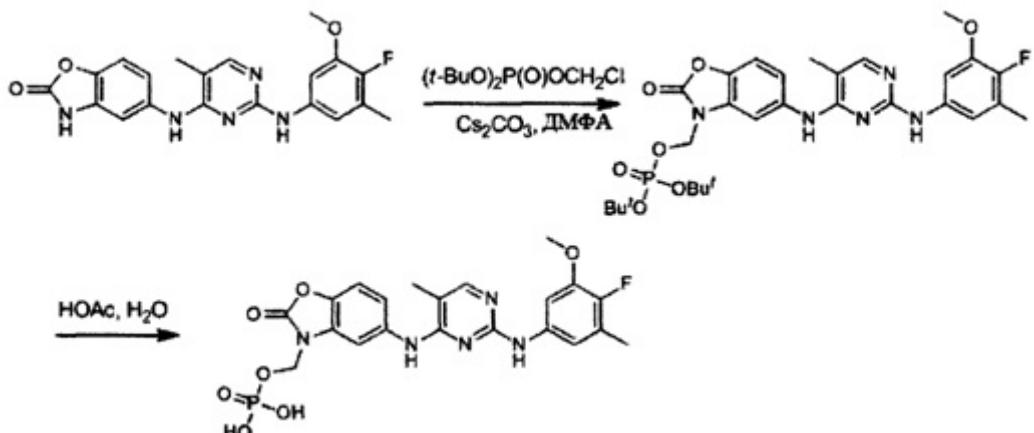
5 пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.59 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, $J=9.0$, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); ^{19}F НМР (282 МГц, ДМСО) δ - 147.88; ЖХМС: чистота: 99.86%; MS (m/e): 380.21 (M $^+$). Свободное основание соединения превращали в бензилатную соль, соединение I-146, и в сульфатную соль, соединение I-151.

10 Пример 5: Синтез типичных соединений пролекарств

Типичные соединения пролекарств, описанных в настоящем документе, синтезировали как показано на Схеме (XI)

схема (XI)

15



20

25

Ссылкой на Схему (XI), ДМФА (300 мл) супензию трифторацетата 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она (полученного как описано в Примере 3) (40.38 г, 79 ммоль) и Cs_2CO_3 (78.3 г, 238

30 ммоль) перемешивали при кт в атмосфере азота, через 2.5 часа добавляли ди-трет-бутилхлорметилфосфат (26.6 г, 103 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Через 49 часов по данным ЖХ-МС реакция была завершена на >90% (примечание: вследствие относительно низкого качества алкилирующего агента в этой партии, добавляли дополнительные ~7 г di-трет-бутилхлорметилфосфата). При

35 перемешивании реакционную смесь выливали в 1.2 л H_2O , образовывался осадок, который был немного комковатый, для обеспечения образования нелипкого твердого вещества добавляли дополнительные 500 мл H_2O . Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и дополнительно сушили в высоком вакууме. Получали соединение ди-трет-бутил-(5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-40 метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилфосфат в виде светло-коричневого твердого вещества и непосредственно использовали его на следующей стадии.

45 К неочищенному ди-трет-бутил-(5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилфосфату добавляли HOAc (280 мл) и H_2O (70 мл), полученный светло-коричневый гомогенный раствор перемешивали при 65°C (примечание: более светлый осадок образовался между 15-45 минутами). Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Через 1 час смесь охлаждали

до кт, осадок собирали с помощью фильтрации, промывая H_2O (~50 мл×2). Получали продукт (5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилдигидрофосфат в виде твердого вещества светло-розовато-бежевого цвета и непосредственно использовали его на следующей стадии.

5 При перемешивании к H_2O (500 мл) суспензии неочищенного (5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилдигидрофосфата при охлаждении с помощью ледяной бани по каплям в течение 15 минут добавляли 1N NaOH (водн., 163 мл, 163 ммоль). Удаляли ледяную баню, добавляли дополнительную воду H_2O до достижения конечного объема ~1 л. Твердое вещество удаляли с помощью фильтрации через фильтровальную бумагу, промывая H_2O . Твердое вещество (~3 г) образовалось в виде смеси 1:1 пролекартса и исходного соединения (I-105), которое было образовано в ходе предыдущей реакции гидролиза). Собирали фильтрат и большую часть H_2O удаляли посредством лиофилизации (~20 мл 10

15 H_2O осталось в виде твердого льда). При перемешивании к твердому веществу добавляли изо- PrOH (800 мл), перемешивание продолжали в течение 1 часа до равномерного распределения твердого вещества в растворе. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали изо- PrOH (~100 мл×3) и дополнительно сушили в высоком вакууме. Получали соединение (5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-20 метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилфосфат динатрия в виде твердого вещества светло-бежевого цвета: 38.87 г (89% выход за 3 стадии, начиная с ТФУ соли, описанной выше); ^1H ЯМР ($300 \text{ МГц}, \text{D}_2\text{O}$) δ 7.63 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 5.41 (d, $J=6.1 \text{ Гц}$, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.01 (br s, 3H), 1.99 (br s, 3H); LRMS (M-) m/z 504.12.

25

Пример 5: Типичные синтезированные соединения

Следующие соединения были получены аналогичным образом, как и в примерах выше, или согласно способам, описанным в настоящем документе или известным специалистам в данной области техники. Данные анализа и/или типичные

30 экспериментальные процедуры получения выбранных соединений приведены после их названия, ниже.

I-1: формиатная соль 5-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пирамидин-2-иламино)-2-метилбензонитрила

I-2: трифторацетатная соль 4-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)

35 пирамидин-2-иламино)бензамида

I-3: трифторацетатная соль 3-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пирамидин-2-иламино)бензамида

I-4: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

40 I-5: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3,4-диметилфениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-6: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3,4,5-триметилфениламино)пирамидин-4-

45 Иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-7: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-8: формиатная соль 5-(5-хлор-2-(3-хлор-5-фторфениламино)пирамидин-4-иламино)

бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-9: 5-(5-хлор-2-(4-метил-3-(трифторметил)фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он

I-10: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-11: трифторацетатная соль 4-(5-хлор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-

⁵ иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида

I-12: 5-(5-хлор-2-(3-метокси-5-(трифторметил)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он

I-13: трифторацетатная соль 5-(2-(3,5-дифторфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

¹⁰ I-14: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3,5-дифторфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-15: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-16: формиатная соль 5-(5-бром-2-(3,4,5-триметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-17: 5-[2-(3-диметиламино-4-метилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3Н-

бензоксазол-2-он ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.57 (s, 1H), 8.32 (d, J=13.0, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.3, 16.0, 3H), 7.10 (d, J=8.7, 1H), 6.92 (t, J=8.3, 1H), 6.78 (t, J=8.0, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 391 (M+H).

²⁰ I-18: трифторацетатная соль 5-[5-этинил-2-(3,4,5-триметилфениламино)-пиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она MS (ES) 386 (M+H).

I-19: 5-[2-(2-фтор-3-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3Н-

бензоксазол-2-он ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26-7.06 (m, 4H), 6.99 (d, J=5.6, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 382 (M+H).

I-20: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-21: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-

³⁰ 4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-22: трифторацетатная соль 5-(5-бром-2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-23: 5-(2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-4-ил амино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он

³⁵ I-24: трифторацетатная соль 5-[2-(3-диметиламинофениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.82 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.03 (t, J=8.1, 1H), 6.73 (d, J=8.1, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (d, J=8.2, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); ppm; MS (ES) 377 (M+H).

I-25: 5-[2-(4-диметиламинофениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3Н-

⁴⁰ бензоксазол-2-он ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.63 (s br, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.9, 2H), 7.34 (d, J=7.9, 2H), 7.18 (d, J=9.0, 1H), 6.57 (d, J=9.0, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 377 (M+H).

I-26: 5-[5-метил-2-(метилфениламино)-пиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он

⁴⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 5H), 7.13 (t, J=7.1, 1H), 6.96 (d, J=8.7, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm; MS (ES) 348 (M+H).

I-27: 5-[2-(4-бром-2-фтор-3-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66

(t, J=8.5, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.3, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.06 (s, 2H) ppm; MS (ES) 460/462 (M+H).

I-28: 5-[2-(4-бром-2-фторфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, J=10.3, 1H), 7.51 (t, J=8.6, 1H), 7.38-7.02 (m, 4H), 2.12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 430/432 (M+H).

I-29: трифторацетатная соль 5-[2-(2-фтор-3-метокси-4-метилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.79 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.12 (d, J=7.9, 1H), 6.92 (d, J=8.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 396 (M+H).

I-30: {4-[5-метил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пирамидин-2-иламино]-фенил}-ацетальдегид ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (q, J=8.9, 3H), 7.28 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 2H), 2.10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M+H).

I-31: 5-[2-(3-этинилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J=14.0, 1H), 7.68 (d, J=9.3, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.6, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.5, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 358 (M+H).

I-32: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3-метокси-4-метилфениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-33: 5-(5-хлор-2-(3-(диметиламино)-4-метилфениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он

I-34: 5-[2-(3-амино-4-метоксифениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.6, 1H), 7.03 (d, J=2.2, 1H), 6.98 (d, J=8.4, 1H), 6.71 (dd, J=2.3, 8.6, 1H), 6.57 (d, J=8.7, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 379 (M+H).

I-35: трифторацетатная соль 5-[5-метил-2-(3,5-диметил-4-d₃-метилфениламино)-пирамидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.84 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.3, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (s, 6H) ppm; MS (ES) 379 (M+H).

I-36: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-37: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-38: трифторацетатная соль 5-(2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-39: трифторацетатная соль 4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-2-

фениламинопиримидин-5-карбоновой кислоты метилового эфира ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.71 (s, 1H), 9.97 (d, J=30.6, 2H), 8.70 (d, J=3.4, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.43-7.08 (m, J=20.8, 5H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (s, J=3.4, 3H), 3.40 (s, 2H) ppm; MS (ES) 378 (M+H).

I-40: трифторацетатная соль метилового эфира 4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-2-(3,4,5-триметилфениламино)-пирамидин-5-карбоновой кислоты ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.22 (d, J=4.8, 1H), 7.49-7.19 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 420 (M+H).

I-41: трифторацетатная соль 5-(5-нитро-2-(фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-она

I-42: трифторацетатная соль 5-(5-нитро-2-(3,4,5-триметилфениламино)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-43: трифторацетатная соль 5-(2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-5-

⁵ нитропиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-44: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-4-метилфениламино)-5-нитропиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-45: трифторацетатная соль 5-(2-(3-(диметиламино)-4-метилфениламино)-5-нитропиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

¹⁰ I-46: 5-(5-метил-2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он

I-47: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-5-(трифторметил)фениламино)-5-нитропиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

¹⁵ I-48: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиридин-5-карбоновой кислоты MS (ES) 444 (M+H).

²⁰ I-49: трифторацетатная соль 4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-2-(3,4,5-триметилфениламино)-пиридин-5-карбоновой кислоты: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.68 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.71-7.49 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 2H), 3.42 (s, 12H), 2.48 (s, 5H), 2.02 (s, 3H) ppm; MS (ES) 406 (M+H).

²⁵ I-50: 5-[2-(2-фтор-3,4-диметоксифениламино)-5-метилпиридин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.17 (d, J=5.3, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.4, 1H), 6.74 (d, J=9.2, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 412 (M+H).

I-51: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3,4-диметоксифениламино)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-52: 5-(5-хлор-2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он

³⁰ I-53: 5-{2-[2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4-метилфениламино]-5-метилпиридин-4-иламино}-3Н-бензоксазол-2-он ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 3H), 7.09 (d, J=8.6, 1H), 6.80 (d, J=8.5, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).

³⁵ I-54: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(4-карбамоилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиридин-5-карбоновой кислоты ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.86-8.62 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm; MS (ES) 421 (M+H).

⁴⁰ I-55: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(3-метокси-5-трифторметилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиридин-5-карбоновой кислоты ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.62 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.4, 2H), 7.20-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 473 (M+H).

⁴⁵ I-56: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(3-метокси-4-метилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиридин-5-карбоновой кислоты MS (ES) 422 (M+H).

I-57: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(3-диметиламино-4-метилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиридин-5-

карбоновой кислоты ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.78 (s, 1H), 10.25-9.90 (m, 2H), 8.79-8.64 (m, 1H), 7.81-7.44 (m, 2H), 7.44-7.20 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.30 (s, 3H) ppm; MS (ES) 435 (M+H).

⁵ I-58: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиrimидин-5-карбоновой кислоты ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.98-9.66 (m, 1H), 8.68 (d, $J=2.8$, 1H), 7.44-7.01 (m, $J=37.0$, 5H), 3.81 (d, $J=2.7$, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).

¹⁰ I-59: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиrimидин-5-карбоновой кислоты ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.68 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.89-9.68 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.44-7.17 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.06-6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436 (M+H).

¹⁵ I-60: трифторацетатная соль 4-(5-нитро-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида

I-61: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

²⁰ I-62: 5-(2-(2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он

I-63: 5-[5-гидроксиметил-2-(3,4,5- trimetilфениламино)-пиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75-11.40 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.3$, 15.4, 3H), 5.12 (t, $J=5.6$, 1H), 4.43 (d, $J=5.3$, 2H), 2.48 (d, $J=1.7$, 6H), 2.01 (s, 3H) ppm; MS (ES) 392 (M+H).

²⁵ I-64: трифторацетатная соль 2,6-диметил-4-[5-метил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиrimидин-2-иламино]-бензонитрила ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75 (s, 1H), 10.47-9.99 (m, 1H), 9.55-9.23 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29-7.07 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 387 (M+H).

³⁰ I-65: трифторацетатная соль 5-[5-метил-2-(3-ванилфениламино)-пиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.76 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.04 (m, 5H), 6.37 (dd, $J=10.9$, 17.6, 1H), 5.50 (d, $J=17.7$, 1H), 5.09 (d, $J=10.9$, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 360 (M+H).

³⁵ I-66: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-67: 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3-метокси-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он

⁴⁰ I-68: трифторацетатная соль 5-[2-(4-этил-2-фтор-3-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.73 (s, 1H), 10.11-9.84 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.94-7.79 (m, 1H), 7.34-7.05 (m, 3H), 6.92 (d, $J=8.6$, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (dd, $J=6.6$, 14.2, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.10 (t, $J=7.5$, 2H) ppm; MS (ES) 410 (M+H).

I-69: трифторацетатная соль 4-(5-хлор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2,6-диметилбензонитрила]

⁴⁵ I-70: 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2,6-диметилбензонитрил

I-71: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(4-этил-2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

- I-72: трифторацетатная соль 2-фтор-3-(5-метил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензонитрил
- I-73: трифторацетатная соль 3-(5-хлор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2-фторбензонитрила
- ⁵ I-74: трифторацетатная соль метил-2-(4-фтор-3,5-диметилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-5-карбоксилата
- I-75: трифторацетатная соль 5-(2-(2-фтор-4-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- ¹⁰ I-76: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-4-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-77: трифторацетатная соль 5-(2-(2-фтор-3,4-бис(2-метоксиэтокси)фениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-78: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3,4-бис(2-метоксиэтокси)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- ¹⁵ I-79: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3,5-диметилфениламино)-5-(гидроксиметил)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-80: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-(гидроксиметил)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-81: трифторацетатная соль 5-(5-(гидроксиметил)-2-(3-метокси-4,5-
- ²⁰ диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-82: трифторацетатная соль 5-(2-(3-(диметиламино)-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-83: трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3-(диметиламино)-4,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- ²⁵ I-84: формиатная соль 5-(2-(3-(диэтиламино)-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-85: формиатная соль 5-(2-(3-(этиламино)-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-86: формиатная соль 5-(5-хлор-2-(3-(диэтиламино)-4,5-диметилфениламино)пиrimидин-
- ³⁰ 4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-87: формиатная соль 5-(5-хлор-2-(3-(этиламино)-4,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она
- I-88: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он $C_{28}H_{25}N_5O_4$. MS (ESI) m/z 496.27 ($M+1$)⁺.
- ³⁵ I-89: ди-трифторацетатная соль 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((диметиламино)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она $C_{24}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 433.19 ($M+1$)⁺.
- I-90: ди-трифторацетатная соль 7-((диэтиламино)метил)-5-(2-(3,4,5-
- ⁴⁰ триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она $C_{26}H_{32}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 461.24 ($M+1$)⁺.
- I-91: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он $C_{26}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 459.23 ($M+1$)⁺.
- ⁴⁵ I-92: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((пиперидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он $C_{27}H_{32}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 473.22 ($M+1$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.70 (s, 1H, NH), 8.41 (s, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH),

7.21 (s, 3H, ArH), 3.32 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 9H, 3CH₃), 1.53 (m, 4H, 3CH₂).

I-93: 5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-7-((4- метилпиперазин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он C₂₇H₃₃N₇O₂. MS (ESI) m/z 488.25 (M+1)⁺.

⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.67 (s, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.43 (m, 8H, 4CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 9H, 3CH₃).

I-94: трет-бутил-4-((5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат C₃₁H₃₉N₇O₄.

¹⁰ MS (ESI) m/z 574.36 (M+1)⁺.

I-95: дифторацетатная соль 5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-7-((пиперазин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она C₂₆H₃₁N₇O₂. MS (ESI) ¹⁵ m/z 474.45 (M+1)⁺.

I-96: 5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)-7-((E)-3-хлорпроп-1-енил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он C₂₄H₂₄ClN₅O₂. MS (ESI) m/z 450.17 (M+1)⁺.

I-97: ди-трифторацетатная соль 5-(5-((диэтиламино)метил)-2-(3,4,5- trimетилфениламино)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она C₂₅H₃₀N₆O₂.

²⁰ MS (ESI) m/z 447.41 (M+1)⁺.

I-98: 5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-((пирролидин-1-ил)метил)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он C₂₅H₂₈N₆O₂. MS (ESI) m/z 445.42 (M+1)⁺. ²⁵ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.88 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.30 (m, 3H, ArH), 7.16 (m, 2H, ArH), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.77 (m, 4H, 2CH₂).

I-99: 5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-((пиперидин-1-ил)метил)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он C₂₆H₃₀N₆O₂. MS (ESI) m/z 459.44 (M+1)⁺. ³⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.93 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, NH), 7.30-7.20 (m, 6H, ArH), 3.32 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.57 (m, 4H, 2CH₂), 1.46 (m, 4H, 2CH₂).

I-100: 5-(2-(3,4,5- trimетилфениламино)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он C₂₆H₃₁N₇O₂. MS (ESI) m/z 474.48 (M+1)⁺.

I-101: 5-(2-(3,4-диэтокси-2-фторфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он C₂₂H₂₂FN₅O₄. MS (ESI) m/z 440.23 (M+1)⁺. ⁴⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.54 (s, 1H, NH), 7.85 (m, br, 2H, 2NH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.32 (m, 1H, ArH), 7.21 (m, 2H, ArH), 7.09 (d, J=10.0, 1H, ArH), 6.74 (d, J=10.0, 1H, ArH), 4.03 (q, J=6.7, 2H, CH₂), 3.94 (q, J=6.7, 2H, CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.32 (t, J=6.7, 3H, CH₃), 1.19 (t, J=6.7, 3H, CH₃).

I-102: 5-(2-(2-фтор-3,4-d₆-диметоксифениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он

⁴⁵ I-103: ди-трифторацетатная соль 5-(2-(3-этокси-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-104: ди-трифторацетатная соль 5-(5-хлор-2-(3-этокси-4,5-диметилфениламино)пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-105: 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он

I-106: соль метансульфокислоты и 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

⁵ метилпиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.03 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 6.97 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 6.92 (br d, J=3.9 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.14.

I-107: соль бензолсульфокислоты и 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

¹⁰ метилпиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.99 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.96 (br d, J=7.4 Гц, 1H), 6.91 (br d, J=5.6 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.15.

I-108: соль бензолсульфокислоты и 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-

¹⁵ метилпиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.91 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (br d, J=3.3, 1H), 7.63 (br d, J=1.5, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.29-7.28 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 392.26.

I-109: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-

²⁰ метилпиридин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.06 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 410.09.

I-110: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)

²⁵ пиридин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-111: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-

метилпиридин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-он ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.15 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J=12.4 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414.05.

I-112: трифторацетатная соль 7-фтор-5-(5-фтор-2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)

пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.20 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.78 (d, J=13.0 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 414.05.

I-113: 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиридин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 392.09.

⁴⁰ I-114: сернокислая соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

метилпиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.73 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.08 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.05 (br d, J=6.0 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.06.

I-115: (5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиридин-4-иламино)-2-

⁴⁵ оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилfosфат динатрия ¹Н ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.8, 1.8 Гц, 1H), 7.17 (d, J=1.8 Гц, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.34 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.95 (br s, 6H), 1.93 (s, 3H); LRMS (M-) m/z

500.22.

I-116: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-гидрокси-5-метилфениламино)-5-
⁵ метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ
 11.80 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.35 (d, J=8.8
 Гц, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.84 (d, J=2.9 Гц, 1H), 6.75 (d, J=7.4 Гц, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s,
 3H); LRMS (M+) m/z 382.27.

I-117: трифторацетатная соль 5-(2-(3-гидрокси-4,5-диметилфениламино)-5-
¹⁰ метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ
 11.81 (s, 1H), 10.21-10.08 (m, 1H), 9.77 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H),
 6.85 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 378.06.

I-118: кальциевая соль (5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-
 метилпиrimидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метилдигидрофосфата

I-119: 5-(5-фтор-2-(2-фтор-5-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]
¹⁵ оксазол-2(3H)-он

I-120: трифторацетатная соль 5-(2-(3-фтор-5-метокси-4-метилфениламино)-5-
 метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ
 11.72 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.20, (s, 1H), 7.19
 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.03 (d, J=12.0 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (s, 3H);
²⁰ ЖХМС (m/z): 396 (MH⁺).

I-121: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(3-фтор-5-метокси-4-метилфениламино)
 пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-122: трифторацетатная соль 5-(2-(2-фтор-5-метокси-4-метилфениламино)-5-
²⁵ метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ
 11.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 4H), 6.98 (d, J=6.7 Гц, 1H),
 3.49 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 396 (MH⁺).

I-123: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(2-фтор-5-метокси-4-метилфениламино)
 пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

I-124: трифторацетатная соль 5-(2-(4-хлор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-
 метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ
 11.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s,
 1H), 3.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 412 (MH⁺).

I-125: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-
³⁵ метилпиrimидин-4-иламино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц,
 ДМСО) δ 10.10 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.24
 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s,
 6H); ЖХМС (m/z): 406 (MH⁺).

I-126: трифторацетатная соль 5-(2-(3,4,5- trimetilfениламино)-5-метилпиrimидин-
⁴⁰ 4-иламино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.79 (s, 1H),
 9.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.98 (s,
 2H), 3.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); ЖХМС (m/z): 390 (MH⁺).

I-127: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-
 метилпиrimидин-4-иламино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц,
⁴⁵ ДМСО) δ 10.14 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.24
 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.93 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.85 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.14

(s, 3H), 1.99 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 410 (M⁺).

I-128: этил-4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпиримидин-2-иламино)-2-метокси-6-метилбензоат ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.19 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.1 Гц, 3H); ЖХМС (m/z): 450 (M⁺).

I-129: трифторацетатная соль 4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпиримидин-2-иламино)-2-метокси-6-метилбензилового спирта ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.79 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 408 (M⁺).

I-130: аргининовая соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамина ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.10 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (br, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 5.41 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 2H); ЖХМС: чистота: 91.62%; MS (m/e): 486.33 (M⁺).

I-131: соль бензолсульфокислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамина ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.76 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, J=3.3 Гц, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.20 (d, J=6.6 Гц, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 9H); ЖХМС: чистота: 95.77%; MS (m/e): 376.39 (M⁺).

I-132: Трис соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамина ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.43 (br, 1H), 9.14 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.42 (d, J=7.8 Гц, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.81%; MS (m/e): 486.30 (M⁺).

I-133: N4-{3-[2-(N,N-диметиламино)этокси]фосфинилоксиметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил}-5-метил-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.90 (br, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.29 (d, J=6.3 Гц, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.51 (d, J=9.0 Гц, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.97%; MS (m/e): 557.40 (M⁺).

I-134: N4-{3-бис[2-(N,N-диметиламино)этокси]фосфинилоксиметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил}-5-метил-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.20 (br, 1H), 8.86 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.51 (d, J=9.3 Гц, 2H), 4.08 (br, 2H), 3.52 (br, 4H), 3.01 (s, 8H), 2.14 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 98.27%; MS (m/e): 628.63 (M⁺).

I-135: соль памоевой кислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамина ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.64 (s, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 7.14 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 95.55%; MS (m/e): 376.37 (M⁺).

I-136: дикалиевая соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиримидиндиамина ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.18 (br, 4H), 5.39 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 99.19%; MS (m/e): 486.38 (M⁺).

I-137: соль метансульфокислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); ЖХМС: чистота: 99.23%; MS (m/e): 376.24 (MH $+$).

I-138: N2-(3,5-диметил-4-метоксикарбонил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.67 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); ЖХМС: чистота: 99.74%; MS (m/e): 420.27 (MH $+$).

I-139: N2-этил-N2-(3,4,5-триметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.71 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.06 (t, $J=6.6$ Гц, 3H); ЖХМС: чистота: 93.99%; MS (m/e): 404.33 (MH $+$).

I-140: N2-(4-карбокси-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин N2-(4-трет-бутоксикарбонил-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин (500 мг) суспендировали в метаноле (5 мл). Добавляли 4.0 M HCl в диоксане (1.0 мл).

20 Раствор нагревали при 40°C в течение 2 часов и 50°C в течение 6 часов. Указанный раствор выпаривали и разбавляли водой (10 мл). К раствору добавляли NaHCO₃ до pH 3. Осадок отфильтровали и промывали водой, сушили с получением желаемой кислоты (440 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 6H); ЖХМС: чистота: 99.92%; MS (m/e): 406.32 (MH $+$).

I-141: N2-(4-бензилоксикарбонил-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.73 (s, 1H), 9.86 (br, 1H), 9.50 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); ЖХМС: чистота: 100%; MS (m/e): 496.33 (MH $+$).

I-142: N2-(3,5-диметил-4-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин К N2-(4-карбокси-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамину (440 мг) добавляли BH₃ (1.0 M в ТГФ, 4 мл). Смесь перемешивали при 0°C до кт в течение ночи, затем

35 гасили метанолом (10 мл) и добавляли 4.0 M HCl в диоксане до pH 7. Реакционный раствор выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол в дихлорметане = 0-30% в течение 30 минут) с получением желаемого бензилового спирта.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.06 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 88.12%; MS (m/e): 392.20 (MH $+$).

I-143: N2-(3,5-диметил-4-метоксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин N2-(3,5-диметил-4-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин растворяли в метаноле и обрабатывали 1.0 M HCl в диоксане (0.1 мл). Раствор выпаривали и

45 очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол в дихлорметане = 0-30% в течение 30 минут) с получением бензилметилового эфира. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (s, 9H); ЖХМС: чистота: 85.20%; MS (m/e): 406.25 (MH $+$).

I-144: N2-(3,4-диметил-5-метоксикарбонил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин 2,3-диметилбензойную кислоту (1 г) и K₂CO₃ (1.1 г, 1.2 экв.) супендировали в ДМФА (10 мл). К реакционной смеси добавляли иодметан (0.5 мл, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи, 5 затем разбавляли водой (80 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл) и выпаривали с получением указанного метилового эфира. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7.49 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.15 (t, 7.8 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

10 Метил-2,3-диметилбензоат растворяли в концентрировали сульфоновой кислоте (10 мл). К раствору добавляли KNO₃ (808 мг, 1.2 экв.) при t 0°C, затем медленно нагревали до кт в течение ночи. Реакцию гасили водой (80 мл), экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Органические слои выпаривали с получением смеси нитрованного эфира кислоты (1:1). Смесь повторно растворяли в ДМФА (10 мл). К раствору добавляли K₂CO₃ (1.1 15 г) и иодметан (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение трех дней, затем разбавляли водой (80 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл) и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гексанах = 0-30% в течение 45 минут) с получением желаемого сложного эфира 20 нитробензойной кислоты. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

25 Метил-2,3-диметил-5-нитробензоат растворяли в метаноле и загружали с 10% Pd-C. Смесь подвергали взаимодействию в водороде при 40 psi в течение одного часа.

Катализатор отфильтровали на целите, промывали метанолом и выпаривали с 30 получением анилина (500 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 6.74 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.55 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

2-хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пиrimидинамин (500 35 мг) и метил-5-амино-2,3-диметилбензоат (500 мг) супендировали в изопропаноле (5 мл) и ТФУ (20 капель). Раствор нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры. ЖХМС показала полную 40 конверсию продукта. Реакционный раствор разбавляли 2.0 M NH₃ в метаноле (10 мл).

Раствор обрабатывали ультразвуком. Осадок отфильтровали и промывали метанолом (50 мл) до момента, когда раствор фильтрата становился бесцветным, сушили с 45 получением желаемого продукта (630 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.55 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.93%; MS (m/e): 420.38 (M⁺).

I-145: N2-(3-карбокси-4,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин N2-(3,4-диметил-5-метоксикарбонил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин (500 мг) супендировали в ТГФ (6 мл). К реакционной смеси, добавляли водный раствор 1.0 M KOH (6 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение двух часов, затем разбавляли метанолом (10 мл) и нейтрализовали водным раствором 1N HCl до pH примерно 6. Реакционную смесь выпаривали и затем разбавляли водой (20 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали водой, сушили с получением желаемой кислоты (420 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.58 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.7 Гц, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 96.84%; MS (m/e): 406.23

(MH⁺).

I-146: соль бензолсульфокислоты и N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамина ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (dd, J=2.4, 7.2 Гц, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.19 (d, J=6.0 Гц, 2H), 7.04 (d, J=6.3 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 6H); ЖХМС: чистота: 97.04%; MS (m/e): 380.24 (MH⁺).

I-147: N2-(3,4-диметил-5-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин N2-(3-карбокси-4,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин (270 мг) ¹⁰ суспендировали в безводном ТГФ (2 мл), затем к реакционной смеси добавляли BH3 (1.0 М в ТГФ, 2 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 3 дней, затем гасили метанолом (10 мл) и HCl в диоксане (1.0 М, 3 капель). Реакционный раствор выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол в дихлорметане = 0-30% в течение 30 минут) с получением желаемого бензилового спирта (150 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.32 (d, J=5.4 Гц, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 88.60%; MS (m/e): 392.24 (MH⁺).

I-148: N2-(4-н-бутил-3-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.72 (s, 1H), 9.52 (br, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24-7.04 (m, 6H), 2.27 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 0.80 (m, 3H); ЖХМС: чистота: 81.74%; MS (m/e): 390.19 (MH⁺).

I-149: N2-(4-бром-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.07 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.80%; MS (m/e): 442.13 (MH⁺).

I-150: N2-(4-трет-бутилкарбонил-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин 3,5-диметиланилин (3 г) растворяли в дихлорметане (50 мл). К реакционному раствору добавляли трифтормуксусный ангидрид (4.8 мл, 1.4 экв.) на водяной бане. Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 минут, медленно на водяной бане добавляли бром (1.27 мл, 1экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение трех часов, и затем гасили 10% Na₂S₂O₃ (100 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические слои сушили над MgSO₄. Затем обрабатывали их активированным углем, фильтровали и выпаривали. Остаток кристаллизировали из дихлорметана и гексанов с получением N1-(4-бром-3,5-диметилфенил)-2,2,2-трифторацетамида (6.2 г, 84% за две стадии). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.23 (br, 1H), 7.46 (s, 2H), 2.34 (s, 6H).

N1-(4-бром-3,5-диметилфенил)-2,2,2-трифторацетамид (3 г) растворяли в ТГФ (50 мл). При -78°C к раствору добавляли MeLi в эфире (1.6 М, 8.9 мл, 1.4 экв.) и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли s-BuLi в циклогексанах (1.4 М, 10 мл, 1.4 экв.) и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли Вос ангидрид (4 г, 1.8 экв.) при -78°C. Реакционный раствор оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение 3.5 часов. Реакцию гасили водой (100 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гексанах = 0-50% в течение 45 минут) с получением желаемого трет-бутилового сложного эфира. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.22 (s,

1H), 7.35 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 89.51.

N1-[4-(трет-бутокси)карбонил-3,5-диметилфенил]-2,2,2-трифторацетамид растворяли в метаноле (50 мл) и водном растворе NaOH (1.0 N, 50 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение одного часа и при кт в течение ночи. Раствор экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), выпаривали, очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc в гексанах = 0-50% в течение 45 минут) с получением желаемого анилина. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 6.17 (s, 2H), 5.22 (br, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

2-хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пирамидинамин (500 мг) и трет-бутил-4-амино-2,6-диметилбензоат (500 мг) суспендировали в изопропаноле (5 мл) и ТФУ (15 капель). Раствор нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры. ЖХМС показала полную конверсию продукта. Реакционный раствор разбавляли 2.0 M NH₃ в метаноле (20 мл). Раствор обрабатывали ультразвуком. Осадок отфильтровали и промывали метанолом (50 мл) до момента, когда раствор фильтрата становился бесцветным, сушили с получением желаемого продукта (560 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.58 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.24 (d, J=5.1 Гц, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.49 (s, 9H); ЖХМС: чистота: 91.21%; MS (m/e): 462.28 (MH⁺).

I-151: соль серной кислоты и N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамина ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.68 (s, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.3 Гц, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); ЖХМС: чистота: 98.02%; MS (m/e): 380.26 (MH⁺).

I-152: N2-(3-карбокси-4-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.66 (s, 1H), 9.92 (br, 1H), 9.50 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 99.90%; MS (m/e): 392.28 (MH⁺).

I-153: N2-(4-фтор-3-метоксикарбонил-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J=6.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 140.96; ЖХМС: чистота: 97.45%; MS (m/e): 424.28 (MH⁺).

I-154: N2-(4-фтор-3-гидроксиметил-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.76 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J=6.3 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 144.80; ЖХМС: чистота: 90.56%; MS (m/e): 396.31 (MH⁺).

I-155: N2-(3-карбокси-4-фтор-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.60 (s, 1H), 9.46 (br, 1H), 8.84 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.28 (d, J=9.6 Гц, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 94.88%; MS (m/e): 410.21 (MH⁺).

I-156: соль хлороводородной кислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5- trimetil)фенил-2,4-пирамидиндиамина ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.76 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); ЖХМС: чистота: 98.50%; MS (m/e): 376.19 (MH⁺).

I-157: формиатная соль 5-(2-(4-ацетилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

I-158: формиатная соль 5-(2-(4-(1-(циклогропиламино)этил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она

⁵ I-159: формиатная соль N-цикlobутил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида

I-160: формиатная соль 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-N-пропилбензамида

¹⁰ I-161: формиатная соль N-циклогропил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида

I-162: формиатная соль N-этил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида

I-163: формиатная соль 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-N-изопропилбензамида

¹⁵ I-164: формиатная соль N-цикlobутил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2-метоксибензамида

I-165: формиатная соль N-циклогропил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2-(трифторметил)бензамида

²⁰ I-166: формиатная соль 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-N-фенил-2-(трифторметил)бензамида

I-167: трифторацетатная соль 5-(2-(4-метил-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 8.00 (dd, J=8.3, 2.4 Гц, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 1.8 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.58 (s, 3H);; LRMS (M+) m/z 429.97.

I-168: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.63 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.7 Гц, 1H), 3.32 (s, 3H);; LRMS (M+) m/z 433.94.

³⁰ I-169: ди-трифторацетатная соль 5-(2-(3-фтор-5-морфолинофениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.64 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.17 (d, J=4.2 Гц, 1H), 7.41 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.14 (d, J=11.6 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (d, J=12.4 Гц, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 441.03.

³⁵ I-170: ди-трифторацетатная соль 5-(2-(3-фтор-5-(4-метилпiperазин-1-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, J=3.7 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, J=1.7 Гц, 1H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430.99.

⁴⁰ I-171: трифторацетатная соль 3-(5-фтор-4-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензолсульфонамида ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, J=3.7 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, J=1.7 Гц, 1H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430.99.

⁴⁵ I-172: трифторацетатная соль 5-(2-(3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.57 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (br d,

J=7.2 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 429.94.

I-173: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-

⁵ фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.56 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (d, J=3.8 Гц, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.38 (t, J=9.7 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 447.95.

I-174: трифторацетатная соль 3-(5-фтор-4-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-

¹⁰ 5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензолсульфонамида ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.97 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.23 (d, J=3.6 Гц, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.02 (ddd, J=7.7, 3.0, 3.0 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=13.1, 1.8 Гц, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.40 (ddd, J=7.6, 3.0, 3.0 Гц, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H); LRMS (M+) m/z 434.89.

I-175: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(3-d₃-метокси-5-метилфениламино)

¹⁵ пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.67 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.17 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 385.07.

I-176: трифторацетатная соль 5-(2-(3-(трифторметил)-5-метоксифениламино)-5-

²⁰ фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.55 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.19 (d, J=3.8 Гц, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 450.06.

I-177: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-

²⁵ 4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.08.

I-178: трифторацетатная соль 5-(2-(4-метокси-3-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-

³⁰ 4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.64 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.08.

I-179: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-

³⁵ 4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.00 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.71 (d, J=13.0 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400.07.

I-180: трифторацетатная соль 5-(2-(4-метокси-3-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-

⁴⁰ 4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.99 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.17 (br d, J=4.1 Гц, 1H), 7.77 (d, J=13.0 Гц, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.88 (d, J=9.2 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400.08.

I-181: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=8.6, 1.9 Гц, 1H), ⁴⁵ 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400.01.

I-182: трифторацетатная соль 5-(2-(3,4-диметокси-5-метилфениламино)-5-

фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ

11.68 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.16 (br d, J=4.1 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 1.9 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 412.04.

I-183: трифторацетатная соль 5-(2-(3,4-диметокси-5-метилфениламино)-5-

⁵ фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 426.08.

I-184: трифторацетатная соль 5-(2-(3,4-диметокси-5-метилфениламино)-5-

¹⁰ фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.99 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (br d, J=3.8 Гц, 1H), 7.80 (d, J=12.9 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430.04.

I-185: трифторацетатная соль 5-(2-(3-хлор-4,5-диметоксифениламино)-5-

фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.66 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.18 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=8.3, 1.2 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.21 (d, J=1.9 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 432.17.

²⁰ I-186: ди-трифторацетатная соль 5-(2-(4-(2-морфолиноэтокси)-3,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 1.6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.07-3.57 (m, 10H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 495.11.

²⁵ I-187: трифторацетатная соль 5-(2-(3,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.00 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.75 (d, J=12.7 Гц, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.20 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 384.03.

³⁰ I-188: трифторацетатная соль 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.99 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.76 (d, J=13.2 Гц, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.09 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 398.06.

I-189: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.00 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19 (d, J=3.8 Гц, 1H), 7.73 (d, J=12.7 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 2.15 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 402.03.

I-190: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

⁴⁰ фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.16 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, J=5.7, 2.0 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (d, J=1.6 Гц, 3H); LRMS (M+) m/z 414.05.

I-191: трифторацетатная соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

⁴⁵ фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=13.0, 1.5 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.18 (br d, J=5.7 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (d, J=1.7 Гц, 3H); LRMS (M+) m/z 418.02.

- I-192: трифторацетатная соль 5-(2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.57 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.1$ Гц, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 3.90 (br s, 3H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 418.08.
- I-193: трифторацетатная соль 5-(2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.94 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.15 (t, $J=4.1$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=13.2$ Гц, 1H), 7.33 (br dd, $J=14.3, 8.7$ Гц, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H); 422.04.
- I-194: трифторацетатная соль 5-(2-(3,5-диметокси-4-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.68 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.17 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.52 (dd, $J=8.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.01 (br s, 2H), 3.61 (s, 6H), 1.95 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 412.40.
- I-195: трифторацетатная соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.70 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (d, $J=4.1$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=8.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.21.
- I-196: формиатная соль 5-(2-(4-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.61 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=8.9$ Гц, 2H), 3.67 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 368 (MH $^+$).
- I-197: формиатная соль 5-(2-(3-(дифторометил)-4-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, $J=10.5$ Гц, 2H), 7.46 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.98 (t, $61.4, 49.4$ Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 418 (MH $^+$).
- I-198: трифторацетатная соль 5-(2-(3-(дифторометил)-5-метоксифениламино)-5-фторпиrimидан-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.58 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.79 (t, $J=57.0$ Hz 1H), 6.60 (s, 1H), 3.65 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 418 (MH $^+$).
- I-199: трифторацетатная соль 5-(2-(3-(фторометил)-5-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.60 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.13 (d, $J=3.9$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.21 (d, $J=47.7$ Гц, 2H), 3.63 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 400 (MH $^+$).
- I-200: трифторацетатная соль 5-(2-(4-изопропилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 2.79 (dt, $J=13.6, 6.7$ Гц, 1H), 1.14 (d, $J=6.9$ Гц, 6H); ЖХМС (m/z): 380 (MH $^+$).
- I-201: трифторацетатная соль 5-(2-(4-трет-бутилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.6$ Гц, 3H), 1.22 (s, 9H); ЖХМС (m/z): 394 (MH $^+$).
- I-202: трифторацетатная соль 5-(2-(п-толиламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)

бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.68 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.02 (d, J=8.1 Гц, 2H), 2.21 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 352 (MH $^+$).

I-203: 5-(2-(4-метил-3-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.51 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.14 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.6 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 429 (MH $^+$).

I-204: 5-(2-(4-метил-3-(пиридин-3-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.98 (d, J=8.6 Гц, 1H), 2.13 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 429 (MH $^+$).

I-205: 5-(2-(4-фтор-3-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.44 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.67 (d, J=6.2 Гц, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.6 Гц, 1H); ЖХМС (m/z): 433 (MH $^+$).

I-206: 5-(2-(4-фтор-3-(пиридин-3-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.47 (s, 1H), 9.49 (d, J=5.7 Гц, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Гц, 1H); ЖХМС (m/z): 433 (MH $^+$).

I-207: формиатная соль 5-(2-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-

фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.25 (d, J=7.4 Гц, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.38 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 445 (MH $^+$).

I-208: формиатная соль 5-(2-(4-метокси-3-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-

фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.9 Гц, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.02 (d, J=9.1 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 445 (MH $^+$).

I-209: формиатная соль 5-(2-(4-метокси-3-(пиридин-3-ил)фениламино)-5-

фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.43-7.31 (m, 4H), 6.99 (dd, J=8.7, 5.4 Гц, 2H), 3.71 (s, 3H); ЖХМС (m/z): 445 (MH $^+$).

I-210: 5-фтор-N2-[3-(1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)]фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-

40 1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.11 (d, J=3.9, 1H), 7.73 (d, J=8.7, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, J=2.1, 8.7, 1H), 7.34 (d, J=2.4, 1H), 7.22 (d, J=7.8, 1H), 7.19 (d, J=7.8, 1H), 7.01 (d, J=8.1, 1H), 6.77 (br, 1H), 4.93 (q, J=6.9, 1H); 19F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 92.49 (d, J=9); ЖХМС: чистота: 98.08%; MS (m/e): 436.14 (MH $^+$).

45 I-211: 5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.53 (br, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.14 (d, J=3.9, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.7, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.7, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.68 (s, 3H); 19F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 76.96,

- 179.03; ЖХМС: чистота: 96.31%; MS (m/e): 436.20 (M⁺).

I-212: 5-фтор-N2-(4-метокси-3-трифторметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.57 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.6, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.3, 1H), 7.40 (d, J=9.0, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.7, 1H), 7.10 (d, J=8.7, 1H), 3.79 (s, 3H); 19F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 76.38, - 180.13; ЖХМС: чистота: 98.02%; MS (m/e): 436.19 (M⁺).

I-213: N2-[3-(циклогексиламинокарбонилметокси)-4-метокси]фенил-5-фтор-N4-(2-

оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-тиамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.56 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.02 (d, J=3.6, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, J=8.4, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.1, 2H), 7.18 (d, J=8.7, 1H), 6.83 (d, J=8.4, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 0.60 (q, J=5.7, 2H), 0.45 (m, 2H); 19F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 180.69; ЖХМС: чистота: 83.84%; MS (m/e): 481.23 (M⁺).

I-214: 5-фтор-N2-(3,4,5-триметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-

ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.98 (br, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.6, 1H), 7.42 (d, J=8.7, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, J=8.7, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); 19F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 181.06; ЖХМС: чистота: 100%; MS (m/e): 380.13 (M⁺).

I-215: N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-фтор-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-

5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.27 (br, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.06 (d, J=3.9, 1H), 7.39 (d, J=8.4, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J=9.0, 1H), 2.04(s, 6H); 19F NMR (282 МГц, ДМСО) δ - 119.33, - 180.66; ЖХМС: чистота: 100%; MS (m/e): 384.10 (M⁺).

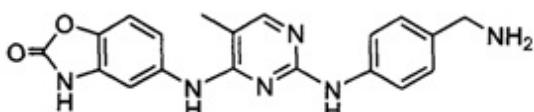
I-216: лизиновая соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пирамидиндиамина ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10.44 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.598 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 5.42 (d, J=7.8 Гц, 2H), 3.10 (t, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.41 (m, 4H); ЖХМС: чистота: 92.76%; MS (m/e): 486.33 (M⁺).

I-217: N2-(3,4,5-триметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.39 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, J=6.3, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 96.73%; MS (m/e): 376.27 (M⁺).

I-220: 5-(2-(4-(аминометил)фениламино)-5-метилпирамидин-4-иламино)бензо[d]

оксазол-2(3H)-он



MS (ES) 363 (M⁺), 361 (M-H).

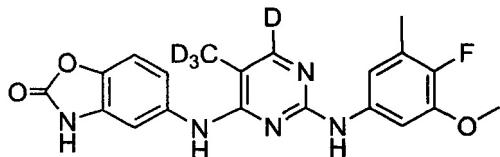
Дейтерированные соединения получали, в целом, как описано выше, и также следующим образом, d₄-тимин (3.00 г, 23.1 ммоль) помещали в сосуд высокого давления и добавляли POCl₃ (25 мл). Белую суспензию нагревали в течение 3 часов при 130°C.

Через приблизительно 1 час суспензия становилась прозрачным желтым раствором.

Затем реакцию гасили путем медленного выливания реакционной смеси в бутыль, содержащую дробленый лед. Затем водную фазу экстрагировали ДХМ (3×50 мл) и сушили над MgSO₄. После выпаривания растворителей получали продукт реакции в виде белого твердого вещества (3.72 г, 96%). Ингибиторы JAK получали следуя

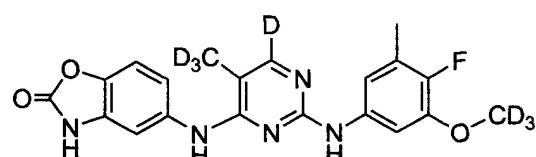
стандартной последовательности 1^ой S_NAr реакции с LHS карбаматом анилина и 2^ой S_NAr реакции RHS анилином или d₃-анилином (дейтерированные анилины получали аналогичным образом, как и недейтерированные анилины с применением CD₃I вместо MeI).

I-221: 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерометилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



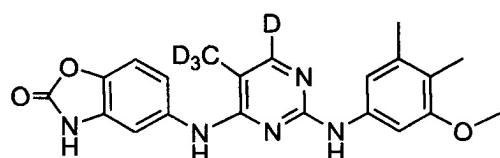
MS (ES) 400 (M+H), 398 (M-H).

I-222: 5-(2-(4-фтор-3-тридейтерометокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерометилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



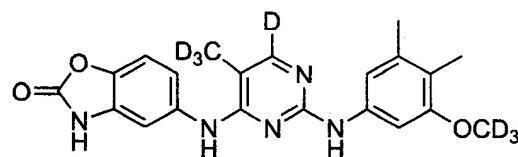
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.96 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.37-7.13 (m, 3H), 6.88 (ddd, J=7.6, 6.5, 2.0 Гц, 2H), 1.95 (s, 3H); MS (ES) 403 (M+H), 401 (M-H).

I-223: 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-6-D-5-тридейтерометилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



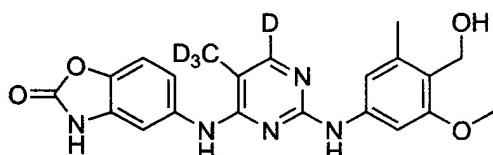
MS (ES) 396 (M+H), 394 (M-H).

I-224: 5-(2-(3-тридейтерометокси-4,5-диметилфениламино)-6-D-5-тридейтерометилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 1.97 (s, 6H); MS (ES) 399 (M+H), 397 (M-H).

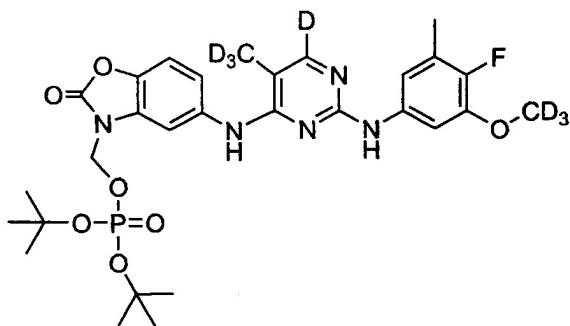
I-225: 5-(2-(4-(гидроксиметил)-3-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерометилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26-7.02 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s br, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (ES) 412 (M+H), 410 (M-H).

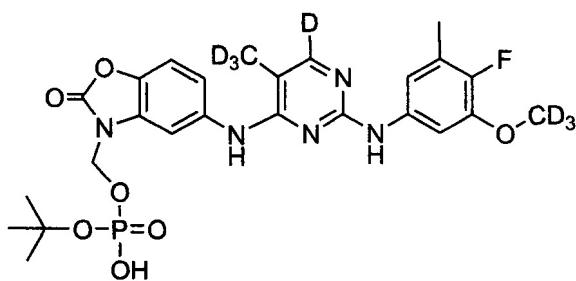
I-226: 5-(2-(4-фтор-3-тридейтерометокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерометилпиrimидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метил-ди-

трет-бутилфосфат



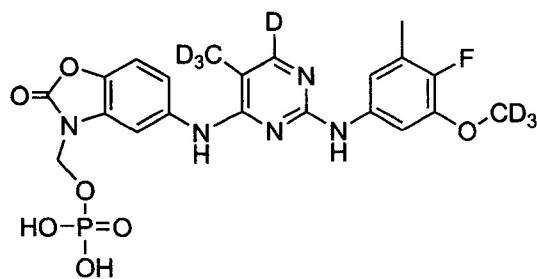
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.10 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.05 (d, J=5.7 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.78 (d, J=9.8 Гц, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (s, 18H); MS (ES) 625 (M+H), 623 (M-H).

I-227: 5-(2-(4-фтор-3-тридайтерометокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридайтерометилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метил-трет-бутилгидрофосфат



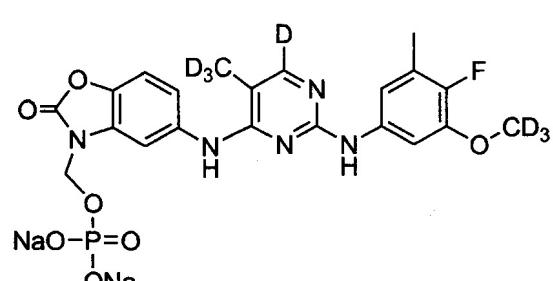
MS (ES) 569 (M+H), 567 (M-H).

I-228: 5-(2-(4-фтор-3-тридайтерометокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридайтерометилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метилдигидрофосфат



MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H).

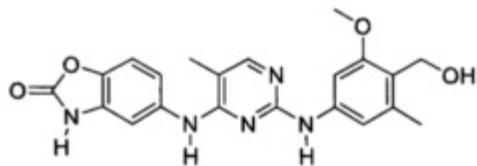
I-229: (5-(2-(4-фтор-3-тридайтерометокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридайтерометилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метилфосфат динатрия



¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7.33 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.59

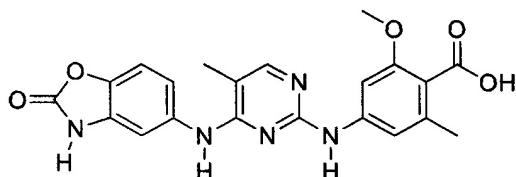
(d, $J=5.9$ Гц, 1H), 6.47 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.34 (d, $J=5.6$ Гц, 2H), 1.82 (s, 3H); MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H).

I-230: 4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-2-метокси-6-метилбензиловый спирт



¹⁰ 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.60 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ЖХМС (m/z): 408.4 (MH⁺).

I-231: 4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпиrimидин-2-иламино)-2-метокси-6-метилбензойная кислота



²⁰ 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12.71 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). ЖХМС (m/z): 422.2 (MH⁺).

II-1: трифторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

²⁵ II-2: диформиатная соль 5-(5-фтор-2-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

II-3: диформиатная соль 5-(5-фтор-2-(7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

³⁰ II-4: формиатная соль (Z)-5-(5-фтор-2-(2-метил-1-оксо-1,2,3,6-тетрагидробензо[c]азоцин-9-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

II-5: формиатная соль 5-(5-фтор-2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

II-6: трифторацетатная соль 5-(2-(нафтален-2-иламино)-5-нитропиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

³⁵ II-7: трифторацетатная соль метилового эфира 2-(нафтален-2-иламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиrimидин-5-карбоновой кислоты ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.67 (s, 1H), 10.29-10.14 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01-7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.41-7.24 (m, 4H), 7.25-6.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428 (M+H).

⁴⁰ II-8: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофuran-6-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.50 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.6$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.30 (t, $J=2.4$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 88.61%; MS (m/e): 390.40 (MH⁺).

⁴⁵ II-9: N2-(1,3-дигидроизобензофuran-5-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.42 (br, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.03

(d, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.07 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.34%; MS (m/e): 376.30 (MH⁺).

II-10: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-

⁵ дигидроизобензофуран-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 10.04 (br, 1H), 8.98 (br, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.26 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 81.74%; MS (m/e): 390.19 (MH⁺).

II-11: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидро-
¹⁰ 2H-изоиндол-6-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.34 (br, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J=6.6$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 100%; MS (m/e): 389.21 (MH⁺).

II-12: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидро-
¹⁵ 7-метилизобензофуран-4-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.60 (s, 1H), 9.73 (br, 1H), 9.53 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.14 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 90.64%; MS (m/e): 404.26 (MH⁺).

II-13: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидро-
²⁰ 4-метилизобензофуран-6-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.56 (s, 1H), 9.96 (br, 1H), 9.37 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.52%; MS (m/e): 404.29 (MH⁺).

II-14: N2-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-
²⁵ 5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.71 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 96.43%; MS (m/e): 363.38 (MH⁺).

II-15: N2-(4,6-диметилпиридин-2-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-
³⁰ 5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 95.84%; MS (m/e): 363.39 (MH⁺).

II-16: N2-(5-циано-6-метилпиридин-2-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-
бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.01 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 2.17 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 86.13%; MS (m/e): 374.36 (MH⁺).

II-17: N2-(2-метоксилипидин-4-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-
³⁵ 5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.65 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 7.31-7.10 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 97.39%; MS (m/e): 365.35 (MH⁺).

II-18: 5-метил-N2-(2-метиллипидин-4-ил)-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-
⁴⁰ ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.67 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 98.95%; MS (m/e): 349.35 (MH⁺).

II-19: N2-(2,6-диметиллипидин-4-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-
⁴⁵ 5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.69 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (br, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.15 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 99.04%; MS (m/e): 363.37 (MH⁺).

II-20: N2-(6-метоксиридин-2-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 90.96%; MS (m/e): 365.34 (MH $^+$).

⁵ II-21: N2-(5,6-диметилпиридин-2-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.80 (s, 1H), 11.14 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 98.29%; MS (m/e): 363.35 (MH $^+$).

¹⁰ II-22: N2-(5-циано-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.53 (br, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ЖХМС: чистота: 78.01%; MS (m/e): 374.32 (MH $^+$).

¹⁵ II-23: формиатная соль 5-(5-фтор-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[с]азепин-7-иламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

II-24: формиатная соль 5-(5-фтор-2-(2-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[с]азепин-7-иламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

²⁰ II-25: формиатная соль 7-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпирамидин-2-иламино)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.57 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.69 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.44 (s, 2H); ЖХМС (m/z): 409 (MH $^+$).

²⁵ II-26: трифторацетатная соль 6-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпирамидин-2-иламино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.71 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 2.66 (t, $J=7.4$ Гц, 2H), 2.36 (t, $J=7.5$ Гц, 2H); ЖХМС (m/z): 407 (MH $^+$).

³⁰ II-27: трифторацетатная соль 7-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпирамидин-2-иламино)-4,5-дигидро-1Н-бензо[b]азепин-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.65 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H, overlapped with ДМСО peak), 2.08 (t, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.98 (dd, $J=13.5, 6.7$ Гц, 2H); ЖХМС (m/z): 421 (MH $^+$).

³⁵ II-28: трифторацетатная соль 7-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпирамидин-2-иламино)-4,5-дигидро-1-метил-1Н-бензо[b]азепин-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.64 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (t, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.07 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.93 (dd, $J=13.5, 7.1$ Гц, 2H); ЖХМС (m/z): 435 (MH $^+$).

⁴⁰ II-29: ди-фторацетатная соль 5-(5-метил-2-(2-морфолинопирамидин-4-иламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.70 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 7.19 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); LRMS (M $^+$) m/z 419.98.

⁴⁵ II-30: ди-фторацетатная соль 5-(5-фтор-2-(2-морфолинопирамидин-4-иламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.71

(s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.32 (d, J=3.5 Гц, 1H), 7.89 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.20 (d, J=7.0 Гц, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 423.96.

II-31: ди-фторацетатная соль 5-(5-метил-2-(пиридин-4-иламино)пиrimидин-4-иламино)

⁵ бензо[d]оксазол-2(3Н)-она ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11.75 (br s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.46 (d, J=5.9 Гц, 2H), 8.16-8.10 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.82 (d, J=6.3 Гц, 1H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 335.03.

Пример 6: Соли ксиафтаиной кислоты

Пример получения: на следующем примере показано получение ксиафтоатной соли 2,4-пиrimидиндиамина, описанного в настоящем документе. Суспензию 2,4-пиrimидиндиамина, описанного в настоящем документе, (1 эквив) в кетоновом растворителе (примерно 20 мл растворителя/грамм 2,4-пиrimидиндиамина, например МЭК) нагревали до температур между примерно 50°C и примерно 60°C. Добавляли воду (примерно 1 мл воды/грамм 2,4-пиrimидиндиамина) с получением раствора.

¹⁰ Раствор необязательно пропускали через фильтр для очистки, при необходимости. Раствор выдерживали между примерно 50°C и примерно 60°C в течение от примерно 30 минут до примерно 1.5 часов. Добавляли гомогенный раствор 1-гидрокси-2-нафтаиной кислоты (1.1 эквив) в кетоновом растворителе (примерно 4 мл растворителя/грамм нафтаиной кислоты, например МЭК) с обеспечением осаждения твердого

¹⁵ вещества по прошествии от примерно 5 минут до 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение от примерно 15 часов до примерно 20 часов, и затем охлаждали до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C в течение от примерно 1 часа до примерно 2 часов. Затем осажденную соль ксиафтаиной кислоты фильтровали и собирали. Отфильтрованное твердое вещество

²⁰ промывали, например дважды кетоновым растворителем (примерно 2 мл/грамм, например МЭК) и сушили при пониженном давлении при температуре от примерно 40°C до примерно 60°C, в течение от примерно 10 часов до примерно 20 часов. Соль ксиафтаиной кислоты обрабатывали соответствующим образом, например,

²⁵ микронизировали и формулировали, как описано в настоящем документе, например, в состав для введения посредством ингаляции. Согласно конкретному варианту реализации соединение 1-217 представляет собой 2,4-пиrimидиндиамин, используемый в данном Примере.

Пример 7: Анализ экспрессии CD23 на В-клетках Ramos, стимулированных ИЛ-4

³⁰ В-клетки, стимулированные цитокином интерлейкином-4 (ИЛ-4), активируют сигнальный путь JAK/Stat посредством фосфорилирования семейства киназ JAK, JAK1 и JAK3, которые, в свою очередь, фосфорилируют и активируют фактор транскрипции Stat-6. Один из генов активируемый активированной Stat-6 является рецептором IgE с низкой аффинностью CD23. Для изучения влияния ингибиторов на киназы семейства JAK, человеческие В-клетки Ramos стимулировали человеческим ИЛ-4, и измеряли ³⁵ поверхностную экспрессию CD23.

⁴⁰ В-клетки линии Ramos были получены от ATCC (ATCC номер по каталогу CRL-1596). Клетки были культивированы в RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, номер по каталогу 10-040-CM) с 10% ФБС, инактивированы нагреванием (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, номер по каталогу 12106-500M) в соответствии с протоколом культивирования ATCC. Плотность клеток поддерживали на уровне ⁴⁵ 3,5×10⁵. За день до эксперимента, В-клетки Ramos разводили до 3,5×10⁵ клеток/мл для обеспечения нахождения таких клеток в логарифмической фазе роста.

Клетки осаждали и супензировали в RPMI с 5% сывороткой. На лунку 96-луночного

планшета планшет для культуры тканей применяли 5×10^4 клеток. Клетки предварительно инкубировали с соединением или контрольным носителем ДМСО (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, номер по каталогу D2650) в течение 1 ч в инкубаторе при температуре 37°C. Затем клетки стимулировали ИЛ-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, номер по каталогу 200-04) для получения конечной концентрации 50 единиц/мл в течение 20-24 ч. Затем клетки осаждали и окрашивали анти-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, номер по каталогу 555711) и анализировали методом FACS. Определение проводили с использованием системы проточного цитометра BD LSR I, приобретенного у Becton Dickinson Biosciences (Сан-Хосе, Калифорния). Значения IC₅₀, рассчитанные для отдельных соединений согласно изобретению, представлены в Таблице IV.

Пример 8: Анализ пролиферации первичных человеческих Т-клеток, стимулированных ИЛ-2

Первичные человеческие Т-клетки, полученные из периферической крови и предварительно активированные посредством стимуляции Т-клеточного рецептора и CD28, пролиферируют *in vitro* в ответ на цитокин интерлейкин-2 (ИЛ-2). Указанный пролиферативный ответ зависит от активации тирозинкиназ JAK-1 и JAK-3, которые фосфорилируют и активируют фактор транскрипции Stat-5.

Первичные человеческие Т-клетки получали следующим образом. У здорового добровольца отобрали цельную кровь, смешивали 1:1 с ФСБ, нанесли на Фиколл - Гипак (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catalog #17-1440-03) в соотношении 2:1 крови/ФСБ:фиколл, и центрифугировали при 4°C и скорости 1750 об/мин в течение 30 минут. Лимфоциты сыворотки: поверхность фиколла восстановили и дважды промыли 5 объемами ФСБ. Клетки повторно суспензировали в среде Иссела (Gemini Bio-products, Woodland, CA, номер по каталогу 400-103), содержащей 40 Е/мл рекомбинированного ИЛ-2 (системы R и D, Minneapolis, MN, номер по каталогу 202-IL (20 мкг)), и сеяли в колбу, предварительно покрытую 1 мкг/мл анти-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, номер по каталогу 555336) и 5 мкг/мл антител к CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea California, номер по каталогу IM1376). Первичные Т-клетки стимулировали в течение 3-4 дней, затем переносили в новую колбу и оставляли в RPMI с 10% ФБС и 40 Е/мл ИЛ-2.

За день до даты проведения анализа, первичные Т-клетки центрифугировали и ресуспензировали в свежем RPMI с 10% ФБС, но без ИЛ-2, и оставляли на ночь. Для проведения анализа первичные Т-клетки центрифугировали и ресуспензировали в среде Иссела в концентрации 2×10^6 клеток/мл. 50 мкл суспензии клеток, содержащей 80 Е/мл ИЛ-2, добавляли в каждую лунку 96-луночного плоскодонного черного планшета. В качестве нестимулированного контроля, ИЛ-2 не вносили в последний столбец планшета. Соединения серийно разводили в диметилсульфоксиде (ДМСО, чистота 99,7%, исследование клеточной культуры, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, номер по каталогу D2650), начиная от 5 ммоль в 3-кратных разведениях, и затем разводили в соотношении 1:250 в среде Иссела. 50 мкл соединения 2Х добавляли в каждую лунку в дупликатах, и клетки оставляли пролиферировать в течение 72 часов при температуре 37°C.

Пролиферацию измеряли с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega), который определял количество жизнеспособных клеток в культуре, основываясь на количественном определении присутствия АТФ в качестве индикатора метаболически активных клеток. Субстрату дали оттаять и нагреться до комнатной температуры. После смешивания вместе реагента Cell Titer-Glo и растворителя, по 100 мкл добавили в каждую лунку. Планшеты перемешивали на

орбитальном шейкере в течение двух минут для индуцирования лизиса, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 10 минут для выравнивания сигнала. Определение проводили с использованием многофункционального счетчика Wallac Victor2 1420, приобретенного у Perkin Elmer, 5 Shelton, CT.

Пример 9: Анализ экспрессии ICAM1 на эпителиальных клетках A549, стимулированных ИФН γ

Эпителиальные клетки легкого A549 активируют поверхностную экспрессию ICAM-1 (CD54) в ответ на различные стимулы. Следовательно, при использовании экспрессии ICAM-1 в качестве результирующих данных, на клетках подобного типа может быть оценено действие соединения на различные сигнальные пути. ИФН γ приводит к повышенной экспрессии ICAM-1 посредством активации сигнального пути JAK/Stat. В данном примере оценивают повышенную экспрессию ICAM-1, стимулированную ИФН γ .

Линия клеток эпителиальной карциномы легкого A549 была получена из

американской коллекции типовых культур. Обычное культивирование проводили в среде F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, номер по каталогу 10-025-CV) с 10% фетальной бычьей сывороткой, пенициллином 100 МЕ и стрептомицином 10 нг/мл (полная среда F12k). Клетки инкубировали во влажной атмосфере 5% CO₂ при 37°C. Перед использованием в анализе, клетки A549 промывали ФСБ и трипсинизировали (Mediatech 20 Inc., номер по каталогу 25-052-CI) для поднятия клеток. Суспензию клеток в трипсine нейтрализовали полной средой F12K и центрифугировали для получения клеточной массы. Клеточную массу ресусцидировали в полной среде F12K в концентрации 2,0×10⁵/мл. Клетки сеяли в количестве 20000 в каждую лунку в общем объеме 100 мкл плоскодонного планшета для культуры ткани оставляли на ночь.

На второй день клетки A549 предварительно инкубировали с исследуемым соединением или ДСМО (контроль) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, номер по каталогу D2650) в течение 1 часа. Затем клетки были стимулированы ИФН γ (75 нг/мл) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, номер по каталогу 300-02) и инкубировали в течение 24 ч. Диапазон дозы конечного исследуемого соединения составил 30 мкмоль - 14 нмоль в 200 мкл среды F12K, содержащей 5% ФБС и 0,3% ДМСО.

На третий день удаляли клеточную среду и клетки промывали 200 мкл ФСБ (фосфатно-солевым буфером). Каждую лунку трипсинизировали для диссоциации клеток, затем нейтрализовали путем добавления 200 мкл полной среды F12K. Клетки осаждали и окрашивали с использованием АПК конъюгированным антителом к мышиному античеловеческому ICAM-1 (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, номер по каталогу 559771) в течение 20 минут при 4°C. Клетки промывали ледяным буфером FACS (ФСБ + 2% ФБС), и поверхностную экспрессию ICAM-1 анализировали методом потоковой цитометрии. Определение проводили с использованием системы проточного цитометра BD LSR I, приобретенного у Becton Dickinson Biosciences (Сан-Хосе, 35 Калифорния). Явления зафиксировали с действительным разбросом и рассчитывали среднее геометрическое значение (программное обеспечение Becton-Dickinson CellQuest, версия 3.3, Franklin Lakes, NJ). Средние геометрические значения наносили на график относительно концентрации соединения для получения кривой зависимости "доза-эффект".

Пример 10: Анализ экспрессии ICAM1 на миелоидных клетках U937, стимулированных ИФН γ

Человеческие моноцитарные клетки U937 активируют поверхностную экспрессию ICAM-1 (CD54) в ответ на различные стимулы. Следовательно, при использовании

экспрессии ICAM-1 в качестве результирующих данных, на клетках подобного типа может быть оценено действие соединения на различные сигнальные пути. ИФН γ приводит к повышенной экспрессии ICAM-1 посредством активации сигнального пути JAK/Stat. В данном примере оценивают повышенную экспрессию ICAM-1, стимулированную ИФН γ .

Линия моноцитарных клеток человека U937 получили от ATCC Rockville Maryland, номер по каталогу CRL-1593.2, и инкубировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% (о/о) ФТС. Клетки U937 выращивали в 10% RPMI. Затем клетки помещали на планшет на плоскодонный 96-луночный в концентрации 100000 клеток на 160 мкл. Тестируемые соединения разводили следующим образом: 10 ммоль тестового соединения разводили 1:5 в ДМСО (3 мкл 10 ммоль тестового соединения в 12 мкл ДМСО), после чего полученный раствор серийно разводили 1:3 в ДМСО (6 мкл тестового соединения было серийно разведено 12 мкл ДМСО с получением трехкратных разведений). Затем 4 мкл тестового соединения переносили в 76 мкл 10% RPMI с получением 10-кратного разведения (100 ммоль тестового соединения, 5% ДМСО). Для контрольных лунок 4 мкл ДМСО разводили в 76 мкл 10% RPMI. Анализ проводили в двух повторностях с 8 точками (8 3-кратных разведений от 10 мкмоль) и 4 лунками с ДМСО (контрольные лунки) в условиях стимуляции и 4 лунками с ДМСО в условиях без стимуляции.

Планшет с разведенным соединением дважды перемешивали с использованием системы multimek (Beckman Coulter of Brea, California), и затем 20 мкл разведенного соединения переносили на 96-луночный планшет, содержащий 160 мкл клеток; затем снова перемешивали дважды на низких скоростях. Затем клетки и соединения предварительно инкубировали в течение 30 минут при 37°C в присутствии 5% CO₂.

Стимулированная смесь 10Х была приготовлена путем получения раствора 100 нг/мл человеческого ИФН γ в 10% RPMI. Клетки и соединения стимулировали 20 мкл смеси для стимуляции ИФН γ с получением конечной концентрации 10 нг/мл ИФН γ , 10 мкмоль тестового соединения и 0,5% ДМСО. Клетки содержали в условиях для стимуляции в течение 18-24 часов при 37°C в присутствии 5% CO₂.

Клетки перенесли на круглодонный 96-луночный планшет для окрашивания и затем в ходе процедуры окрашивания клетки выдерживали на льду. Затем клетки осаждали при 1000 об/мин в течение 5 минут при 4°C, после чего удаляли надосадочную жидкость. После удаления надосадочной жидкости, на 100 мкл буфера FACS добавляли 1 мкл АПК конъюгированного антитела к мышенному античеловеческому ICAM-1. Затем клетки инкубировали на льду в темноте в течение 30 минут. После инкубации, добавляли 150 мкл буфера FACS, и клетки центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут при 4°C, после чего удаляли надосадочную жидкость. Затем добавляли 200 мкл буфера FACS, и клетки были ресуспендированы. После сусpenдирования клетки центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут при 4°C. Перед ресуспендированием клеток в 150 мкл буфера FACS удаляли надосадочную жидкость.

Определение проводили с использованием системы проточного цитометра BD LSR I, приобретенного у Becton Dickinson Biosciences (Сан-Хосе, Калифорния). Явления зафиксировали с действительным разбросом и рассчитывали среднее геометрическое значение ICAM-АПК (программное обеспечение Becton-Dickinson CellQuest, версия 3.3, Franklin Lakes, NJ). Анализировали % живых клеток и экспрессии ICAM-1. Анализы тестовых соединений проводили параллельно с контрольным соединением с известной степенью активности. Значение EC₅₀ для контрольного соединения составляет обычно 40-100 нмоль.

Пример 11: Анализы флуоресцентной поляризации киназ JAK1, JAK2 и JAK3

Данный анализ можно использовать для определения активности соединения, описанного в настоящем документе, относительно некоторых JAK киназ, а также селективности соединения, описанного в настоящем документе, при ингибиции

активности определенной JAK киназы *in vitro*.

Реагенты и буферы

Набор тирозинкиназ (Green, Invitrogen, номер по каталогу P2837)

Ацетилированный бычий гамма-глобулин (БГГ) (Invitrogen, номер по каталогу P2255)

Активная JAK1 киназа (Carna Biosciences)

10 Активная JAK2 киназа (Carna Biosciences)

Активная JAK3 киназа (Carna Biosciences)

TK2 пептид (биотин-EGPWLEEEEAYGWMDF-CONH₂) (SynPep Custom Synthesis)

Методы

Тестовые соединения были серийно разводили в ДМСО, начиная от 500x от желаемой конечной концентрации, и затем разводили до 1% ДМСО в киназном буфере (20 ммоль HEPES, pH 7,4, 5 ммоль MgCl₂, 2 ммоль MnCl₂, 1 ммоль DTT, 0,1 мг/мл ацетилированного БГГ). Тестовое соединение в 1% ДМСО (конечная концентрация 0,2% ДМСО) смешивали 1:5 с АТФ и субстратом в киназном буфере при комнатной температуре.

20 Реакции с киназами проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем пептидный субстрат и АТФ, и начинали с добавления киназы в киназный буфер. Реакции проходили при комнатной температуре. Конечные значения концентраций субстрата, АТФ и фермента, а также время реакции для разных анализов киназ представлены в Таблице III.

25 **Таблица III**

**Конечные показатели концентраций субстрата, АТФ и ферментов и времени
реакции**

30	Кол-во Фермент фермента реакцию	Субстрат	Концентраци я субстрата	Концентрац ия АТФ	Время анализа
	JAK1 20 нг	TK2	10 мкмоль	5 мкмоль	20 мин
35	JAK2 0,3 нг	TK2	10 мкмоль	5 мкмоль	20 мин
	JAK3 2 нг	TK2	10 мкмоль	5 мкмоль	20 мин

40 Реакции останавливали путем добавления 20 мкл смеси для гашения РТК, содержащей ЭДТА/антитело к антифосфотирозину (1X конечный)/флуоресцирующий меченный фосфопептид (0,5X конечный), разведенной в буфере для разведения FP в соответствии с инструкцией производителя (Invitrogen). Планшеты инкубировали в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре, и затем анализировали в планшет-ридере для определения флуоресцирующей поляризации Polarion (Tecan).

45 Данные конвертировали в количество присутствующего фосфопептида, с использованием калибровочной кривой, полученной методом сравнения конкурента фосфопептида, включенного в набор тирозинкиназы (Green (Invitrogen)). Для определения значения IC₅₀ соединения тестировали в 11 концентрациях в двух повторностях, после

чего осуществляли подбор кривой методом нелинейного регрессионного анализа с использованием Matlab, версия 6.5 (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

Пример 12: Анализы пролиферации клеток, зависящей от конститутивно-активной JAK2-киназы

5 Мутация в домене псевдокиназы JH2 JAK2 (JAK2 V617F) была описана для хронических миелопролиферативных расстройствах, а также как подтип клеточная линия острого миелолейкоза (ОМЛ). Мутация негативного регуляторного домена JH2 приводит к потере контроля над киназой, приводя к ее конститутивной ассоциации с рецептором EPO с последующей активацией. Клетки UKE-1, полученные у пациентов 10 с ОМЛ, экспрессируют JAK2 V617F, которая приводит к их пролиферации. ИЛ-3-зависимая миелоидная линия клеток BaF3 была разработана для обеспечения экспрессии JAK2 V617F, позволяя ей пролиферировать ИЛ-3-независимым образом. Влияние ингибиторов JAK на пролиферацию клеток из таких линий можно использовать для оценки клеточной активности соединений против JAK2.

15 Реагенты и буферы

Диметилсульфоксид (ДМСО) (Sigma-Aldrich, номер по каталогу D2650) (контроль)
Среда Дульбеко, модифицированная по способу Исков, ATCC номер по каталогу

30-2005

1 М HEPES, Cellgro номер по каталогу 25-060-CI (100 мл)

20 100 ммоль пирувата натрия, Cellgro номер по каталогу 25-000-CI (100 мл)

Пенициллин/стрептомицин, 10000 Е/мл, Cellgro номер по каталогу 30-002-CI (100 мл)
RPMI 1640 (Cellgro, номер по каталогу 10-040-CM)

Фетальная бычья сыворотка (JRH, номер по каталогу 12106-500M)

Донорская лошадиная сыворотка, Hyclone номер по каталогу SH30074.02 (100 мл)

25 50 мкмоль раствор гидрокортизона, Sigma номер по каталогу H6909-10ml (10 мл)
Условия культивирования

Клетки BaF3 V617F содержали и сеяли в среде RPMI с 10% ФБС. Плотность посева указанных клеток составила 1×10^5 клеток/мл.

30 Клетки UKE-1 содержали и сеяли в среде Дульбеко, модифицированной по способу Исков, содержащей 10% ФБС, 10% лошадиной сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина и 1 мкмоль гидрокортизона. Плотность посева указанных клеток составила $0,4\times10^6$ клеток/мл.

Методы

35 Клетки были ресуспендированы в соответствующей среде при необходимой плотности клеток (см. выше). 100 мкл клеточной суспензии добавляли в каждую лунку плоскодонного 96-луночного белого планшета. Соединение серийно разведили в ДМСО от 5 ммоль в 3-кратных разведениях, и затем развели в соотношении 1:250 в среде RPMI, содержащей 5% ЭБС и пенициллин/стрептомицин. 100 мкл раствора полученного соединения 2Х добавляли в каждую лунку в дупликатах, и клеткам позволяли 40 пролиферировать в течение 72 часов при температуре 37°C.

45 Пролиферацию измеряли с использованием Cell Titer-Glo. Субстрату позволяли оттаять и нагреться до комнатной температуры. После удаления верхних 100 мкл среды из каждой лунки, в каждую лунку добавляли 100 мкл предварительно смешанного реагента Cell Titer-Glo. Планшеты были помещали на орбитальный шейкер для индуцирования лизиса на три минуты и затем инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 5 минут для выравнивания сигнала. Показатели люминесценции считывали с использованием планшет-ридера Wallac.

Результаты способности соединений, описанных в настоящем документе,

ингибиовать активность JAK3 показаны в Таблице IV ниже. Обозначения соединений в Таблице IV соответствуют таковым обозначениям в Таблицах I-II выше. В Таблице IV активность указана в следующих диапазонах: "A" обозначает соединения со значением $IC_{50}<0.5$ мкмоль; "B" обозначает соединения со значением $IC_{50}\geq0.5$ мкмоль и <5 мкмоль; "C" обозначает соединения со значением $IC_{50}\geq5$ мкмоль и <10 мкмоль; и

⁵ "D" обозначает соединения со значением активности ≥ 10 мкмоль. Пропуск в Таблице IV указывает, что соединение не было протестировано.

10

15

20

25

30

35

40

45

Таблица IV	
5	I-1 A
	I-2 A
	I-3 B
	I-4 A
	I-5 A
10	I-6 D
	I-7 A
	I-8 A
	I-9 A
15	I-10 A
	I-11 A
	I-12 A
	I-13 B
	I-14 A
20	I-15 A
	I-16 A
	I-17 A
	I-18 A
25	I-19 A
	I-20 B
	I-21 A
	I-22 A
	I-23 B
30	I-24 A
	I-25 A
	I-26 B
	I-27 A
35	I-28 A
	I-29 A
	I-30 A
	I-31 A
40	I-32 A
	I-33 A
	I-34 A
	I-35 A
45	I-36 A
	I-37 D

Таблица IV	
	I-38 A
	I-39 D
	I-40 A
	I-41 C
	I-42 D
	I-43 D
	I-44 D
	I-45 D
	I-46 A
	I-47 D
	I-48 D
	I-49 D
	I-50 A
	I-51 A
	I-52 A
	I-53 A
	I-54 D
	I-55 D
	I-56 D
	I-57 D
	I-58 D
	I-59 D
	I-60 D
	I-61 A
	I-62 B
	I-63 A
	I-64 A
	I-65 A
	I-66 A
	I-67 A
	I-68 A
	I-69 A
	I-70 A
	I-71 A
	I-72 A
	I-73 A
	I-74 C

Таблица IV	
	I-75 A
	I-76 A
	I-77 A
	I-78 A
	I-79 A
	I-80 B
	I-81 B
	I-82 A
	I-83 A
	I-84 A
	I-85 A
	I-86 A
	I-87 A
	I-88 D
	I-89 B
	I-90 B
	I-91 B
	I-92 B
	I-93 B
	I-94 C
	I-95 C
	I-96 B
	I-97 B
	I-98 C
	I-99 D
	I-100 B
	I-101 A
	I-102 A
	I-103 A
	I-104 A
	I-105 A
	I-106 A
	I-107 A
	I-108 A
	I-109 A
	I-110 A
	I-111 A

Таблица IV	
	I-112 A
	I-113 A
	I-114 A
	I-115 B
	I-116
	I-117
	I-118
	I-119 C
	I-120 A
	I-121 A
	I-122 B
	I-123 C
	I-124 A
	I-125 A
	I-126 A
	I-127 A
	I-128 A
	I-129 A
	I-130 A
	I-131 A
	I-132 A
	I-133 C
	I-134 D
	I-135 A
	I-136 B
	I-137 A
	I-138 A
	I-139 D
	I-140 B
	I-141 A
	I-142 A
	I-143 A
	I-144 A
	I-145 B
	I-146 A
	I-147 A
	I-148 C

Таблица IV	
5	I-149 A
	I-150 A
	I-151 A
	I-152 C
	I-153 A
10	I-154 A
	I-155 B
	I-156 A
	I-157 A
	I-158 A
15	I-159 A
	I-160 A
	I-161 A
	I-162 A
20	I-163 A
	I-164 A
	I-165 A
	I-166 A
25	I-167 A
	I-168 A
	I-169 A
	I-170 A
30	I-171 A
	I-172 A
	I-173 A
35	I-174 A
	I-175 A
	I-176 D
	I-177 D
40	I-178 A
	I-179 D
	I-180 A
	I-181 A
45	I-182 A

Таблица IV	
	I-183 A
	I-184 A
	I-185 A
	I-186 A
	I-187 A
	I-188 A
	I-189 A
	I-190 B
	I-191 A
	I-192 B
	I-193 B
	I-194 B
	I-195 A
	I-196 A
	I-197 A
	I-198 A
	I-199 A
	I-200 B
	I-201 B
	I-202 B
	I-203 A
	I-204 A
	I-205 A
	I-206 A
	I-207 D
	I-208 A
	I-209 A
	I-210 A
	I-211 A
	I-212 A
	I-213 A
	I-214 D
	I-215 A
	I-216

Таблица IV	
	I-217 A
	II-1 A
	II-2 A
	II-3 A
	II-4 A
	II-5 A
	II-6 D
	II-7 D
	II-8 A
	II-9 A
	II-10 A
	II-11 A
	II-12 A
	II-13 A
	II-14 D
	II-15 B
	II-16 D
	II-17 A
	II-18 A
	II-19 A
	II-20 A
	II-21 B
	II-22 B
	II-23 A
	II-25 A
	II-26 A
	II-27 A
	II-28 A

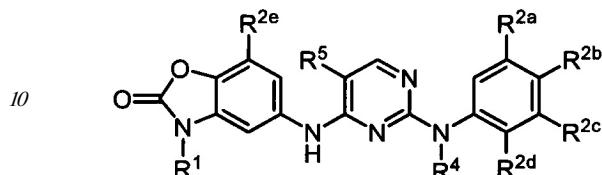
Несмотря на то, что представленное изобретение достаточно подробно описано в

целях облегчения понимания, описанные варианты реализации следует понимать как иллюстративные и не ограничивающие. Для специалиста в данной области будет понятно, что в рамках объема прилагаемой формулы изобретения могут быть осуществлены некоторые изменения и модификации.

5

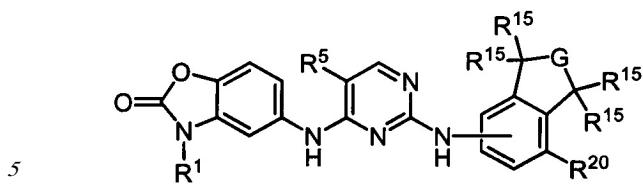
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы IA

**IA**

или его фармацевтически приемлемая соль, для которого выполняется одно из следующих условий (a)-(l):

- (a) R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой -C₁₋₃алкил; R^{2c} представляет собой -OC₁₋₃алкил; и R^{2d} представляет собой F;
- (b) R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой -OC₁₋₃алкил; R^{2c} представляет собой -OC₁₋₃алкил; и R^{2d} представляет собой H или F;
- (c) два из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой CH₃; оставшийся из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой F; и R^{2d} представляет собой F;
- (d) два из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой CH₃; оставшийся из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой -OCH₃; и R^{2d} представляет собой F;
- (e) два из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой -OCH₃; оставшийся из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой F; и R^{2d} представляет собой H или F;
- (f) два из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой -OCH₃; оставшийся из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой CH₃; и R^{2d} представляет собой F;
- (g) один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой CH₃; один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой -OCH₃; и один из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляет собой F; и R^{2d} представляет собой F;
- (h) R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой -OCH₃; и R^{2d} представляет собой F;
- (i) R^{2a} представляет собой H; R^{2b} представляет собой -OCH₃; R^{2c} представляет собой -OCH₃; и R^{2d} представляет собой F;
- (j) указанное соединение имеет структурную формулу IC:

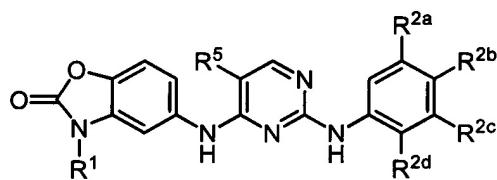
**IC**

где в формуле IC

10 R^1 представляет собой H или R^{50} ; R^5 представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, нитро, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ или $-C(O)R^a$; R^{20} представляет собой H или C_{1-6} алкил; каждый R^{15} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, или два R^{15} у одного и того же атома углерода совместно представляют собой оксо; и G представляет собой O; или

15 R^1 представляет собой H или R^{50} ; R^5 представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, нитро, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ или $-C(O)R^a$; R^{20} представляет собой H или C_{1-6} алкил; каждый R^{15} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, и два R^{15} у одного и того же атома углерода совместно представляют собой оксо; и G представляет собой NH;

20 (k) указанное соединение имеет структурную формулу IB

**IB**

где в формуле IB

30 R^1 представляет собой H или R^{50} ;

R^{2a} представляет собой H, $-C_{1-2}$ алкил, $-OC_{1-2}$ алкил, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ алкил, $-N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, галоген, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ алкил или $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

35 R^{2b} представляет собой $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2c} представляет собой H, $-C_{1-2}$ алкил, $-OC_{1-2}$ алкил, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ алкил,

$-N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, галоген, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O$

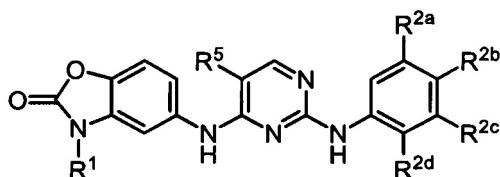
40 $(CH_2)_2-OC_{1-2}$ алкил или $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2d} представляет собой H или F; и

R^5 представляет собой H, галоген, -CN, $-C_{1-6}$ алкил, нитро, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$

45 или $-C(O)R^a$; или

(l) указанное соединение имеет структурную формулу IB

**IB**

где в формуле IB

R^1 представляет собой H или R^{50} ;

10 R^{2a} представляет собой H, $-C_{1-2}$ алкил, $-OC_{1-2}$ алкил, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ алкил, $-N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, галоген, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ алкил или $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

15 R^{2b} представляет собой H, $-C_{1-2}$ алкил, $-OC_{1-2}$ алкил, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ алкил, $-N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, галоген, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ алкил или $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

R^{2c} представляет собой $-(CH_2)_{1-2}-OH$;

20 R^{2d} представляет собой H или F; и

R^5 представляет собой H, галоген, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил, нитро, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ или $-C(O)R^a$,

и при этом в каждом из условий (а)-(л) остальные фрагменты являются такими, как 25 определено ниже:

R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил $C(O)-C_{1-6}$ алкил, CO_2-C_{1-6} алкил или R^{50} ;

каждый R^{50} представляет собой $-C(R^9)_2-A-R^{10}$, где A представляет собой O или S;

30 каждый R^9 независимо в каждом случае представляет собой H; C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил или C_{7-16} арилалкил; или, альтернативно, два R^9 у одного и того же атома углерода, к которому они присоединены, совместно образуют C_{3-8} циклоалкильную группу;

R^{10} представляет собой R^a , $-P(O)(OR^{11})_2$, $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ или $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$;

35 каждый R^{11} независимо в каждом случае представляет собой R^a или одновалентную катионную группу;

или два R^{11} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклофосфатную группу; каждый R^{12} независимо в каждом случае представляет 40 собой R^c или $-C_{1-3}$ алкил- $N(R^c)_2$; или два R^{12} , расположенные у разных атомов азота в составе $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную группу бисамида циклофосфоновой кислоты; или один R^{12} , а также R^{11} , 45 в составе группы $-P(O)(OR^{11})N(R^{12})_2$ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членную циклофосфонамидатную группу;

R^{2e} представляет собой H, R^e , R^b ; R^e , замещенный одним, двумя или тремя одинаковыми или различными R^a и/или R^b ; $-OR^e$, замещенный одним, двумя или тремя

одинаковыми или различными R^a и/или R^b ; $-SR^e$, замещенный одним, двумя или тремя одинаковыми или различными R^a и/или R^b ; $-N(R^a)R^e$, где R^e замещен одним, двумя или тремя одинаковыми или различными R^a и/или R^b ; $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$,

⁵ $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH(CH_2)_mR^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-$

¹⁰ $(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ или $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

каждый R^a независимо в каждом случае представляет собой Н, дейтерий, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{4-11} циклоалкилалкил, C_{6-10} арил или морфолин;

¹⁵ каждый R^b независимо в каждом случае представляет собой $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, гало C_{1-3} алкокси, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$,

²⁰ $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NO)H-R^a$, $-C(NO)H-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ или $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

каждый R^c независимо в каждом случае представляет собой R^a ;

²⁵ каждый R^e независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил;

C_{3-8} циклоалкил, C_{4-11} циклоалкилалкил, C_{6-10} арил, C_{7-16} арилалкил, 3-10-членный гетероалициклик, выбранный из морфолина и пиперазина; 6-7-членный гетероалициклик, выбранный из пирролидинилметила, пиперазинилметила или пиперидинилметила; бензодиоксол; или пиридин;

³⁰ каждый m представляет собой 1, 2 или 3;

каждый n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R^4 представляет собой Н или C_{1-6} алкил; и

³⁵ R^5 представляет собой Н, галоген, $-CN$; возможно замещенный C_{1-6} алкил, заместители в котором выбраны из дейтерия, OH, морфолина, пирролидина, метилпиперазина или диэтиламино; нитро; $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ или $-C(O)R^a$.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется любое из условий (а)-(ж).

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется условие (ж).

⁴⁰ 4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^5 представляет собой Н, галоген или C_{1-6} алкил.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется условие (ж).

6. Соединение по п. 1, условие (б), отличающееся тем, что R^{2a} представляет собой Н;

⁴⁵ R^{2b} представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил; R^{2c} представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил; и R^{2d} представляет собой F.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется условие (и).

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется условие (к).

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется условие (I).

10. Соединение по п. 1, представляющее собой:

I-29: 5-[2-(2-фтор-3-метокси-4-метил-фениламино)-5-метил-пирамидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она трифторацетатную соль;

⁵ I-50: 5-[2-(2-фтор-3,4-диметокси-фениламино)-5-метил-пирамидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-он;

I-51: 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3,4-диметокси-фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она трифторацетатную соль;

¹⁰ I-67: 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3-метокси-4-метилфениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-68: 5-[2-(4-этил-2-фтор-3-метокси-фениламино)-5-метил-пирамидин-4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она трифторацетатную соль;

I-71: 5-(5-хлор-2-(4-этил-2-фтор-3-метокси-фениламино)пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она трифторацетатную соль;

¹⁵ I-101: 5-(2-(3,4-диэтокси-2-фторфениламино)-5-метил-пирамидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

II-8: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидроизо-бензофуран-6-ил)-2,4-пирамидиндиамин;

II-9: N2-(1,3-дигидро-изо-бензофуран-5-ил)-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

²⁰ бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин;

II-10: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидроизо-бензофуран-5-ил)-2,4- пирамидиндиамин;

II-11: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-6-ил)-2,4-пирамидиндиамин;

²⁵ II-12: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидро-7-метил-изо-бензофуран-4-ил)-2,4-пирамидиндиамин; или

II-13: 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(1-оксо-1,3-дигидро-4-метил-изо-бензофуран-6-ил)-2,4-пирамидиндиамин.

11. Соединение по п. 1, представляющее собой:

³⁰ I-129: 4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпирамидин-2-иламино)-2-метокси-6-метил-бензилового спирта трифторацетатную соль;

I-142: N2-(3,5-диметил-4-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин;

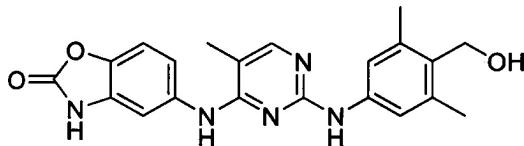
I-147: N2-(3,4-диметил-5-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

³⁵ бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин;

I-154: N2-(4-фтор-3-гидроксиметил-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пирамидиндиамин; или

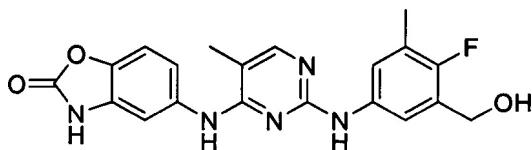
I-230: 4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпирамидин-2-иламино)-2-метокси-6-метил-бензиловый спирт.

⁴⁰ 12. Соединение по п. 1, имеющее структуру



⁴⁵ или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, которое представляет собой:

I-1: формиатную соль 5-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)

пиримидин-2-иламино)-2-метилбензонитрила;

I-2: трифторацетатную соль 4-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)

пиримидин-2-иламино)бензамида;

I-3: трифторацетатную соль 3-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)

пиримидин-2-иламино)бензамида;

I-4: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(фениламино)пиримидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-5: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3,4-диметилфениламино)пиримидин-4-

иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-6: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3,4,5-триметилфениламино)пиримидин-4-

иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-7: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)

пиримидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-8: формиатную соль 5-(5-хлор-2-(3-хлор-5-фторфениламино)пиримидин-4-иламино)

бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-9: 5-(5-хлор-2-(4-метил-3-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензо

[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-10: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3,5-диметилфениламино)пиримидин-4-

иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-11: трифторацетатную соль 4-(5-хлор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-

иламино)пиримидин-2-иламино)бензамида;

I-12: 5-(5-хлор-2-(3-метокси-5-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-иламино)

бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-13: трифторацетатную соль 5-(2-(3,5-дифторфениламино)пиримидин-4-иламино)

бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-14: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3,5-дифторфениламино)пиримидин-4-

иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-15: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-

4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-16: формиатную соль 5-(5-бром-2-(3,4,5-триметилфениламино)пиримидин-4-иламино)

бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-17: 5-[2-(3-диметиламино-4-метилфениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино]-3Н-

бензоксазол-2-он;

I-18: трифторацетатную соль 5-[5-этинил-2-(3,4,5-триметилфениламино)-пиримидин-

4-иламино]-3Н-бензоксазол-2-она;

I-19: 5-[2-(2-фтор-3-метоксифениламино)-5-метилпиримидин-4-иламино]-3Н-

бензоксазол-2- он;

I-20: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиримидин-

4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-21: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиримидин-

4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

- I-22: трифторацетатную соль 5-(5-бром-2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-23: 5-(2-(2-фтор-3-метоксифениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- ⁵ I-24: трифторацетатную соль 5-[2-(3-диметиламинофениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-она;
- I-25: 5-[2-(4-диметиламинофениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-он;
- ¹⁰ I-26: 5-[5-метил-2-(метилфениламино)-пиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-он;
- I-27: 5-[2-(4-бром-2-фтор-3-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-он;
- I-28: 5-[2-(4-бром-2-фторфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-он;
- ¹⁵ I-30: {4-[5-метил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиrimидин-2-иламино]-фенил}-ацетальдегид;
- I-31: 5-[2-(3-этинилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-он;
- I-32: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3-метокси-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- ²⁰ I-33: 5-(5-хлор-2-(3-(диметиламино)-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- I-34: 5-[2-(3-амино-4-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-он;
- I-35: трифторацетатную соль 5-[5-метил-2-(3,5-диметил-4-d₃-метилфениламино)-²⁵пиrimидин-4-иламино]-3H-бензоксазол-2-она;
- I-36: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-37: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- ³⁰ I-38: трифторацетатную соль 5-(2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-39: трифторацетатную соль метилового эфира 4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-2-фениламинопиrimидин-5-карбоновой кислоты;
- ³⁵ I-40: трифторацетатную соль метилового эфира 4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-2-(3,4,5-триметилфениламино)-пиrimидин-5-карбоновой кислоты;
- I-41: трифторацетатную соль 5-(5-нитро-2-(фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-42: трифторацетатную соль 5-(5-нитро-2-(3,4,5-триметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- ⁴⁰ I-43: трифторацетатную соль 5-(2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-5-нитропиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-44: трифторацетатную соль 5-(2-(3-метокси-4-метилфениламино)-5-нитропиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- ⁴⁵ I-45: трифторацетатную соль 5-(2-(3-(диметиламино)-4-метилфениламино)-5-нитропиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-46: 5-(5-метил-2-(3,5-диметил-4-d₃-метил)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

- I-47: трифторацетатную соль 5-(2-(3-метокси-5-(трифторметил)фениламино)-5-нитропirimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-48: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты;
- ⁵ I-49: трифторацетатную соль 4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-2-(3,4,5- trimetilфениламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты;
- I-52: 5-(5-хлор-2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d] оксазол-2(3H)-он;
- ¹⁰ I-53: 5-{2-[2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4-метилфениламино]-5-метилпиримидин-4- иламино}-3H-бензоксазол-2-он;
- I-54: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(4-карбамоилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты;
- ¹⁵ I-55: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(3-метокси-5- трифторметилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин- 5-карбоновой кислоты;
- I-56: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(3-метокси-4-метилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты;
- ²⁰ I-57: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(3-диметиламино-4- метилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин-5- карбоновой кислоты;
- I-58: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(4-фтор-3-метокси-5- метилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин-5- карбоновой кислоты;
- ²⁵ I-59: трифторацетатную соль метилового эфира 2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты;
- I-60: трифторацетатную соль 4-(5-нитро-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5- иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида;
- I-61: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4- метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- ³⁰ I-62: 5-(2-(2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино) бензо[d]оксазол-2(3H)-он;
- I-63: 5-[5-гидроксиметил-2-(3,4,5- trimetilфениламино)-пиrimидин-4-иламино]-3H- бензоксазол-2-он;
- ³⁵ I-64: 2,6-диметил-4-[5-метил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-5-иламино)-пиrimидин- 2-иламино]-бензонитрила трифторацетатную соль;
- I-65: трифторацетатную соль 5-[5-метил-2-(3-винилфениламино)-пиrimидин-4- иламино]-3H-бензоксазол-2-она;
- I-66: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3-(2-метоксиэтокси)-4- метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- ⁴⁰ I-69: трифторацетатную соль 4-(5-хлор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5- иламино)пиrimидин-2-иламино)-2,6-диметилбензонитрила;
- I-70: 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2- иламино)-2,6-диметилбензонитрил;
- I-72: трифторацетатную соль 2-фтор-3-(5-метил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол- 5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензонитрила;
- ⁴⁵ I-73: трифторацетатную соль 3-(5-хлор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5- иламино)пиrimидин-2-иламино)-2-фторбензонитрила;
- I-74: трифторацетатную соль метил-2-(4-фтор-3,5-диметилфениламино)-4-(2-оксо-

2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-5-карбоксилата;

I-75: трифторацетатную соль 5-(2-(2-фтор-4-метоксифениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-76: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-4-метоксифениламино)пиrimидин-

5 4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-77: трифторацетатную соль 5-(2-(2-фтор-3,4-бис(2-метоксиэтокси)фениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-78: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(2-фтор-3,4-бис(2-метоксиэтокси)фениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

10 I-79: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3,5-диметилфениламино)-5-(гидроксиметил)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-80: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-(гидроксиметил)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-81: трифторацетатную соль 5-(5-(гидроксиметил)-2-(3-метокси-4,5-

15 диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-82: трифторацетатную соль 5-(2-(3-(диметиламино)-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-83: трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3-(диметиламино)-4,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

20 I-84: формиатную соль 5-(2-(3-(диэтиламино)-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-85: формиатную соль 5-(2-(3-(этиламино)-4,5-диметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-86: формиатную соль 5-(5-хлор-2-(3-(диэтиламино)-4,5-диметилфениламино)

25 пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-87: формиатную соль 5-(5-хлор-2-(3-(этиламино)-4,5-диметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-88: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

30 I-89: ди-трифторацетатную соль 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((диметиламино)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-90: ди-трифторацетатную соль 7-((диэтиламино)метил)-5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-91: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((пирролидин-

35 1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

I-92: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((пиперидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

I-93: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((4-метилпiperазин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

40 I-94: трет-бутил-4-((5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-7-ил)метил)piperазин-1-карбоксилат;

I-95: дитрифторацетатную соль 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((piperазин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-96: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-((E)-3-

45 хлорпроп-1-енил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

I-97: ди-трифторацетатную соль 5-(5-(диэтиламино)метил)-2-(3,4,5-триметилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

I-98: 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-((пирролидин-1-ил)метил)пиrimидин-4-

иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-99: 5-(2-(3,4,5-т trimetilfениламино)-5-((пиперидин-1-ил)метил)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-100: 5-(2-(3,4,5-т trimetilfениламино)-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиrimидин-

5 4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-102: 5-(2-(2-фтор-3,4-d₆-диметоксиfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-103: ди-трифторацетатную соль 5-(2-(3-этокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

10 I-104: ди-трифторацетатную соль 5-(5-хлор-2-(3-этокси-4,5-диметилfениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-106: соль метансульфокислоты 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-107: соль бензосульфокислоты 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-108: соль бензосульфокислоты 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-109: трифторацетатную соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

20 I-110: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)пиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-111: трифторацетатную соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

25 I-112: трифторацетатную соль 7-фтор-5-(5-фтор-2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-114: сернокислую соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-115: (5-(2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метилфосфат динатрия;

30 I-116: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3-гидрокси-5-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-117: трифторацетатную соль 5-(2-(3-гидрокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

35 I-119: 5-(5-фтор-2-(2-фтор-5-метоксиfениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;

I-120: трифторацетатную соль 5-(2-(3-фтор-5-метокси-4-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-121: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(3-фтор-5-метокси-4-метилfениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

40 I-122: трифторацетатную соль 5-(2-(2-фтор-5-метокси-4-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-123: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(2-фтор-5-метокси-4-метилfениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

45 I-124: трифторацетатную соль 5-(2-(4-хлор-3-метокси-5-метилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-125: трифторацетатную соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилfениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-126: трифторацетатную соль 5-(2-(3,4,5-т trimetilfениламино)-5-метилпиrimидин-

4-иламино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-127: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-128: этил-4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпиrimидин-

5 2-иламино)-2-метокси-6-метилбензоат;

I-130: аргининовую соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;

I-131: соль бензолсульфокислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;

I-132: Трис соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;

I-133: N4-{3-[2-(N,N-диметиламино)этокси]фосфинилоксиметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил}-5-метил-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамин;

I-134: N4-{3-бис[2-(N,N-диметиламино)этокси]фосфинилоксиметил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил}-5-метил-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамин;

I-135: соль памоевой кислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;

I-136: дикалиевую соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;

I-137: соль метансульфокислоты и 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;

I-138: N2-(3,5-диметил-4-метоксикарбонил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-139: N2-этил-N2-(3,4,5-триметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

25 бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-140: N2-(4-карбокси-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-141: N2-(4-бензилоксикарбонил-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-143: N2-(3,5-диметил-4-метоксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-144: N2-(3,4-диметил-5-метоксикарбонил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-145: N2-(3-карбокси-4,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

35 бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-146: соль бензолсульфокислоты и N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамина;

I-148: N2-(4-н-бутил-3-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-149: N2-(4-бром-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-150: N2-(4-трет-бутоксикарбонил-3,5-диметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-151: сернокислую соль N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-

45 дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамина;

I-152: N2-(3-карбокси-4-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;

I-153: N2-(4-фтор-3-метоксикарбонил-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-

- 1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
- I-154: N2-(4-фтор-3-гидроксиметил-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
- I-155: N2-(3-карбокси-4-фтор-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
- I-156: соль хлороводородной кислоты 5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-N2-(3,4,5- trimетил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;
- I-157: формиатную соль 5-(2-(4-ацетилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-158: формиатную соль 5-(2-(4-(1-(циклогексиламино)этил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-159: формиатную соль N-циклогексил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида;
- I-160: формиатную соль 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-N-пропилбензамида;
- I-161: формиатную соль N-циклогексил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида;
- I-162: формиатную соль N-этил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)бензамида;
- I-163: формиатную соль 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-N-изопропилбензамида;
- I-164: формиатную соль N-циклогексил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2-метоксибензамида;
- I-165: формиатную соль N-циклогексил-4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-2-(трифторметил)бензамида;
- I-166: формиатную соль 4-(5-фтор-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-иламино)пиrimидин-2-иламино)-N-фенил-2-(трифторметил)бензамида;
- I-167: трифторметатную соль 5-(2-(4-метил-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-168: трифторметатную соль 5-(2-(4-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-169: ди-трифторметатную соль 5-(2-(3-фтор-5-морфолинофениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-170: ди-трифторметатную соль 5-(2-(3-фтор-5-(4-метилпiperазин-1-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-171: трифторметатную соль 5-(2-(3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-172: трифторметатную соль 5-(2-(3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-173: трифторметатную соль 5-(2-(4-фтор-3-(метилсульфонил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-174: трифторметатную соль 5-(5-фтор-2-(3-d₃-метокси-5-метилфениламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-175: трифторметатную соль 5-(2-(3-(трифторметил)-5-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-176: трифторметатную соль 5-(2-(3-(трифторметил)-5-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-177: трифторметатную соль 5-(2-(3-метокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-178: трифторметатную соль 5-(2-(4-метокси-3-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-она;
- I-179: трифторметатную соль 5-(2-(3-метокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-

4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-180: трифторацетатную соль 5-(2-(4-метокси-3-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-181: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

5 фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-182: трифторацетатную соль 5-(2-(3,4-диметокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-183: трифторацетатную соль 5-(2-(3,4-диметокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

10 I-184: трифторацетатную соль 5-(2-(3,4-диметокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-185: трифторацетатную соль 5-(2-(3-хлор-4,5-диметоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-186: ди-трифторацетатную соль 5-(2-(4-(2-морфолиноэтокси)-3,5-

15 диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-187: трифторацетатную соль 5-(2-(3,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-188: трифторацетатную соль 5-(2-(3,4,5-триметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

20 I-189: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-190: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-191: трифторацетатную соль 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-5-

25 фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-192: трифторацетатную соль 5-(2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-метилбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-193: трифторацетатную соль 5-(2-(2,4-дифтор-3-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)-7-фторбензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

30 I-194: трифторацетатную соль 5-(2-(3,5-диметокси-4-метилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-195: трифторацетатную соль 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-196: формиатную соль 5-(2-(4-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)

35 бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-197: формиатную соль 5-(2-(3-(дифторметил)-4-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-198: трифторацетатную соль 5-(2-(3-(дифторметил)-5-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

40 I-199: трифторацетатную соль 5-(2-(3-(фторметил)-5-метоксифениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-200: трифторацетатную соль 5-(2-(4-изопропилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-201: трифторацетатную соль 5-(2-(4-трет-бутилфениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-202: трифторацетатную соль 5-(2-(п-толиламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

I-203: 5-(2-(4-метил-3-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо

- [d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-204: 5-(2-(4-метил-3-(пиридин-3-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-205: 5-(2-(4-фтор-3-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-206: 5-(2-(4-фтор-3-(пиридин-3-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-207: формиатную соль 5-(2-(3-метокси-4-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;
 I-208: формиатную соль 5-(2-(4-метокси-3-(пиридин-4-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;
 I-209: формиатную соль 5-(2-(4-метокси-3-(пиридин-3-ил)фениламино)-5-фторпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;
 I-210: 5-фтор-N2-[3-(1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)]фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-211: 5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-212: 5-фтор-N2-(4-метокси-3-трифторметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-213: N2-[3-(циклогексилкарбонилметокси)-4-метокси]фенил-5-фтор-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-214: 5-фтор-N2-(3,4,5-триметил)фенил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-215: N2-(3,5-диметил-4-фтор)фенил-5-фтор-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-216: лизиновую соль 5-метил-N4-[3-(фосфоноокси)метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил]-N2-(3,4,5-триметил)фенил-2,4-пиrimидиндиамина;
 I-217: N2-(3,4,5-триметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиrimидиндиамин;
 I-220: 5-(2-(4-(аминометил)фениламино)-5-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-221: 5-(2-(4-фтор-3-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-222: 5-(2-(4-фтор-3-тридейтерий-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-223: 5-(2-(3-метокси-4,5-диметилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-224: 5-(2-(3-тридейтерий-метокси-4,5-диметилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-225: 5-(2-(4-(гидроксиметил)-3-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он;
 I-226: 5-(2-(4-фтор-3-тридейтерий-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метил-ди-трет-бутил-фосфат;
 I-227: 5-(2-(4-фтор-3-тридейтерий-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиrimидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2Н)-ил)метил-трет-бутил-гидрофосфат;
 I-228: 5-(2-(4-фтор-3-тридейтерий-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-

метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метил-дигидрофосфат;

I-229: динатрий (5-(2-(4-фтор-3-тридейтерий-метокси-5-метилфениламино)-6-D-5-тридейтерий-метилпиримидин-4-иламино)-2-оксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)метил-фосфат; или

5 I-231: 4-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-метилпиримидин-2-иламино)-2-метокси-6-метилбензойную кислоту.

15. Соединение по п. 11, представляющее собой соединение I-142: N2-(3,5-диметил-4-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин.

10 16. Соединение по п. 11, представляющее собой соединение I-147: N2-(3,4-диметил-5-гидроксиметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин.

17. Соединение по п. 14, представляющее собой соединение I-154: N2-(4-фтор-3-гидроксиметил-5-метил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин.

15 18. Соединение, которое представляет собой:

II-1: трифторацетатную соль 5-(5-фтор-2-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

20 II-2: диформиатную соль 5-(5-фтор-2-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

II-3: диформиатную соль 5-(5-фтор-2-(7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

II-4: формиатную соль (Z)-5-(5-фтор-2-(2-метил-1-оксо-1,2,3,6-тетрагидробензо[c]азоцин-9-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

25 II-5: формиатную соль 5-(5-фтор-2-(5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

II-6: 5-(2-(нафталин-2-иламино)-5-нитропиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она трифторацетатную соль;

30 II-7: 2-(нафталин-2-иламино)-4-(2-оксо-2,3-дигидро-бензоксазол-5-иламино)-пиrimидин-5-карбоновой кислоты метилового эфира трифторацетатную соль;

II-23: формиатную соль 5-(5-фтор-2-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[c]азепин-7-иламино)пиrimидин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

II-25: формиатную соль 7-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она;

35 II-26: трифторацетатную соль 6-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она;

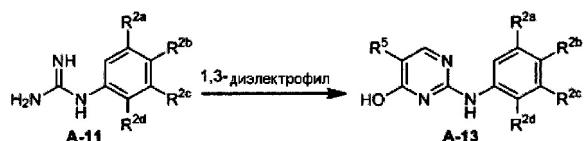
II-27: трифторацетатную соль 7-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она; или

40 II-28: трифторацетатную соль 7-(4-(2,3-дигидро-2-оксобензо[d]оксазол-5-иламино)-5-фторпиrimидин-2-иламино)-4,5-дигидро-1-метил-1H-бензо[b]азепин-2(3H)-она.

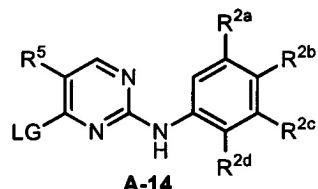
19. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности JAK3 киназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-18 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20. Способ получения соединения формулы IA по п. 1, включающий:

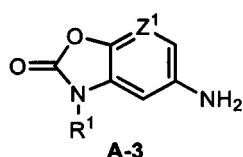
45 (i) взаимодействие гуанидина формулы A-11 и 1,3-диэлектрофила с получением 4-гидроксипиrimидин-2-ил-амина формулы A-13;



5 (ii) превращение A-13 в 4-ухоходящая группа-пиридин-2-ил-амин формулы A-14; и



10 (iii) взаимодействие указанного 4-ухоходящая группа-пиридин-2-ил-амина A-14 и арила или гетероариламина, A-3;

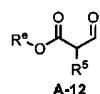


15 где Z^1 представляет собой CH или CR^2 , где R^2 такой, как определено для R^{2a-e} в п.

1, и

20 LG представляет собой галоген, арилсульфонат, алкилсульфонат, фосфонат, азид или $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^e$.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный 1,3-диэлектрофил представляет собой β -альдегидный сложный эфир формулы A-12



25 где R^e независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероалициклик, выбранный из морфолина и пiperазина; 6-7-членный гетероалициклик, выбранный из пирролидинилметила, пиперазинилметила или пиперидинилметила; бензодиоксол; или пиридин; и

30 R^5 представляет собой H ; галоген; возможно замещенный C_{1-6} алкил, заместители в котором выбраны из дейтерия, OH , морфолина, пирролидина, метилпиперазина или диэтиламино; нитро; или $-\text{CO}_2\text{R}^a$.

35 22. Способ ингибирования активности JAK3 киназы, включающий приведение JAK3 киназы в контакт с количеством соединения по пп. 1-18 или фармацевтической композиции по п. 19, эффективным для ингибирования активности указанной JAK3 киназы.

40

45