



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81758** (13) **C2**

(51) МПК (2006)
A61K 31/505
A61K 31/506
A61K 31/519
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 1/00
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(54) СПОЛУКИ 2,4-ПІРИМІДИНДІАМІНУ ТА ЇХНЄ ВИКОРИСТАННЯ

1

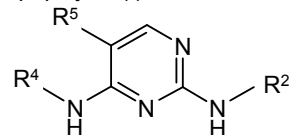
2

(21) 20040807192
(22) 31.01.2003
(24) 11.02.2008
(86) PCT/US03/03022, 31.01.2003
(31) 60/353,267
(32) 01.02.2002
(33) US
(31) 60/353,333
(32) 01.02.2002
(33) US
(31) 60/399,673
(32) 29.07.2002
(33) US
(31) 60/434,277
(32) 17.12.2002
(33) US
(72) СІНГ РЕДЖІНДЕР, GB/US, АРГАДЕ АНКУШ, IN/US, ПАЯН ДОНАЛЬД ДЖ., МОЛІНОКС СЬЮЗАН, ХОЛЛАНД САША ДЖ., GB/US, КЛОУФ ДЖЕФРІ, КЕЙМ ХОЛГЕР, DE/US, БАМІДІПАТІ СОМАСЕКХАР, IN/US, СІЛВЕЙН КЕТРИН, FR/US, ЛІ ХУІ, CN/US, РОССІ АЛЕКСАНДЕР Б.

(73) РІГЕЛЬ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК.

(56) JP 3127790 A 30.05.1991
WO 99 31073 A1 24.06.1999
WO 02004429 A1 17.01.2002
GB 2.373.186 A 18.09.2002

(57) 1. 2,4-Піримідиндіамінова сполука структурної формули (I):



і її солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і проліки, де:
R² вибраний із групи, що складається з фенілу, монозаміщеного в 3- або 5-положенні групою R⁸, фенілу, ди- або тризаміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, і 5-15-членного гетероарилу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸;
R⁴ вибраний із групи, що складається з фенілу, заміщеного однією або більше однаковими або

(13) **C2**

(11) **81758**

(19) **UA**

різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ;
 R^5 вибраний із групи, що складається з -CN, -NC, фтору, (C1-C3)галогеноалкілу, (C1-C3)пергалогеноалкілу, (C1-C3)фторалкілу, (C1-C3)перфторалкілу, -CF₃, (C1-C3)галогеноалкокси, (C1-C3)пергалогеноалкокси, (C1-C3)фторалкокси, (C1-C3)перфторалкокси, -OCF₃, -C(O) R^a , -C(O)OR^a, -C(O)CF₃ і -C(O)OCF₃;
 R^8 вибраний із групи, що складається з R^a , R^b , R^a , заміщеного одним або більше однаковими або різними R^a або R^b , -OR^a, заміщеного одним або більше однаковими або різними R^a або R^b , -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b і -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b;
кожний R^a незалежно вибраний із групи, що складається з водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;
кожний R^b являє собою придатну групу, незалежно вибрану з групи, що складається з =O, -OR^d, (C1-C3)галогеноалкілокси, -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галогену, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O) R^d , -S(O)₂ R^d , -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O) R^d , -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O) R^d , -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH) R^a , -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O) R^d , -OC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_n R^d , -[NRa(O)]_n R^d , -[NHC(O)]_nOR^d, -[NRa(O)]_nOR^d, -[NHC(O)bNR^cR^c], -[NRa(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c і -[NRa(NR^a)]_nNR^cR^c;
кожний R^c незалежно являє собою захисну або групу R^a або, альтернативно, два R^c разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, що може включати один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який може бути заміщений однією або більше однаковими або різними групами R^a ;
кожний R^d незалежно являє собою захисну або групу R^a ;
кожний R^e незалежно вибраний із групи, що складається з (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожний m незалежно являє собою ціле число від 1 до 3; і

кожний p незалежно являє собою ціле число від 0 до 3, за умови, що:

(1) коли R^2 являє собою заміщений феніл, то R^5 не є ціано;

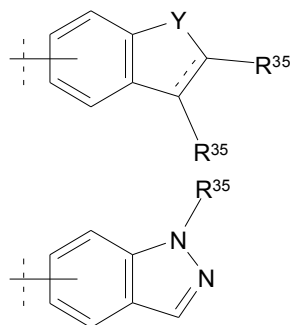
(2) коли R^2 і R^4 кожний незалежно являють собою заміщений або незаміщений пірол або індол, то R^2 і R^4 приєднані до молекули, що залишилася, через кільцевий атом кльця; і

(3) сполука не є

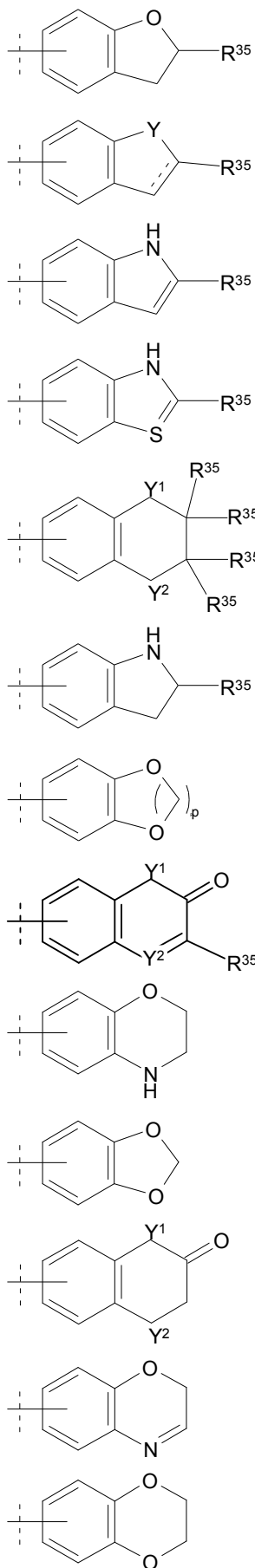
N2,N4-біс(3-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (R092788);
N2,N4-біс(3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (R067962);
N2,N4-біс(2,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (R067963);
N2,N4-біс(3,4-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (R067964);
N2,N4-біс(2,4-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (R070791);
N2,N4-біс(3-бромфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (R008958); або
N2,N4-біс[(3-хлор-4-метоксифеніл)]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном.

2. Сполука за п. 1, де R^2 вибраний із групи, що складається з 5-10-членного гетероарилу, бензодіоксанілу, 1,4-бензодіоксан-(5 або 6)-ілу, бензодіоксолілу, 1,3-бензодіоксол-(4 або 5)-ілу, бензоксазинілу, 1,4-бензоксазин-(5,6,7 або 8)-ілу, бензоксазолілу, 1,3-бензоксазол-(4,5,6 або 7)-ілу, бензопіранілу, бензопіран-(5,6,7 або 8)-ілу, бензотриазолілу, бензотриазол-(4,5,6 або 7)-ілу, 1,4-бензоксазиніл-2-ону, 1,4-бензоксазин-(5,6,7 або 8)-іл-2-ону, 2H-1,4-бензоксазиніл-3(4H)-ону, 2H-1,4-бензоксазин-(5,6,7 або 8)-іл-3(4H)-ону, 2H-1,3-бензоксазиніл-2,4(3H)-діону, 2H-1,3-бензоксазин-(5,6,7 або 8)-іл-2,4(3H)-діону, бензоксазоліл-2-ону, бензоксазол-(4,5,6 або 7)-іл-2-ону, дигідрокумаринілу, дигідрокумарин-(5,6,7 або 8)-ілу, 1,2-бензопіронілу, 1,2-бензопірон-(5,6,7 або 8)-ілу, бензофуранілу, бензофуран-(4,5,6 або 7)-ілу, бензо[b]фуранілу, бензо[b]фуран-(4,5,6 або 7)-ілу, індолілу, індол-(4,5,6 або 7)-ілу, піролілу і пірол-(1 або 2)-іолу, кожний з яких може бути заміщений однією або більше однаковими або різними групами R^8 , де R^8 такий, як визначено в п. 1.

3. Сполука за п. 1, де один або обидва з R^2 і R^4 незалежно один від одного являють собою гетероарил, вибраний із групи, що складається з:

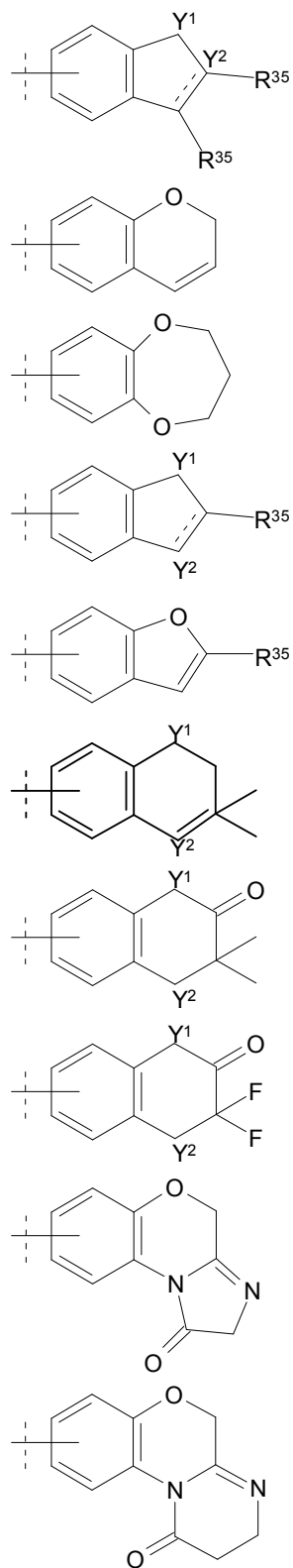


5

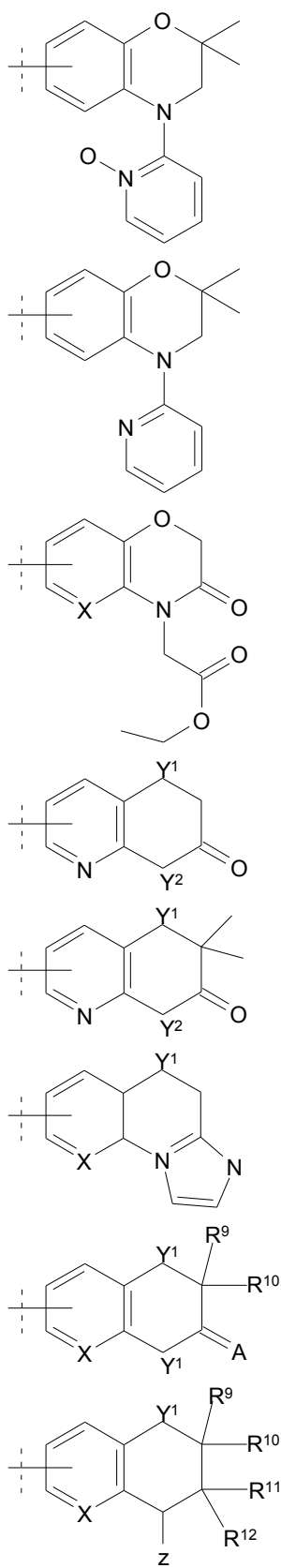


81758

6

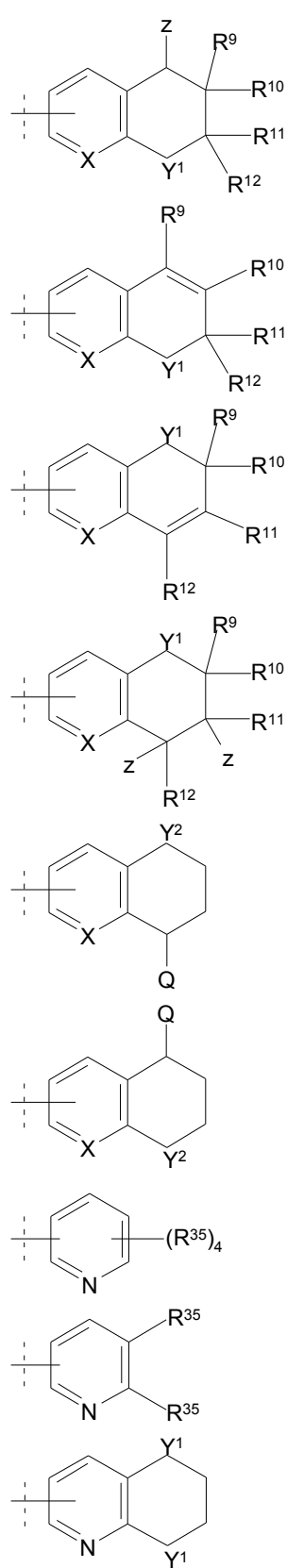


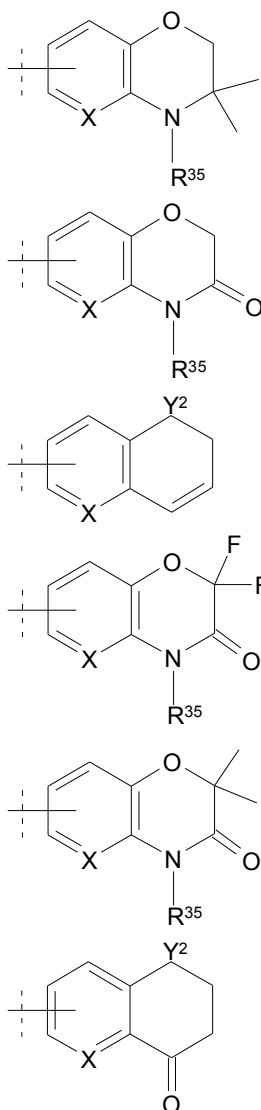
7



81758

8





де:

R являє собою ціле число від одного до трьох;
кожне -- -- незалежно являє собою простий зв'язок
або подвійний зв'язок;

R^{35} являє собою водень або R^8 , де R^8 такий, як визначено в п. 1;

X вибраний із групи, що складається з CH , N і N-O ;
кожен Y незалежно вибраний із групи, що складається з O , S і NH ;

кожен Y^1 незалежно вибраний із групи, що складається з O , S , SO , SO_2 , SONR^{36} , NH і NR^{37} ;

кожен Y^2 незалежно вибраний із групи, що складається з CH , CH_2 , O , S , N , NH і NR^{37} ;

R^{36} являє собою водень або алкіл;

R^{37} вибраний із групи, що складається з водню і прогруппи;

R^{38} вибраний із групи, що складається з алкілу й арилу;

A вибраний із групи, що складається з O , NH і NR^{38} ;

R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} кожний, незалежно один від одного, вибраний із групи, що складається з алкілу, алкокси, галогену, галогеноалкокси, аміноалкілу і гідроксиалкілу або, альтернативно,

R^9 і R^{10} або R^{11} і R^{12} , або R^9 і R^{10} і R^{11} і R^{12} разом утворюють оксогрупу;

кожний Z вибраний із групи, що складається з гідроксилу, алкокси, арилокси, складного ефіру і карбамату;

Q вибраний із групи, що складається з $-\text{OH}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NHR}^{39}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHR}^{39}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^{39}-\text{CHR}^{40}-\text{R}^b$, $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^b$ і $-\text{NR}^{39}-\text{C}(\text{O})-\text{CHR}^{40}-\text{NR}^c\text{R}^c$;

R^{39} і R^{40} кожний, незалежно один від одного, вибраний із групи, що складається з водню, алкілу, арилу, алкілурилу, арилалкілу і NHR^b ; і

R^a , R^b і R^c такі, як визначено в п. 1.

4. Сполука за п. 3, де R^2 і R^4 однакові.

5. Сполука за п. 3, де кожний R^{35} незалежно вибраний із групи, що складається з водню, R^d , $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ і $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^d$, де m , R^c і R^d такі, як визначено в п. 1.

6. Сполука за п. 5, де кожний m являє собою одиницю.

7. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою можливо заміщений гетероарил, приєднаний до частини молекули, що залишилася, через кільцевий атом вуглецю.

8. Сполука за п. 1, де R^4 являє собою можливо заміщений гетероарил, приєднаний до частини молекули, що залишилася, через кільцевий атом вуглецю.

9. Сполука за п. 1, де один або обоє R^2 і R^4 незалежно один від одного являють собою феніл, заміщений однією, двома або трьома групами R^8 , де R^8 такий, як визначено в п. 1.

10. Сполука за п. 9, де кожний з R^2 і R^4 являє собою однакові або різні заміщені феніли.

11. Сполука за п. 9, де феніл є монозаміщеним.

12. Сполука за п. 11, де феніл R^4 заміщений в орто-, мета- або пара-положенні.

13. Сполука за п. 12, де R^8 вибраний із групи, що складається з $(\text{C}1-\text{C}10)$ алкілу, $(\text{C}1-\text{C}10)$ розгалуженого алкілу, $-\text{OR}^d$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ і $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, де m , R^a , R^c і R^d такі, як визначено в п. 1.

14. Сполука за п. 9, де феніл є дизаміщеним.

15. Сполука за п. 14, де замісники R^8 знаходяться в позиціях 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- або 3,5-.

16. Сполука за п. 14, де кожний R^8 незалежно вибраний із групи, що складається з $(\text{C}1-\text{C}10)$ алкілу, $(\text{C}1-\text{C}10)$ розгалуженого алкілу, $-\text{OR}^a$, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b , $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ і $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, де m , R^a , R^b і R^c такі, як визначено в п. 1.

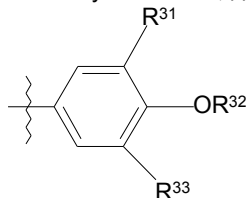
17. Сполука за п. 9, де феніл є тризаміщеним.

18. Сполука за п. 17, де замісники R^8 знаходяться в позиціях 2,3,4-; 2,3,5-; 2,3,6-; 2,4,5-; 2,4,6-; 2,5,6- або 3,4,5-.

19. Сполука за п. 18, де кожний R^8 незалежно вибраний із групи, що складається з $(\text{C}1-\text{C}10)$ алкілу, $(\text{C}1-\text{C}10)$ розгалуженого алкілу, $-\text{OR}^a$,

можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b , $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ і $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, де m , R^a , R^b і R^c такі, як визначено в п. 1.

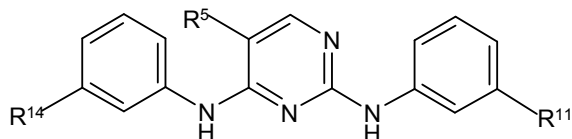
20. Сполука за п. 17, де феніл має формулу:



де: R^{31} являє собою метил або (C1-C6)алкіл; R^{32} являє собою водень або метил(C1-C6)алкіл; і R^{33} являє собою галогенову групу.

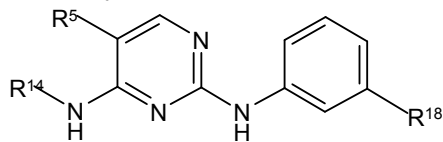
21. Сполука за п. 10, де R^2 і R^4 однакові.

22. Сполука за п. 1, що має структуру відповідно до формули (Ib):



і її солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і проліки, де R^{11} і R^{14} кожний, незалежно один від одного, вибраний із групи, що складається з гідрокси, (C1-C6)алкокси і $-NR^cR^c$; і R^5 і R^c такі, як визначено в п. 1.

23. Сполука за п. 1, що має структуру відповідно до формули (Ic):



і її солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки, де:

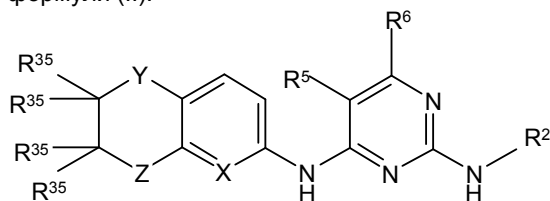
R^{14} являє собою феніл, заміщений 1-3 однаковими або різними групами R^8 , або 5-14-членний гетероарил, можливо заміщений 1-4 однаковими або різними групами R^8 , де R^8 визначений за п. 1; R^5 такий, як визначений у п. 1; і

R^{18} являє собою $-O(CH_2)_m-R^b$, де m і R^b такі, як визначено в п. 1.

24. Сполука за п. 23, де R^{14} являє собою можливо заміщений гетероарил.

25. Сполука за п. 23, де R^{18} являє собою $-O-CH_2-C(O)-NHCH_3$.

26. 2,4-Піримідиндіамінова сполука структурної формули (II):



включаючи її солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки, де:

X вибраний із групи, що складається з N і CH;

Y вибраний із групи, що складається з O, S, SO, SO_2 , $SONR^{36}$, NH, NR^{35} і NR^{37} ;

Z вибраний із групи, що складається з O, S, SO, SO_2 , $SONR^{36}$, NH, NR^{35} і NR^{37} ;

R^2 вибраний із групи, що складається з (C1-C6)алкілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8)циклоалкілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15)арила, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , фенілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарила, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ;

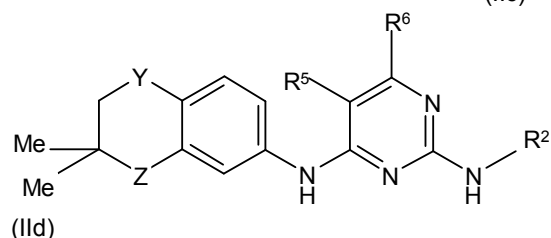
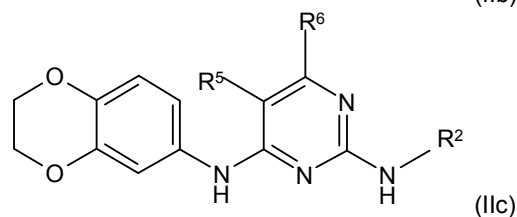
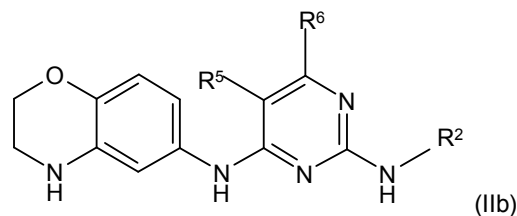
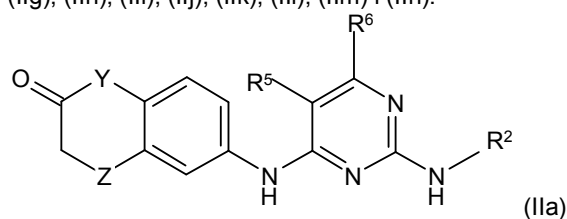
R^5 вибраний із групи, що складається з R^6 , (C1-C6)алкілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C1-C4)алканілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C2-C4)алкенілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і (C2-C4)алкінілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ;

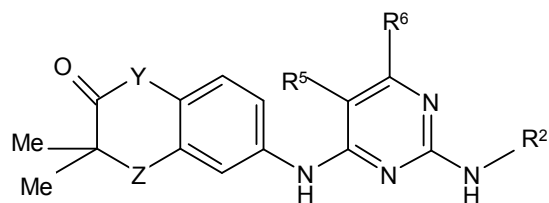
R^6 незалежно вибраний із групи, що складається з водню, електронегативної групи, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3)галогеноалкілокси, (C1-C3)пергалогеноалкілокси, $-NR^cR^c$, галогену, (C1-C3)галогеноалкілу, (C1-C3)пергалогеноалкілу, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ і $-[NHC(NH)]_bNR^cR^c$, (C5-C10)арила, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , фенілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C6-C16)арилалкілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і 6-16-членного гетероарилалкілу, можливо заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ;

R^6 вибраний із групи, що складається з R^a , R^b , R^a , заміщеного одним або більше однаковими або різними R^a або R^b , $-OR^a$, заміщеної одним або більше однаковими або різними R^a або R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_mC(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_mC(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-$

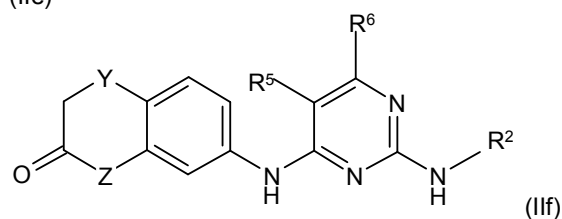
$C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ і $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;
кожний R^{35} незалежно від інших вибраних із групи, що складається з водню і R^8 , або, альтернативно, два R^{35} , зв'язані з тим самим атомом вуглецю, разом утворюють оксо ($=O$), NH або групу NR^{38} , а інші два R^{35} кожний незалежно один від одного вибрані з групи, що складається з водню і R^8 ;
кожний R^{36} незалежно вибраний із групи, що складається з водню і (C1-C6)алкілу;
кожний R^{37} незалежно вибраний із групи, що складається з водню і прогупи;
 R^{38} вибраний із групи, що складається з (C1-C6)алкілу і (C5-C14)арилу;
кожний R^a незалежно вибраний із групи, що складається з водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;
кожний R^b являє собою придатну групу, незалежно вибрану із групи, що складається з $=O$, $-OR^d$, (C1-C3)галогеноалкілокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NRa(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NRa(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NRa(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ і $-[NRa(NR^a)]_nNR^cR^c$;
кожний R^c незалежно являє собою захисну групу або R^a , або, альтернативно, кожен R^c разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, що може включати один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів, і який може бути заміщений однією або більше однаковими або різними R^a або придатними групами R^b ;
кожний R^d незалежно являє собою захисну або групу R^a ;
кожний R^e незалежно вибраний із групи, що складається з (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;
кожний m незалежно являє собою ціле число від 1 до 3; і
кожний n незалежно являє собою ціле число від 0 до 3.
27. Сполука за п. 26, де R^6 являє собою водень.
28. Сполука за п. 26, де Y і Z кожний незалежно один від одного вибраний із групи, що складається з O і NH .
29. Сполука за п. 28, де X являє собою CH .

30. Сполука за п. 29, де кожний із Y і Z являє собою O .
31. Сполука за п. 30, де кожний R^{35} являє собою водень.
32. Сполука за п. 29, де Y являє собою O , і Z являє собою NH .
33. Сполука за п. 32, де два R^{35} , зв'язані з тим самим атомом вуглецю, разом утворюють оксогрупу.
34. Сполука за п. 33, де кожний із двох інших R^{35} являє собою водень, метил або фтор.
35. Сполука за п. 26, де R^2 являє собою феніл, заміщений однією або більше однаковими або різними групами R^8 .
36. Сполука за п. 35, де феніл є монозаміщеним групою R^8 .
37. Сполука за п. 35, де феніл є дизаміщеним двома однаковими або різними групами R^8 .
38. Сполука за п. 35, де феніл є тризаміщеним трьома однаковими або різними групами R^8 .
39. Сполука за п. 38, де групи R^8 розташовані в 3-, 4- і 5-позиціях фенільного кільця.
40. Сполука за п. 39, де кожна з груп R^8 незалежно одна від іншої вибрана з групи, що складається з (C1-C6)алкілу і (C1-C6)алкокси.
41. Сполука за п. 26, вибрана з групи, що складається із сполук (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm) і (IIIn):

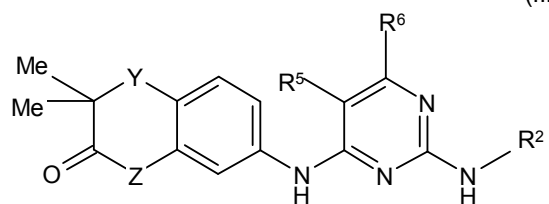




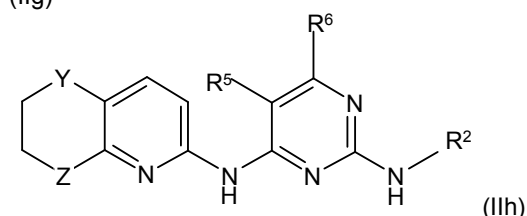
(Ile)



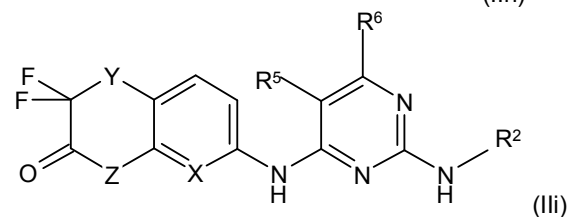
(IIlf)



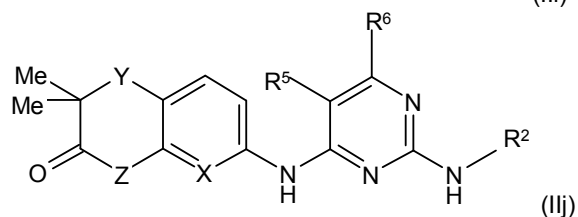
(IIlg)



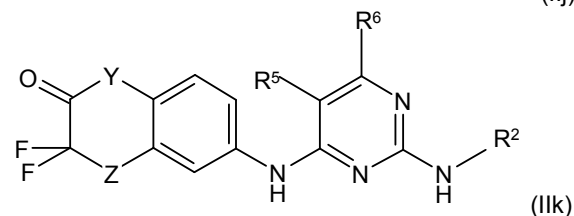
(IIlh)



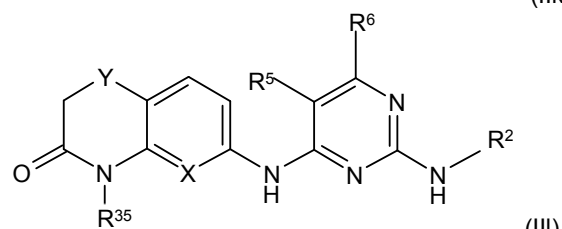
(IIli)



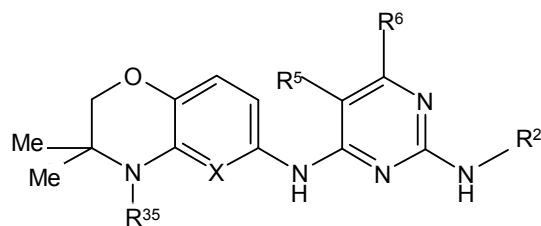
(IIlj)



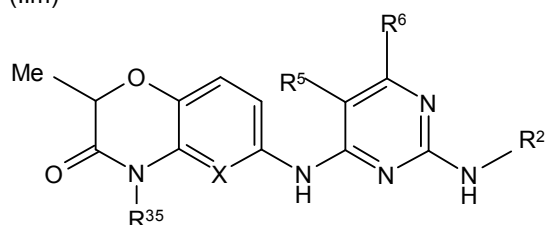
(IIlk)



(III)



(IIIm)



(IIIn)

42. Сполука за п. 41, де R^{35} являє собою водень.

43. Сполука за будь-яким із пп. 26-42, де R^6 являє собою водень.

44. Сполука за будь-яким із пп. 1-43, де R^5 вибраний із групи, що складається з фтору, $-CF^3$ і $-OCF^3$.

45. Сполука за п. 44, де R^5 являє собою фтор.

46. Сполука за будь-яким із пп. 1-45, що інгібує дегрануляцію тучних клітин або базофілів, із середньою інгібуючою концентрацією IC_{50} приблизно 20 μM або менше, обмірювану в аналізі in vitro.

47. N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін і його солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки.

48. N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл-метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін і його солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки.

49. N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін і його солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки.

50. N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін і його солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки.

51. N-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-іл]-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін і його солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки.

52. N4-[2Н-піrido[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он-6-іл]-5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін і його солі, гідрати, сольвати, N-оксиди і/або проліки.

53. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-52 і/або її сіль, гідрат, сольват, N-оксид і/або проліки, і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач і/або ексципієнт.

54. Композиція за п. 53, де сполука знаходиться у формі фармацевтично прийнятної солі.

55. Композиція за п. 54, де сіль являє собою гідрохлорид, гідросульфат, сульфат, фосфат,

алкансульфонат, метансульфонат, етансульфонат або пара-толуолсульфонат.

56. Спосіб інгібування дегрануляції клітини *in vitro*, при якому клітину, здатну зазнавати дегрануляції, приводять у контакт із кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або її солі, гідрату, сольвату, N-оксиду і/або проліків, ефективною для інгібування дегрануляції клітини.

57. Спосіб за п. 56, де клітина являє собою людську гладку клітину, базофіл, нейтрофіл або еозинофіл.

58. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або її солі, гідрату, сольвату, N-оксиду і/або проліків при виготовленні лікарського засобу для інгібування дегрануляції клітини тварини, здатної зазнавати дегрануляції.

59. Застосування за п. 58, де клітина являє собою людську гладку клітину, базофіл, нейтрофіл або еозинофіл.

60. Спосіб інгібування Syk кінази *in vitro*, при якому здійснюють стадію приведення в контакт Syk кінази або її активного фрагмента з ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або її сіллю, гідратом, сольватом, N-оксидом і/або проліками.

61. Спосіб за п. 60, що здійснюють з виділеною або рекомбінантною Syk кіназою, або клітиною або клітинною популяцією, що експресують ендегенну або рекомбінантну Syk кіназу.

62. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або її солі, гідрату, сольвату, N-оксиду і/або проліків при виготовленні лікарського засобу для інгібування Syk кінази.

63. Спосіб інгібування каскаду передачі сигналу через рецептор Fc *in vitro*, при якому здійснюють стадію приведення в контакт клітини, що містить рецептор Fc, що має гамма-гомодимер, із кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або її солі, гідрату, сольвату, N-оксиду і/або проліків, ефективною для інгібування каскаду передачі в ній сигналу.

64. Спосіб за п. 63, де рецептор Fc вибраний з Fc α RI, Fc γ RI, Fc γ RIII і Fc ϵ RI.

65. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або її солі, гідрату, сольвату, N-оксиду і/або проліків, при виготовленні лікарського засобу для інгібування каскаду передачі сигналу через рецептор Fc.

66. Застосування за п. 65, де рецептор Fc вибраний з Fc α RI, Fc γ RI, Fc γ RIII і Fc ϵ RI.

67. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-52 і/або його солі, гідрату, сольвату, N-оксиду і/або проліків при виготовленні лікарського засобу для лікування захворювання, що характеризується, викликане або асоційоване з дегрануляцією тучних клітин або базофілів у тварини.

68. Застосування за п. 67, де тварина являє собою людину.

69. Застосування за п. 68, де захворювання вибране з алергійних захворювань, слабковираженого рубцювання, захворювань, асоційованих з руйнуванням тканини, захворювань, асоційованих із запаленням тканини, запалення і рубцювання.

70. Застосування за п. 69, де алергійне захворювання вибране з кон'юнктивіту, риніту, астми, атопічного дерматиту і харчових алергій.

71. Застосування за п. 69, де слабковиражене рубцювання вибране зі склеродерми, збільшеного фіброзу, келоїдів, постхірургічних рубців, легеневого фіброзу, спазмів судин, мігрени, реперфузійного ушкодження і постінфаркту міокарда.

72. Застосування за п. 69, де захворювання, асоційоване з руйнуванням тканини, вибрано із хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), кардіобронхіту і постінфаркту міокарда.

73. Застосування за п. 69, де захворювання, асоційоване із запаленням тканини, вибрано із захворювання подразненої кишки, спастичної товстої кишки і збудженої товстої кишки.

74. Застосування за будь-яким із пп. 69-73, де сполука являє собою N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін і/або його сіль, гідрат, сольват і/або N-оксид.

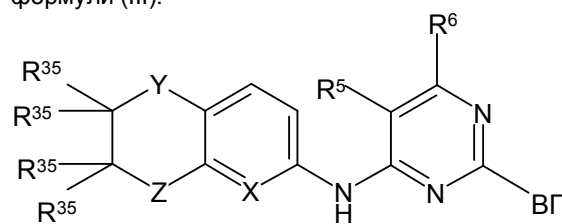
75. Застосування за будь-яким із пп. 69-73, де сполука являє собою N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін і/або його сіль, гідрат, сольват і/або N-оксид.

76. Застосування за п. 67, де захворювання являє собою анафілактичну реакцію або реакцію гіперчутливості.

77. Застосування за п. 67, де захворювання являє собою астму.

78. Застосування за п. 76 або 77, де сполука являє собою N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін і/або його сіль, гідрат, сольват і/або N-оксид.

79. 4-Піримідинамінова сполука структурної формули (III):



включаючи її солі, гідрати, сольвати і N-оксиди, де X, Y, Z, R⁵, R⁶ і R³⁵ такі, як визначено в п. 26, і BG являє собою вихідну групу.

80. Сполука за п. 79, де BG являє собою хлор.

81. Сполука за п. 80, де R⁵ являє собою фтор.

82. Сполука за п. 81, де R⁶ являє собою водень.

83. Сполука за п. 79, де Y і Z кожний, незалежно один від одного, вибрані з групи, що складається з O і NH.

84. Сполука за п. 83, де X являє собою CH.

85. Сполука за п. 83, де X являє собою N.

86. Сполука за п. 84 або 85, де Y і Z кожний являють собою O.

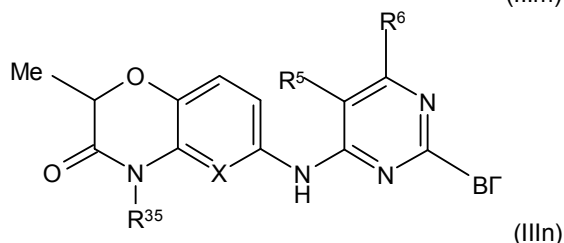
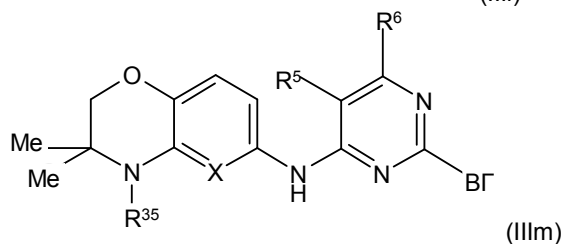
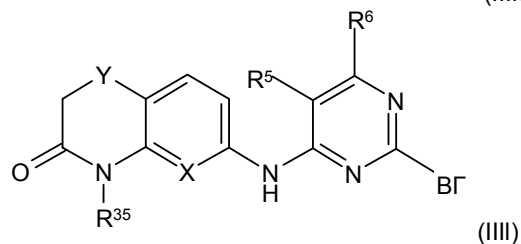
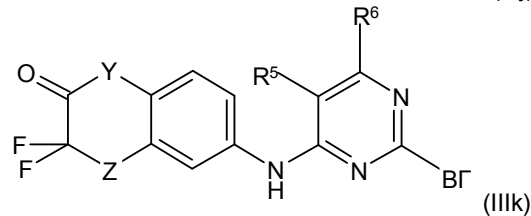
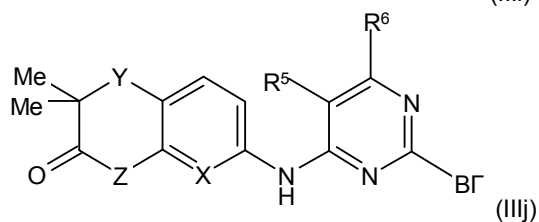
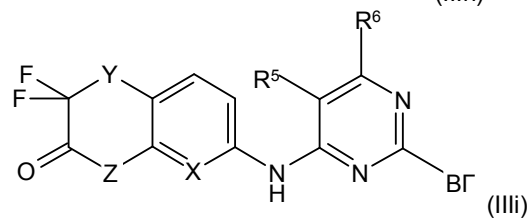
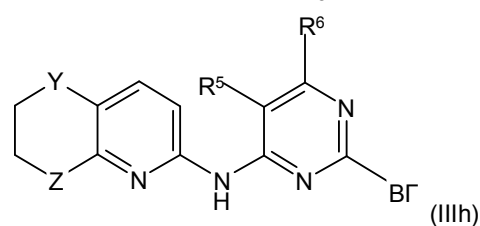
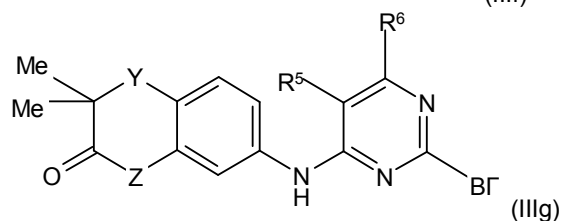
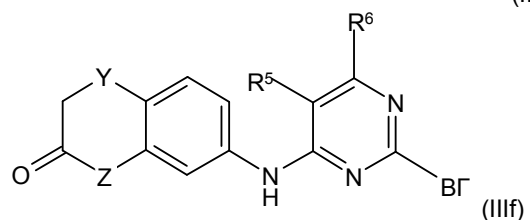
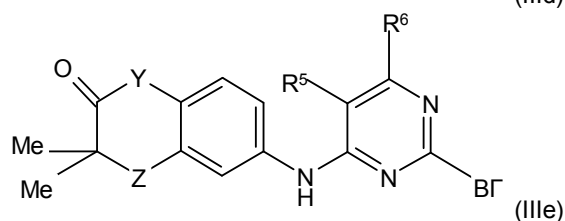
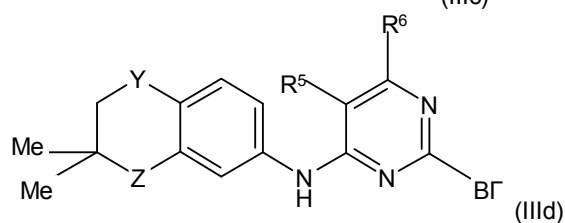
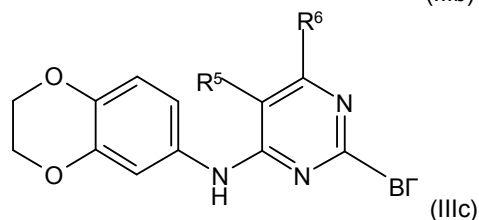
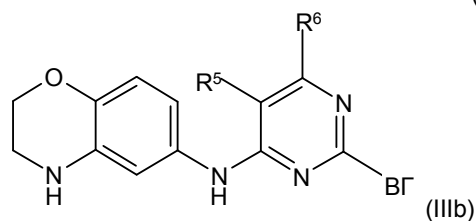
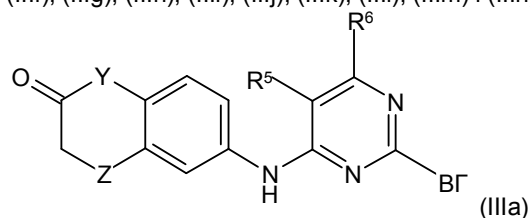
87. Сполука за п. 86, де кожний R³⁵ являє собою водень.

88. Сполука за п. 84 або 85, де Y являє собою O, і Z являє собою NH.

89. Сполука за п. 88, де два R^{35} , зв'язані з тим самим атомом вуглецю, разом утворюють оксогрупу.

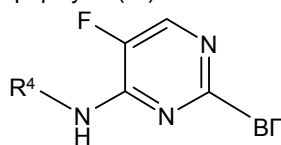
90. Сполука за п. 89, де кожний з інших двох R^{35} являє собою водень, метил або фтор.

91. Сполука за п. 79, вибрана із групи, що складається із сполук (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IIIg), (IIIh), (IIIi), (IIIj), (IIIk), (IIIl), (IIIm) і (IIIn):



92. Сполука за п. 91, вибрана із групи, що складається з 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну і 2-хлор-4N-(2Н-піrido[3,2-b]-1,4-оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та їхніх солей, сольватів і N-оксидів.

93. 4-Піримідиндіамінова сполука структурної формули (IV):



і її солі, гідрати, сольвати і N-оксиди, де:

R^4 вибраний із групи, що складається з фенілу, монозаміщеного в 3-позиції групою R^8 , фенілу, дизаміщеного в 3,4- або 3,5-позиціях однією і тією ж або різними групами R^8 , і фенілу, тризаміщеного в 2,3,4-, 2,3,5- або 3,4,5-позиціях однією і тією ж або різними групами R^8 ;

R^6 такий, як визначено в п. 1; і

BГ являє собою вихідну групу.

94. Сполука за п. 93, де BГ являє собою галоген або $-OS(O)_2R^{26}$, де R^{26} являє собою нижчий алкіл або феніл, можливо заміщений однією або більше однаковими або різними групами R^8 .

95. Сполука за п. 93, де BГ являє собою хлор.

96. Сполука за п. 93, де BГ являє собою хлор, і R^4 являє собою феніл, монозаміщений у 3-позиції $-OR^d$, де R^d такий, як визначено в п. 1.

97. Сполука за п. 96, де R^d являє собою водень, ацетил, етил, бутіл, гексил, трифторметил або бензил.

98. Сполука за п. 93, вибрана із групи, що складається з 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну і 2-хлор-N4-(3-бензилоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну.

99. Сполука за п. 93, що являє собою 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін.

100. Сполука за п. 93, де BГ являє собою хлор, і R^4 являє собою феніл, дизаміщений у 3,4- або 3,5-позиціях однією і тією ж або різними групами R^8 .

101. Сполука за п. 100, вибрана із групи, що складається з 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(3-(N-трет-бутоксикарбоніл-N-ізопропіламінометил)-4-метоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-4-

піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінометил)-4-метоксифеніл]-4-піримідинаміну, N4-(3-(N-трет-бутоксикарбоніл-N-ізопропіламінометил)-4-метоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідрокси-4-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-4-піримідинаміну і 2-хлор-N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну.

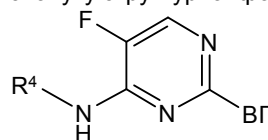
102. Сполука за п. 93, де BГ являє собою хлор, і R^4 являє собою феніл, тризаміщений у 2,3,4-, 2,3,5- або 3,4,5-позиціях однією і тією ж або різними групами R^8 .

103. Сполука за п. 102, що являє собою 2-хлор-N4-(2,3-диметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін.

104. Спосіб одержання 2,4-піримідиндіамінової сполуки, при якому 4-піримідинамінову сполуку за будь-яким із пп. 93-103 приводять у контакт з аміном формули H_2N-R^2 , де R^2 такий, як визначено за п. 1, і, можливо, є захищеним, за умов, при яких амін і 4-піримідинамінова сполука реагують, даючи 2,4-піримідиндіамінову сполуку.

105. Спосіб одержання 2,4-піримідиндіамінової сполуки, при якому 4-піримідинамінову сполуку за будь-яким із пп. 79-92 приводять у контакт з аміном формули H_2N-R^2 , де R^2 такий, як визначено в п. 26, і, можливо, є захищеним, за умов, при яких амін і 4-піримідинамін реагують, даючи 2,4-піримідиндіамінову сполуку.

106. Спосіб одержання 2,4-піримідиндіамінової сполуки за п. 1, при якому 4-піримідинамінову сполуку структурної формули (V):



і її солі, гідрати, сольвати і N-оксиди, де R^4 і R^5 такі, як визначено в п. 1 і, можливо, є захищеними, а BГ являє собою вихідну групу, приводять у контакт з аміном формули H_2N-R_2 , де R_2 такий, як визначено в п. 1 і, можливо, є захищеним, за умов, при яких амін і 4-піримідинамін приводять у реакцію з одержанням 2,4-піримідиндіамінової сполуки за п. 1.

Згідно §119(e) прокомпонентів 35 Зводу Законів США (United States Code - U.S.C.), дійсна заявка є переважаючою стосовно нижчеперелічених заявок: [реєстраційний номер 60/353 333, дата подачі 1 лютого 2002; реєстраційний номер 60/353 267, дата подачі 1 лютого 2002; реєстраційний номер 60/399 673, дата подачі 29 липня 2002; і реєстраційний номер 60/434 277, дата подачі 17 грудня 2002].

Даний винахід має відношення в основному до 2,4-піримідиндіамінових сполук, фармацевтичних композицій містячих вказані сполуки, посередніх

та синтетичних методів виробництва цих сполук та методів використання цих сполук та композицій у різних сферах.

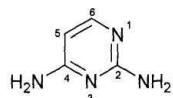
Перефразне зшивання Fc рецепторів, таких як рецептор високої спорідненості для IgE (FcεRI) та/або рецептор високої спорідненості для IgG (FcγRI), активізує сигнальний каскад у мастоцитних, базофільних та інших імунних клітинах, який призводить до виділення хімічних посередників, відповідальних за багато несприятливих подій. Наприклад, таке зшивання призводить до виділення наперед-сформованих

посередників Типу I (негайного) анафілактичних гіпер-чуттєвих реакцій, таких як гістамін, з місця зберігання у гранулах через дегрануляцію. Це також призводить до синтезу та виділення інших посередників, включаючи лейкотрієни, простагландіни та фактори активації тромбоцитів (PAFs), що грають важливу роль у протіканні реакцій запалення. Додаткові посередники, що синтезуються та виділяються в результаті зшивання Fc-рецепторів включають цитокіни та окис азоту.

Сигнальний каскад або каскади, активовані в результаті зшивання Fc-рецепторів, таких як FcεRI I та/або FcγRI, містить набір клітчатих протеїнів. Найбільш важливими міжклітчати розмножувачами сигналу являються тирозинкінази. Важливою тирозинкіназою, що бере участь у шляхах переносу сигналу пов'язаного з зшиванням FcεRI та/або FcγRI рецепторів, а також інших сигнальних трансдукційних ікаскадів, є Syk-кіназа [див. Valent et al, 2002, Intl. J. Hematol. 75 (4): 257-362 для перегляду].

Оскільки посередники, звільнені в результаті перехрестного зшивання FcεRI та FcγRI рецепторів являються відповідальними за, або грають важливу роль у маніфестації численних несприятливих подій, дуже бажано мати в наявності сполуки, здатні інгибувати сигнальний каскад (каскади) та відповідальні за їхнє виділення. Більше того, завдяки критичній ролі, що Syk-кінази грають у сигнальному каскаді цих та інших рецепторів, наявність сполук, здатних інгибувати Syk-кіназу також було би дуже бажано.

Одним з аспектів даного винаходу є пропозиція нових сполук 2,4-піримідиндіаміну, що, як буде обговорюватися у більших деталях нижче, проявляють біологічну активність у ряді напрямів. Взагалі ці сполуки містять 2,4-піримідиндіаміновий "стрижень", що має таку структуру та нумерну конвенцію:

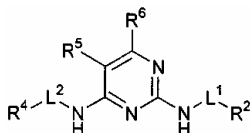


Сполуки згідно з даним винаходом заміщаються у місті приєднання азоту (N2) до атому C2 з метою утворення вторинного аміну та можуть по бажанню заміщатися додатково в одній або більше позиціях: приєднання азоту (N4) до атомів C4, C5 та/або C6. При заміщенні у позиції N4, заміщувач утворює вторинний амін. Замищувач в вузлі N2, а також замищувачі в інших позиціях, можуть широко різнитися по своїм характеристикам та фізико-хімічним властивостям. Наприклад, замищувачі можуть бути розгалуженими, прямо-ланцюжними або циклічними алкілами, розгалуженими, прямо-ланцюжними або циклічними гетероалкілами, моно- або поліциклічними арілами, моно- або поліциклічними гетероарілами, або комбінаціями цих груп. Ці групи заміщення можуть далі замінюватися, як буде описано у більших деталях нижче.

N2 та/або N4 заміщувачі можуть бути прикріплені безпосередньо до відповідних атомів азоту, або відділені від відповідних атомів азоту за допомогою линкерів, що можуть бути однаковими або різнитися. Природа Лупкерів може широко мінятися, та може включати практично будь-яку комбінацію атомів або груп корисних для того, щоб віддалити одну молекулярну половину від іншої. Наприклад, Лупкером може бути нециклічний вуглеводневий міст (наприклад, насичений або ненасичений алкілен-, такий як метан-, етан-, етен-, пропан-, проп[1]ен-, бутан-, бут[1]ен-, бут[2]ен-, бута[1.3]дієн-, та схожі), моноциклічний або поліциклічний вуглеводневий міст (наприклад, [1.2] бензін-, [2.3] нафтален-, та схожі), звичайний нециклічний гетероатомний або гетероалкіділовий міст (наприклад, -O-, -S-, -S-O-, -NH-, -PH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH=CH-CH₂-, та схожі), моноциклічний або поліциклічний гетероаріловий міст (наприклад, [3.4] фуран-, піридин-, тіофен-, піперидін-, піперазін-, піразидін-, піролідін-, та схожі) або комбінації таких містків.

Заміщувачі у позиціях N2, N4, C5 та/або C6, а також потенціальні Лупкери, можуть далі замінюватися одною або декількома однаковими або різними групами заміщувачів. Природа цих груп заміщення може широко змінюватися. Необмежені приклади підхожих груп заміщувачів включають розгалужені, прямо-Лупкери або циклічні алкіли, моно- або поліциклічні аріли, розгалужені, прямо-Лупкери або циклічні гетероалкіли, моно- або поліциклічні гетероаріли, галоїдо-ідуглевонді, розгалужені, прямо-Лупкери або циклічні галоїдо-алкіли, гідроксиди, оксоти, тіоксоти, розгалужені, прямо-Лупкери або циклічні алкокси, розгалужені, прямо-ланцюжні або циклічні галоїдо-алкокси, трифторметоксили, моно- або поліциклічні арілоксиди, моно- або поліциклічні гетероарілоксиди, ефіри, спирти, сульфідиди, тіоефіри, сульфаніли (тіоли), іміни, азоди, азиди, аміни (первинний, вторинний та третинний), нітрили (будь-який ізомер), ціанати (будь-який ізомер), тіоціанати (будь-який ізомер), нітрозогрупи, нітро-групи, діази, сульфооксиди, сульфоніли, сульфонні кислоти, сульфоміди, сульфонаміди, сульфоамічні ефіри, альдегіди, кетони, карбоксиліди, кислоти, ефіри, амідиди, амідіни, формадіни, аміно кислоти, ацетилени, карбамати, лактони, лактани, глюкозиди, глюконуриди, сульфони, кетали, ацетали, тіокетали, оксими, оксамінові кислоти, оксамінові ефіри, тощо, та комбінації цих груп. Групи замищувачів, що носять реагуючі (противодіальні) функції можуть бути захищені або не захищені, як це добро відомо у галузі науки.

У одному з ілюстрованих прикладів, 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом являють сполуки, що мають структурну формулу (I):



включаючи сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де:

структурні ланки L^1 та L^2 кожне і незалежно один від одного вибираються з групи, що складається з прямого зв'язку та Лункерів;

R^2 вибирається з групи, що складається з (C1-C6)алкілів, що можуть заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C3-C8)циклоалкілів, що можуть заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, циклогексилу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, 3-8-членного циклогетероалкілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C5-C15)арілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, фенолу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп та 5-15-членного гетероарілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп;

R^4 вибирається з групи, що складається з водню, (C1-C6)алкілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C3-C8)циклоалкілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, циклогексилу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, 3-8-членного циклогетероалкілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C5-C15)арілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, фенолу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп та 5-15-членного гетероарілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп;

R^5 вибирається з групи, що складається з R^6 , (C1-C6)алкілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C1-C4)алканілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C2-C4)алкенілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп та (C2-C4)алкінілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп;

Кожний R^6 незалежно вибирається з групи, що складається з водню, електронегативної групи, -OR^d, -SR^d, (C1-C3)галоїдо-алкілокси, (C1-C3)пергалоїдо-алкілокси, -NR^cR^c, галоген, (C1-C3)галоїдо-алкіл, (C1-C3)паргалоїдо-алкіл, -CF³, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -SC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -SC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -SC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -SC(NH)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c та -[NHC(NH)]_nNR^cR^c, (C5-C10)арілу, що може

заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, фенолу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, (C6-C16)арілалкілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп, 5-10-членного гетероарілу, що може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^8 груп та 6-16-членного гетероарілалкілу, додатково заміщений з одною або більшим числом однакових або відмінних R^8 груп;

R^8 вибирається з групи, що складається з R^a , R^b , де група R^a може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^a або R^b , група -OR^a може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^a або R^b , -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b та -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b;

Кожний R^a незалежно вибирається з групи, що складається з водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкіл, (C5-C10)арілу, фенолу, (C6-C16)арілалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфоліну, піперазину, гомопіперазину, піперидіну, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарілу та 6-16-членного гетероарілалкілу;

Кожна група R^b являє підгоду групу незалежно вибрану з групи, що складається з =O, -OR^d, (C1-C3)галоїдо-алкілокси, -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галоген, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NR^aC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NR^aC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c та -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

Кожна R^c група незалежно являє захисну групу або R^a , або, альтернативно, кожна з груп R^c береться сумісно з атомом азоту, з яким вона зв'язана, з метою утворення 5 до 8-членного циклогетероалкілу або гетероарілу, який може включити один або декілька однакових або різних додаткових гетероатомів та може заміщатися одною або більшим числом однакових або різних R^a або подібних R^b груп;

Кожна група R^d являє самостійну захисну групу або R^a ;

кожне m являє самостійне ціле число від 1 до 3; та

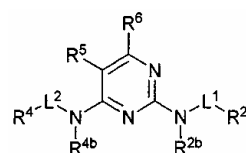
кожне n являє самостійне ціле число від 0 до 3.

У іншому аспекті, даний винахід пропонує фармакологічні проліки сполук 2,4-піримідиндіаміну. Такі фармакологічні проліки можуть бути діючими у своїй пролікувальній формі, або можуть бути недіючими до тих пір, поки не перетворяться за фізіологічними або іншими умовами використання до діючої лікувальної форми. У проліках згідно з даним винаходом, одна або декілька функціональних груп 2,4-іримідиндіамінових сполук включена в прокомпоненти, що відділяються від молекули згідно з умовами використання, типово, шляхом гідролізу, ферментного розщеплення або деякого іншого механізму розщеплення з метою утворення функціональних груп. Наприклад, первинні або вторинні аміно групи можуть бути включені в амідний прокомпонент, що розщиплюється при умовах використання утворюючи первинну або вторинну аміно групу. Таким чином, фармакологічні проліки згідно з даним винаходом включають спеціальні типи захисних груп, що звуться "прогрупи" та маскують одну або більше функціональних груп 2,4-піримідиндіамінових сполук, що гідролізуються при умовах використання з метою утворення активних лікувальних сполук 2,4-піримідиндіаміну. Функціональні групи, що входять до 2,4-піримідиндіамінових сполук, що можуть бути замасковані прогрупою для включення у ці прокомпоненти, включають, але не обмежуються амінами (первинними та вторинними), гідроксилами, сульфанами (тіоли), карбоксілами, карбонілами, фенолами, катехолами, діолами, алкінами, фосфатами, тощо. В даний час відомо багато прогруп, підхожих для того, щоб маскуватися під такі функціональні групи з метою утворення прокомпонентів, здатних до розщиплення при умовах використання. Усі ці прогрупи, незалежно або у комбінаціях, можуть бути включені у фармакологічні проліки згідно з даним винаходом. Специфічні приклади прокомпонентів, що утворюють первинні або вторинні аміно групи, що можуть бути включені у фармакологічні проліки згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються амідами, карбатами, імінами, сечовиною, фосфенілами, фосфорилами та сульфенілами. Специфічні приклади прокомпонентів, що утворюють сульфанілові групи, та що можуть бути включені у фармакологічні проліки згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тіоефірами, наприклад S-метил-похідні (монотіо-, дітіо-, окситіо-, амінотіо- асетами), силілові тіоефіри, складні тіоефіри, тіокарбонати, тіокарбомати, асиметричні дисульфіди, тощо. Специфічні приклади прокомпонентів, що розпадаються з метою утворення гідросилових груп, що можуть бути включені у фармакологічні проліки згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються, сульфонатами, ефірами та карбонатами. Специфічні приклади прокомпонентів, що утворюють карбоксилілові групи і можуть бути включені у фармакологічні проліки згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються, ефірами (включаючи силілові ефіри, ефіри

оксамінової кислоти та тіоефіри), амідні та гідразиди.

У одному з ілюстрованих прикладів, фармакологічні проліки згідно з даним винаходом являють сполуки згідно зі структурною формулою (I), у якій захисні групи R^c та R^d являють прогрупи.

Заміщення атомів водню, прикріплених до N2 та N4 у 2,4-піримідиндіаміновій структурній формулі (I), замісцувачами, несприятливо впливає на активність сполуки. Але, як буде оцінено кваліфікованими фахівцями, ці атоми азоту можуть бути включені у прокомпоненти, що при умовах використання розщеплюються і утворюють 2,4-піримідиндіаміни згідно з структурною формулою (I). Таким чином, у іншому ілюстрованому прикладі, фармакологічні проліки згідно з даним винаходом являють сполуки, згідно з структурною формулою (II):

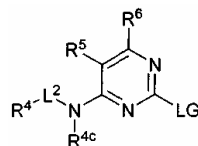


включаючи сіль, гідрати, сольвати та N - окиси, де:

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 та L^2 - раніше визначені в структурній формулі (I); та

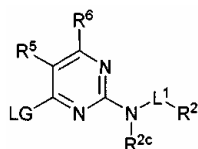
кожна група R^{2b} та R^{4b} являє прогрупу, незалежно один від одного. Інший аспект даного винаходу пропонує сполучення, що містить одну або більше сполук та/або фармакологічних проліків згідно з цим винаходом, а також відповідний носій, заповнювач або розчинник. Точна природа носія, заповнювача або розчиннику буде залежати від жаданого використання цього сполучення, та може простягатися від сполук для ветеринарного використання до сполук для використання на людях.

Ще один аспект даного винаходу пропонує проміжні сполуки, що можуть використатися для синтезу 2,4-піримідиндіамінів та пролік згідно з даним винаходом. В одному з прикладів, проміжні сполуки представлені у формі 4-піримідинамінів згідно з структурною формулою (III):



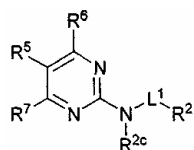
включаючи їхні сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, у яких R^4 , R^5 , R^6 та L^2 - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I); LG являє групу заміщення, як наприклад, - $S(O)_2Me$, - SMe або галогено-ідна група (наприклад, F, Cl, Br, I); та R^{4c} являє водень або прогрупу.

В іншому прикладі, проміжні сполуки являють 2-піримідинаміни, згідно з структурною формулою (IV):



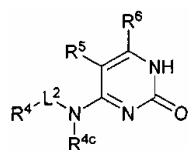
включаючи їхню сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де R, R⁵, R та L¹ - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I); LG являє групу заміщення, як наприклад, -S(O)₂Me, -SMe або галоїдо-ідна група (наприклад, F, Cl, Br, I) та R^{2c} являє водень або прогруппу.

У ще одному прикладі, проміжні сполуки являють 4-аміно - або 4-гідрокси-2-піримідинаміні згідно зі структурною формулою (V):



включаючи їхні сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де R², R⁵, R⁶ та L¹ - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I), R⁷ являє амінову або гідроксилову групу, та R^{2c} являє водень або прогруппу.

У іншому прикладі, проміжні сполуки являють N4-заміщені цитозини згідно зі структурною формулою (VI):



включаючи сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де R⁴, R⁵, R⁶ та L² - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I) та R^{4c} являє водень або прогруппу.

У ще іншому аспекті, даний винахід пропонує методи синтезування 2,4-піримідиндіамінових сполук та фармакологічних прокомпонентів згідно з даним винаходом. У одному прикладі, метод включає реагування 4-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (III), з аміном за формулою HR^{2c} N-L¹-R², де L¹, R² та R^{2c} - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (IV), з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I), або прокомпоненту згідно зі структурною формулою (II).

У іншому прикладі, цей метод залучає до реакції 2- піримідинаміну згідно з структурною формулою (IV) з аміном за формулою R⁴-L²-NHR^{4c}, де L⁴, R⁴ та R^{4c} - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (III), з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I), абопрокомпоненту згідно зі структурною формулою (II).

У ще іншому прикладі, цей метод залучає до реакції 4-аміно-2-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (V) (у якій R⁷ є аміно група), з аміном формули R⁴-L²-NHR^{4c}, де L², R⁴ та

R^{4c} - визначені раніше для структурної формули (III), з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I), або прокомпоненту згідно зі структурною формулою (II). В альтернативному випадку, 4 -аміно-2-піримідинаміні може реагувати з сполукою за формулою R⁴-L²-LG, де R⁴ та L² - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I), та LG являє групу заміщення.

У ще одному прикладі, цей метод залучає реакцію галогенування 4-гідрокси-2-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (V) (R⁷ являє гідроксильну групу), з метою утворення 2-піримідинаміну згідно з структурною формулою (IV), з послідуною реакцією цього піримідинаміну з відповідним аміном, як описано вище.

У ще одному прикладі, цей метод включає реакцію галогенування N4-заміщеного цитозину згідно зі структурною формулою (VI) з метою утворення 4-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (III) реакцію цього піримідинаміну з відповідним аміном, як описано вище.

Сполуки 2,4-піримідиндіаміну згідно до даного винаходу являють міцні інгібітори дегрануляції імунних клітин, таких, як мастоцити, базофіли, нейтрофільні та/або еозинофільні клітини. Таким чином, у ще одному аспекті, даний винахід пропонує методи регуляції, та зокрема інгибування дегрануляції таких клітин. Метод в своїй основі включає контактування з клітиною, що дегранулює, з деякою кількістю 2,4-піримідиндіамінової сполуки, або прокомпоненту згідно з даним винаходом, або припустимою сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або іншою композицією, яка ефективно врегулює або інгібує дегрануляцію клітин. Метод може практикуватися у in vitro або in vivo як терапевтичний підхід до лікування або профілактики захворювань, охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з клітковою дегрануляцією.

Не маючи наміру бути зв'язаним будь-якою теорією функціонування, біохімічні дані підтверджують, що сполуки 2,4-піримідиндіаміну створюють свій інгибуючий ефект на дегрануляцію, принаймні частково завдяки блокуванню та інгибування сигнального трансдукційного каскаду (iv), започаткованного в результаті зшивання Fc рецепторів високої спорідненості для IgE ("FcεRI") та /або IgG ("FcγRI"). Дійсно, сполуки 2,4-піримідиндіаміну є могутніми інгібіторами дегрануляції, опосередкованої обома FcεRI та FcγRI-рецепторами. Як наслідок цього, 2,4-піримідиндіамінові сполуки можуть бути застосовані для інгибування сигнальних каскадів вказаних Fc рецепторів у будь-якому типі клітини виражаючої такі FcεRI та/або FcγRI рецептори, включаючи але не обмежуючися макрофагами, мастоцитами, базофільними, нейтрофільними та/або еозинофільними клітинами.

Ці методи також дозволяють регулювання, та зокрема, інгибування процесів, що протікають у прямому напрямку і являються результатом активації таких сигнальних каскадів Fc-рецепторів. Такі процеси включають в себе, але не обмежуються наступними: FcεRI- та/або FcεRI-

опосередкована дегрануляція, виробництво цитокіну та/або виробництво та/або виділення ліпідних посередників таких як лейкотрієни та простагландіни. Цей метод, звичайно, включає контакт з клітиною виділяючою Fc рецептор, такий, як один з типів клітини обговореної вище, з деякій кількістю 2,4-піримідиндіамінової сполуки або фармакологічних проліків згідно до згідно з даним винаходом, або припустимою сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або подібною композицією, ефективно регулюючою або інгібуючою сигнальні каскади Fc-рецепторів, та/або послідовний процес, що залежить від активації цього сигнального каскаду. Цей метод може застосовуватися *in vitro* або *in vivo* як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з сигнальним каскадом Fc-рецепторів, такі, як захворювання, залежні від виділення специфічних хімічних посередників, що властиво для гранул, у процесі дегрануляції, виділення та/або синтез цитокінів, та/або виділення та/або синтез ліпідних посередників, таких як лейкотрієни та простагландіни.

У ще одному аспекті, даний винахід пропонує методи лікування та/або запобігання захворювань охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з виділенням хімічних посередників як наслідок активування сигнальних каскадів Fc-рецепторів, такі як сигнальні каскади FcεRI та/або FcγRI-рецепторів. Ці методи можуть практикуватися на тваринах у ветеринарних контекстах або на людях. Ці методи у цілому включають введення тваринам або людині деякій кількості 2,4-піримідиндіамінової сполуки або проліків згідно з даним винаходом, або припустимої солі, гідрату, сольвату, N - окису та/або подібної композиції, ефективною для лікування або запобігання захворювання. Як показано раніше, активація сигнального каскаду FcεRI або FcγRI рецепторів у певних імунних клітинах веде до виділення та/або синтезу різновидних хімічних прокомпонентів які являються фармакологічними посередниками широкого різновиду захворювань. Будь-яке з цих захворювань може лікуватися або може бути запобігено завдяки методам даного винаходу.

Наприклад, у мастоцитах та базофільних клітинах, активація сигнальних каскадів FcεRI або FcγRI веде до негайного (в межах 1-3 хвилин з моменту активації рецептора) виділення сформованих посередників атипічної реакції та/або реакції гиперчутливості Типу I (наприклад, гістамін, протеази такі, як триптази, тощо) за допомогою процесів дегрануляції. Такі атипічні реакції або реакції гиперчутливості Типу I, включають, але не обмежуються анафілактичними реакціями до середовища та іншими алергенами (наприклад, пилок, отрута комах та/або тварин, продукти харчування, ліки, контрастні фарби, тощо), анафілактоїдними реакціями, сінною лихоманкою, алергічним кон'юнктивітом, алергічним ринітом, алергічною астмою, atopічним дерматитом, екземою, кропивницею, порушенням слизової оболонки, м'язовими порушеннями та певними шлунково-кишковими порушеннями.

За негайним виділенням сформованих посередників через дегрануляцію слідує виділення та/або синтез різновиду інших хімічних посередників, включаючи серед інших PAFs, простагландіни та лейкотрієни (наприклад, LTC4) та *de novo* синтез та виділення цитокінів, наприклад TNFα, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, тощо. Перший з цих двох процесів трапляється приблизно 3-30 хвилин після активації рецепторів; другий, приблизно 30 хвилин - 7 годин після активації рецепторів. Припускається, що ці посередники "пізньої стадії" були частково відповідальні за вищезгадані хронічні симптоми - перелічені атипічні реакції або реакції гиперчутливості Типу 1, та до того ж являються хімічними посередниками запалення та запальних захворювань (наприклад, остеоартриту, запального кишкового захворювання, виразкових колітів, хвороби Крона, ідіопатичних запальних кишкових захворювань, подразних кишкових синдромів, судом тощо товстої кишки, тощо), низький ступінь рубцювання (наприклад, склеродерма, збільшений фіброз, рубці, пост-хірургічні шрами, легеневий фіброз, судинні спазми, мігрень, каліцтво органів окисленням та після-інфарктні розриви), та січка комплекс або синдром. Всі ці захворювання можуть лікуватися або можуть бути запобігненні згідно з методами згідно з даним винаходом.

Додаткові захворювання, які можна лікувати або запобігнути згідно з методами згідно з даним винаходом, включають захворювання пов'язані з базофільними клітинами та/або патологією мастоцитних клітин. Приклади таких захворювань включають, але не обмежуються, захворюваннями шкіри, як наприклад, склеродерма, захворюваннями серця, як наприклад, після-інфарктні розриви, захворюваннями легень, як наприклад, зміни у м'язах легень або перестроєчна та хронічна обструкційна хвороба легень (COPD) та кишкової захворювання, як наприклад, запальний кишковий синдром (судороги товстої кишки).

2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом є також могутніми інгібіторами тирозінкіназ, наприклад, Syk-кінази. Таким чином, у ще одному аспекті, даний винахід пропонує методи, які регулюють та, зокрема, інгібують діяльність Syk-кінази. Ці методи взагалі включають контактування Syk-кінази, або клітини, що містить Syk-кіназу, з деякій кількістю 2,4-піримідиндіамінової сполуки або проліків згідно з даним винаходом, або припустимою сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або подібною композицією, які являються ефективними для врегулювання або інгибування діяльності Syk-кінази. У одному з прикладів, Syk-кіназа являє ізольовану або рекомбіновану Syk-кіназу. У іншому прикладі, Syk-кіназа являє ендогенну або рекомбіновану Syk-кіназу, що виражена клітиною, наприклад стрижневою або базофільною клітиною. Цей метод може практикуватися *in vitro* або *in vivo* як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з діяльністю Syk-кінази.

Не маючи наміру бути зв'язаним будь-якою особливою теорією функціонування, вважається, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом інгібують клітинну дегрануляцію та/або виділення інших хімічних посередників переважно завдяки інгибуванню Syk-кінази, що активується через гомодімер гамма ланцюга Fc ϵ RI (дивись Мал.2). Цій гомодімер гамма ланцюга частково вживається іншими Fc рецепторами, включаючи Fc γ RI, Fc γ RIII та Fc α RI. Для всіх цих рецепторів, внутріклітинний перенос сигналу регулюється звичайним гомодімерним гамма ланцюгом. Зв'язання та агрегація цих рецепторів призводить до підбору та активації тирозінкінази, як наприклад, Syk-кіназа. Як наслідок цієї спільної сигнальної діяльності, описані 2,4-піримідиндіамінові сполуки можуть використовуватися для регулювання, та, зокрема, інгибування, сигнальних каскадів Fc-рецепторів маючих цій гомодімерний гамма ланцюг, такий як Fc ϵ RI, Fc γ RI, Fc γ RIII та Fc α RI, а також, кліткові реакції, викликані цими рецепторами.

Syk-кіназа, як відомо, грає критичну роль у інших сигнальних каскадах. Наприклад, Syk-кінази є причиною сигналізації рецептора В-клітини (BCR) [Turner et al., 2000, *Immunology Today* 21: 148-154], а також є істотним компонентом сигнального шляху бета (1), бета (2) та бета (3) інтегрину у нейтрофілах [Mocsai et al., 2002, *Immunity* 16: 547-558]. В додаток до того, що описані 2,4-піримідиндіамінові сполуки є могутніми інгібіторами Syk-кінази, вони також можуть бути засосовані для регулювання та, зокрема, інгибування будь-яких сигнальних каскадів де Syk-кінази грають роль, таких як, наприклад, сигнальних каскадів Fc-рецепторів, BCR та інтегрину, а також і в кліткових реакціях виявлених через ці сигнальні каскади. Регулювання або інгибування конкретної кліткової реакції частково залежить від специфічного типу клітини та сигнального каскаду рецепторів, як це добро відомо у галузі науки. Необмежені приклади кліткових реакцій, що можуть бути врегульовані або інгібовані застосовуючи 2,4-піримідиндіамінові сполуки, включають розриви в дихальних каналах, клітковий зв'язок, кліткову дегрануляцію, розповсюдження клітин, міграцію клітин, фагоцитоз (наприклад, у макрофагів), потік іонів кальція (наприклад, у мастоцитних, базофільних, нейтрофільних, еозинофільних та В-клітин), агрегація тромбоцитів, та визрівання клітин (наприклад, у В-клітинах).

Таким чином, у іншому аспекті, даний винахід пропонує методи врегулювання та, зокрема, інгибування сигнальних каскадів, у яких Syk-кіназа грає роль. Взагалі, цій метод включає контактування Syk-залежного рецептору або клітини, що виражає Syk-залежний рецептор, з деякою кількістю 2,4-піримідиндіамінової сполуки або проліків згідно з даним винаходом, або припустимою сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або подібною композицією, ефективною для врегулювання або інгибування сигнального каскаду. Ці методи можуть також бути застосовані для врегулювання та, зокрема, інгибування послідовних процесів або кліткових реакцій

викликаних активацією специфічних Syk-залежних сигнальних каскадів. Ці методи можуть практикуватися для врегулювання будь-яких сигнальних каскадів, де роль Syk-кінази ще невідома, або встановлена пізніше. Ці методи можуть практикуватися *in vitro* або *in vivo* як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з активацією Syk-залежного сигнального каскаду. Необмежені приклади таких захворювань включають захворювання, описані раніше.

Мал.1 ілюструє виробництво IgE, спонуканого алергеном та послідовного виділення сформованих та інших хімічних посередників мастоцитів;

Мал.2 ілюструє сигнальні каскади Fc ϵ RI рецепторів, що ведуть до дегрануляції мастоцитних та/або базофільних клітин;

Мал.3 ілюструє припустимі пункти діяльності сполук, що селективно інгібують дегрануляцію в зворотному напрямку, опосередковану Fc ϵ I-рецепторами, та сполучень, що інгібують дегрануляцію, опосередковану Fc ϵ RI-рецепторами та спонуканою іоніцинами;

Мал.4 ілюструє графіки ефектів певних 2,4-піримідиндіамінових сполук, ДСМО (контроль) та іоніцинів на потік Ca²⁺ у CHMC клітинах;

Мал.5 ілюструє графіки швидкості інгібуючої діяльності сполук R921218 та R926495;

Мал.6 ілюструє ефект вимивання на інгібуючу діяльність сполук R921218 та R921302;

Мал.7 ілюструє дані, показуючі, що зміни в концентрації сполук R921218 (A) та R921219 (B) інгібують фосфорування різноманітних протеїнів, що слідує за Syk-кіназою у сигнальному каскаді IgE-рецепторів в активованих кістково-мозкових клітинах (BMMS клітинах);

Мал.8 ілюструє дані, що показують інгибування фосфорування ендogenous субстрату (LAT) та пептидного субстрату в залежності від дози фосфорування Syk-кінази при збільшенні концентрації сполук R921218 (X), R921219 (Y) та R921304 (Z);

Мал.9 ілюструє дані, показуючі, що інгибування Syk-кінази сполукою R921219 має конкурентоспроможний характер відносно АТФ;

Мал.10 ілюструє дані, показуючі, що змінювання концентрації сполук R921219 (A) та R218218 (B) інгібуює фосфорування протеїнів, слідових за Syk-кіназою, але не LYN кінази, у сигнальному каскаді Fc ϵ RI-рецепторів у активованих CHMC клітинах; також показано інгибування фосфорування протеїнів слідових за LYN кіназою, але не Syk-кіназою, у присутності відомого інгібітору (PP2) LYN кінази; та

Мал.11а-11г приводять дані, що показують інгибування фосфорування протеїнів слідових за Syk-кіназою у сигнальному каскаді Fc ϵ RI-рецепторів у BMMS клітинах.

6.1 Визначення

Слідуючі терміни, використовувані в даному тексті, мають приведені нижче значення:

"Апкл" самостійно, або як частина іншого замішувача, стосується до насиченого або ненасиченого моновалентного вуглеводневого

радикалу з розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною структурою, що має встановлене число атомів вуглецю (так, C1-C6 означає один до шести атомів вуглецю), і отримується усуненням одного атома водню з одного атому вуглецю початкового алкану, алкену або алкіну. Типові групи алкілів включають, але не обмежуються такими, як: метили; етили, як: етаніл, етеніл, етинил; пропіли, як: пропан-1-іл, пропан-2-іл, циклопропан-1-іл, проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, циклопроп-1-ен-1-іл; циклопроп-2-ен-1-іл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, тощо; бутили, як: бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метил-пропан-1-іл, 2-метил-пропан-2-іл, циклобутан-1-іл, бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метил-проп-1-ен-1-іл, бутили, як бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, тощо; та схожими. Там де маються на увазі специфічні рівні насичення, використовуються найменування "алканіл", "алкеніл" та/або "алкініл", як визначено нижче. У переважних варіантах здійснення винаходу, групи алкілів являють (C1-C6) алкіли.

"Алканіл" самостійно, або як частина іншого замішувача, стосується до насиченого або ненасиченого алкілу з розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною структурою, отриманого усуненням одного атома водню з одного атому вуглецю початкового алкану. Типові групи алканілів включають, але не обмежуються наступними: метаніли; етаніли; пропаніли, такими як: пропан-1-іл, пропан-2-іл (ізопропіл), циклопропан-1-іл, тощо; бутаніли, такими як: бутан-1-іл, бутан-2-іл (sec-бутил), 2-метил-пропан-1-іл (ізобутил), 2-метил-пропан-2-іл (t-бутил), циклобутан-1-іл, тощо; та схожими. У переважних варіантах здійснення винаходу, алканіл-групи являють (C1-C6) алканіл.

"Алкеніл" самостійно, або як частина іншого замішувача, стосується до насиченого або ненасиченого алкілу з розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною структурою, що має принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок та отримується усуненням одного атома водню з одного атому вуглецю початкового алкену. Ця група може мати цис- або транс-конфігурацію навколо подвійного зв'язку. Типові групи алкенілів включають, але не обмежуються наступними: етеніли; пропеніли, такими як: проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, проп-2-ен-2-іл, циклопроп-1-ен-1-іл; циклопроп-2-ен-1-іл; бутеніли, такі як: бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метил-проп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, тощо; та схожими. У переважних варіантах здійснення винаходу, алкеніл-група являє (C2-C6) алкеніл.

"Алкініл" самостійно, або як частина іншого замішувача, стосується до насиченого або ненасиченого алкілу з розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною структурою, що має принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок та отримується усуненням одного атома водню з одного атому вуглецю початкового алкіну.

Типові групи алкінілів включають, але не обмежуються наступними: етиніли; пропініли, такими, як: проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, тощо; бутиніли, такими, як: бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, тощо; та схожими. У переважних варіантах здійснення винаходу, алкініл-група являє (C2-C6) алкініл.

"Алкілдііл" самостійно, або як частина іншого замішувача, стосується до насиченої або ненасиченої двувалентної групи вуглеводнів з розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною структурою, що має встановлене число атомів вуглецю (наприклад, C1-C6 означає один до шести атомів вуглецю), і отримується усуненням одного атома водню з кожного від двох різних атомів вуглецю початкового алкану, алкену або алкіну, або усуненням двох атомів водню з одинарного атома вуглецю, початкового алкану, алкену або алкіну. Два моновалентних радикальних центра або кожна валентність двувалентного радикального центру можуть утворювати зв'язок з тими же або різними атомами. Типові групи алкілдіїлів включають, але не обмежуються наступними: метандііли; етилдіїли, такими як: етан-1,1-дііл, етан-1,2-дііл, етен-1,1-дііл, етен-1,2-дііл; пропілдіїли, таких, як пропан-1,1-дііл, пропан-1,2-дііл, пропан-2,2-дііл, пропан-1,3-дііл, циклопропан-1,1-дііл, циклопропан-1,2-дііл, проп-1-ен-1,1-дііл, проп-1-ен-1,2-дііл, проп-2-ен-1,2-дііл, проп-1-ен-1,3-дііл, циклопроп-1-ен-1,2-дііл, циклопроп-2-ен-1,2-дііл, циклопроп-2-ен-1,1-дііл, проп-1-ін-1,3-дііл, тощо; бутилдіїли, таких як: бутан-1,1-дііл, бутан-1,2-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-2,2-дііл, 2-метил-пропан-1,1-дііл, 2-метил-пропан-1,2-дііл, циклобутан-1,1-дііл; циклобутан-1,2-дііл, циклобутан-1,3-дііл, бут-1-ен-1,1-дііл, бут-1-ен-1,2-дііл, бут-1-ен-1,3-дііл, бут-1-ен-1,4-дііл, 2-метил-проп-1-ен-1,1-дііл, 2-метилпропан-1,1-дііл, бута-1,3-дієн-1,1-дііл, бута-1,3-дієн-1,2-дііл, бута-1,3-дієн-1,3-дііл, бута-1,3-дієн-1,4-дііл, циклобут-1-ен-1,2-дііл, циклобут-1-ен-1,3-дііл, циклобут-2-ен-1,2-дііл, циклобута-1,3-дієн-1,2-дііл, циклобута-1,3-дієн-1,3-дііл, бут-1-ін-1,3-дііл, бут-1-ін-1,4-дііл, бута-1,3-дієн-1,4-дііл, тощо, та схожими. Якщо маються на увазі специфічні рівні насичення, використовуються найменування алканілдііл, алкенілдііл та/або алкінілдііл. Якщо мається на увазі, що задіяні дві валентності того ж самого атому вуглецю, використовується найменування "алкіліден". У переважних варіантах здійснення винаходу, алкілдііл-група являє (C1-C6) алкілдііл. Також перевага віддається насиченим нециклічним групам алканілдіїлів, у яких радикальні центри знаходяться біля кінцевих атомів вуглецю, наприклад, метандііл (метано); етан-1,2-дііл (етано); пропан-1,3-дііл (пропано); бутан-1,4-дііл (бутано); та схожі (також відомі як алкілени, які визначені нижче).

"Алкілен-" самостійно, або як частина іншого замішувача, стосується до нерозгалуженої насиченої або ненасиченої групи алкілдіїлів, маючих два кінцевих моновалентних радикальних центри, отриманих усуненням одного атома водню з кожного з двох кінцевих атомів вуглецю нерозгалуженого початкового алкану, алкену або алкіну. Присутність подвійного або потрійного

зв'язку в певних алкілен-групах показується у квадратних дужках. Типові групи алкіленів включають, але не обмежуються наступними: метан-, етилен-, такими як: етан-, етен-, етін-, пропілен-, такими як: пропан-, проп[1]ен-, пропа[1,2]діен-, проп[1]ін-, тощо; бутилен-, такими як: бутан-, бут[1]ен-, бут[2]ен-, бута[1,3]діен-, бут[1]ін-, бут[2]ін-, бута[1,3]дін-, тощо; та схожими. Якщо маються на увазі специфічні рівні насичення, використовуються такі найменування як: алкан-, алкен- та/або алкін-. У переважних варіантах здійснення винаходу, алкілен-група являє (C1-C6) або (C1-C3)алкілен. Перевага також віддається прямо-ланцюжним насиченим групам алкан-, наприклад, метан-, етан-, пропан-, бутан-, та схожим.

"Гетероалкіл", "Гетероалканіл", "Гетероалкеніл", "Гетероалканіл", "Гетероалкілділ" та "Гетероалкілен самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосуються до алкілів, алканілів, алкенілів, алкінілів, алкілділів та алкіленів, відповідно, у яких один або більше атомів вуглецю незалежно заміщені тими ж, або різними гетеро-атомами або гетеро-атомними групами. Типові гетероатоми та/або гетероатомні групи, які можуть заміщати атоми вуглецю, включають, але не обмежуються наступними: O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S (O) 2NR'-, та схожими, включаючи такі комбінації, де кожні R' є самостійним воднем або (C1-C6)алкілом.

"Циклоалкіл" та "Гетероциклоалкіл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосуються до відповідно циклічні версії груп "алкілів" та "гетероалкілів". Для груп гетероалкілів, гетероатом може займати позицію, у якій він з'єднується з рештою молекули. Типові групи циклоалкілів включають, але не обмежуються наступними: циклопропіл; циклобутил, такими як: циклобутаніл та циклобутеніл; циклопентіл, такими як циклопентаніл та циклопентеніл; циклогексил, такими як: циклогексаніл та циклогексеніл; та схожими. Типові групи гетероциклоалкілу включають, але не обмежуються наступними: тетрагідрофураніл {наприклад, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тощо}, піперидиніл {наприклад, піперидін-1-іл, піперидін-2-іл, тощо}, морфолуніл {наприклад, морфолун-3-іл, морфолун-4-іл, тощо}, піперазиніл {наприклад, піперазін-1-іл, піперазін-2-іл, тощо}, та схожими.

"Нециклічний Гетероатомний Міст" стосується до двувалентного мосту, початкові атоми якого являють виключно гетероатоми та/або гетероатомні групи. Типові нециклічні гетероатомні містки включають, але не обмежуються наступними: O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'-, та схожими, включаючи такі комбінації, де кожний R' радикал являє самостійний атом водню або (C1-C6) алкіл-групу.

"Початкова Система Ароматичних Кільць" стосується до ненасиченої циклічної або поліциклічної системи кільць, що має сполучену систему π -електронів. До визначення "початкова система ароматичних кільць" конкретно включені спаяні системи кільць, що мають одне або більше

ароматичне кільце, та одне або більше насичене або ненасичене кільце, такі як, наприклад, фторрен, індан, інден, фенален, тетрагідронафтаLyn, тощо. Типові початкові системи ароматичних кільць включають, але не обмежуються такими вуглеводнями як: ацеантрилен, аценафтілен, ацефенантрілен, антрацен, азулен, бензол, крисен, коронен, фторрантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, індацен, s-індацен, індан, інден, нафтаLyn, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-дієн, пентацен, пентален, пентафен, перилен, фенален, фенатрен, піцен, плеіацен, пірен, пірантнрен, рубіцен, тетрагідронафтаLyn, трифенілен, тринафтаLyn, та схожими, а також різноманітними гідро-ізомерами.

"Аріл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до моновалентної групи ароматичних вуглеводнів, маючих затверджене число атомів вуглецю (так, C5-C15 означає з 5 до 15 атомів вуглецю) і отриманих усуненням одного атома водню з визначеного атому вуглецю початкової системи ароматичних кільць. Типові групи арілів включають, але не обмежуються групами, одержаними з таких вуглеводнів як: ацеантрилен, аценафтілен, ацефенантрілен, антрацен, азулен, бензол, крисен, коронен, фторрантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, як - індацен, s-індацен, індан, інден, нафтаLyn, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-дієн, пентацен, пентален, пентафен, перилен, фенален, фенатрен, піцен, плеіацен, пірен, пірантнрен, рубіцен, трифенілен, тринафтаLyn, та схожими, а також різноманітними гідро-ізомерами. У переважних варіантах здійснення винаходу групі арілу являють (C5-C15) аріл, переважно зі структурою (C5-C10). Найбільш переважними арілами є циклопентадієніл, феніл та нафтіл.

"Аріларіл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до моновалентної групи вуглеводнів, отриманої усуненням одного атома водню з визначеного атома вуглецю кільцевої системи, у якій два або більше ідентичних або неідентичних початкових систем ароматичних кільць з'єднані напрямки одинарним зв'язком, у якій число таких прямих кільцевих сполучень на один менше, ніж число діючих початкових систем ароматичних кільць. Типові групи аріларілів включають, але не обмежуються біфенілом, трифенілом, феніл-нафтилом, бінафтилом, біфеніл-нафтилом, та схожими. Якщо аріларільна група має затверджене число атомів вуглецю, це число дорівнює числу атомів вуглецю, що містяться в кожному початковому ароматичному кільці. Наприклад, (C5-C15) аріларіл являє групу аріларілу, у якій кожне ароматичне кільце містить з 5 до 15 атомів вуглецю, наприклад, біфеніл, трифеніл, бінафтіл, фенілнафтіл, тощо. Бажано, щоби кожна початкова система ароматичних кільць аріларільної групи була незалежною ароматичною системою (C5-C15), а краще, системою (C5-C10). Також бажаними являються аріларільні групи, що мають ідентичні початкові системи ароматичних кільць, наприклад, біфеніл, трифеніл, бінафтіл, тринафтіл, тощо.

"Біаріл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до групи аріларілу, що має дві ідентичних початкові ароматичні системи з'єднані напрямки одинарним зв'язком. Типові групи біарілу включають, але не обмежуються такими, як: біфеніли, бінафтіли, біантраціли, та схожими. Бажано, щоби системи ароматичних кілець були (C5-C15) кільцями, а краще, (C5-C10) кільцями. Особливо бажано, щоб біарільна група являла собою біфеніл.

"Аділалкіл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до групи нециклічного алкілу, у якій один з атомів водню, що зв'язан з атомом вуглецю, типово, кінцевим або sp^3 -атомом вуглецю, заміщається групою арілу. Типові групи арілалкілів включають, але не обмежуються бензилом, 2-фенілетан-1-ілом, 2-фенілетен-1-ілом, нафтилметилом, 2-нафтилетан-1-ілом, 2-нафтилетен-1-ілом, нафтобензилом, 2-нафтофенілетан-1-ілом та схожими. Якщо маються на увазі специфічні алкільні сполуки, використовуються найменування арілалканіл, арілакеніл та/або арілалканіл. У переважних варіантах здійснення винаходу, групи арілалкілу являють (C6-C21) арілалкіл, наприклад, алканільний, алкенільний або алкінільний фрагмент арілалкільної групи має (C1-C6) структуру, в той час як арільний фрагмент має (C5-C15) структуру. У переважних варіантах здійснення винаходу, перевага надається групі арілалкілу зі структурою (C6-C13), наприклад, алканільний, алкенільний або алкінільний фрагмент арілалкільної групи має структуру (C1-C3), та арільний фрагмент має структуру (C5-C10).

"Початкова Система Гетероароматичних Кілець" стосується до початкової системи ароматичних кілець, у якій один або більше атомів вуглецю незалежно заміщені тими же або іншими гетероатомами або гетероатомними групами. Ці типові гетероатоми або гетероатомні групи включають, але не обмежуються - N, NH, P, O, S, S(O), S(O)₂, Si, тощо. До визначення "початкова система гетероароматичних кілець" конкретно включені системи спаяних кілець, що мають одне або більше ароматичне кільце, та одне або більше насичене або ненасичене кільце як, наприклад, бензодіоксан, бензофуран, хроман, хромін, індол, індолин, ксантін, тощо. До визначення "початкова система гетероароматичних кілець" також включені відомі кільця, що містять загальні групи заміщення як, наприклад, бензопіронта 1-метил-1,2,3,4-тетразол. Спеціально виключеними з визначення "початкова система гетероароматичних кілець" є кільця бензолу, спаяні з циклічним поліалкіленовими гліколями, такими як циклічні поліетиленові гліколі. Типова початкова система гетероароматичних кілець включає, але не обмежується такими молекулами як: акрідин, бензімідізол, бензісоксазол, бензодіоксан, бензісоксазол, бензофуран, бензопірон, бензотіадиазол, бензотіазол, бензотриазол, бензоксаксин, бензоксазол, бензоксазолін, карбазол, β-карболин, хроман, хромін, циннолин, фуран, імідазол, індазол, індол, індолин, індолізін, ізобензофуран, ізохромін, ізоіндол, ізоіндолин, ізохінолін, ізотіазол,

ізоксазол, нафтирідин, оксадіазол, оксазол, перимідин, фенантридин, фенантролуп, феназін, фталазін, птерідин, пурин, піран, піразин, піразол, пірадазін, пірідин, піримідин, пірол, піролізін, хіназолін, хінолін, хінолізін, хіноксалин, тетразол, триадіазол, тіазол, тιοфен, триазол, ксантін, та схожими.

"Гетероаріл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до моновалентної гетероароматичної групи, що має затверджене число атомів кільця (наприклад, "5-14-членний" означає кількість кільцевих атомів від 5 до 14), отриманої усуненням одного атома водню з визначеного атому початкової системи гетероароматичних кілець. Типові групи гетероарілу включають, але не обмежуються групами, одержаними зі слідуєчих елементів: акрідин, бензімідізол, бензісоксазол, бензодіоксан, бензодіаксол, бензофуран, бензопірон, бензотіадиазол, бензотіазол, бензотриазол, бензоксаксин, бензоксазол, бензоксазолін, карбазол, β-карболин, хроман, хромін, циннолин, фуран, імідазол, індазол, індол, індолин, індолізін, ізобензофуран, ізохромін, ізоіндол, ізоіндолин, ізохінолін, ізотіазол, ізоксазол, нафтирідин, оксадіазол, оксазол, перимідин, фенантридин, фенантролуп, феназін, фталазін, птерідин, пурин, піран, піразин, піразол, пірадазін, пірідин, піримідин, пірол, піролізін, хіназолін, хінолін, хінолізін, хіноксалин, тетразол, триадіазол, тіазол, тιοфен, триазол, ксантін, та схожих, а також різноманітними гідро-ізомерами. У переважних варіантах здійснення винаходу, перевага надається групі 5-14-членного гетероарілу, і особисто, 5 10-членному гетероарілу.

"Гетероаріл - Гетероаріл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до моновалентної гетероароматичної групи, одержаної усуненням одного атома водню з визначеного атому кільцевої системи, у якій дві або більше ідентичні або неідентичні початкові системи гетероароматичних кілець з'єднуються одинарним зв'язком, у якій число таких кільцевих сполучень на один менше, ніж число задіяних початкових систем гетероароматичних кілець. Типові гетероаріл-гетероаріл групи включають, але не обмежуються біпіридіолом, трипіридіолом, піриділпуриніолом, біпуриніолом, тощо. При затвердженні числі атомів, ці числа стосуються до числа атомів, складаючих кожну з початкових систем гетероароматичних кілець. Наприклад, 5-15-членний гетероаріл-гетероаріл являє групу гетероаріл-гетероарілу, у якій кожна початкова система гетероароматичних кілець містить від 5 до 15 атомів, наприклад, біпіриділ, трипіриділ, тощо. Бажано, щоби кожна початкова система гетероароматичних кілець була самостійною 5-15-членною гетероароматичною системою, а краще - 5-10-членною гетероароматичною системою. Також перевага надається гетероаріл-гетероаріл групам, у яких всі початкові системи гетероароматичних кілець ідентичні.

"Бігетероаріл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до гетероаріл-гетероаріл групи, що має дві ідентичні початкові системи гетероароматичних кілець, з'єднаних

одинарним зв'язком. Типові групи бігетероарилів включають, але не обмежуються біпіриділом, біпіринілом, біхіноліном, та схожими. Перевага віддається системам з 5-15-членними гетероароматичними кільцями, а краще з 5-10-членними гетероароматичними кільцями.

"Гетероаріалкіл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до нециклічної групи алкілу, у якій один з атомів водню, що приєднується до атому вуглеця, типово, кінцевого або sp^3 -атому вуглеця, заміщається групою гетероарілу. У випадку гетероаріалкільних сполук, використовуються такі найменування як: гетероаріалканіл, гетероаріалкеніл та/або гетероаріалканіл. У переважних варіантах здійснення винаходу, гетероаріалкільна група являє собою 6-21-членний гетероаріалкіл, наприклад, алканільний, алкенільний або алкінільний фрагмент гетероаріалкілу являє гетероаріалкіл зі структурою (C1-C6), в той час як гетероаріальний фрагмент являє 5-15-членний гетероаріл. Особиста перевага надається 6-13-членним гетероаріалкілам, наприклад, алканільний, алкенільний або алкінільний фрагмент гетероаріалкілу являє гетероаріалкіл зі структурою (C1-C3), в той час як гетероаріальний фрагмент являє 5-10-членний гетероаріл.

"Галоген" або "Галоїдо-ідо" самостійно, або як частина іншого заміщувача взагалі стосується до фтор-, хлор-, бром- та йод-групам.

"Галоїдо-алкіл" самостійно, або як частина іншого заміщувача, стосується до групи алкілу, у якій один або більше атомів водню заміщається галогеном. Таким чином, термін "галоїдо-алкіл" об'єднує моногалоїдо-алкіли, дігалоїдо-алкіли, тригалоїдо-алкіли, тощо, включаючи пергалоїдо-алкіли. Наприклад, вираз "(C1-C2)галоїдо-алкіл" включає фторметил, діфторметил, трифторметил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 1,2-дифторетил, 1,1,1-трифторетил, перфторетил, тощо.

Вищезгадані групи можуть включати префікси та/або суфікси, що загально використовуються у галузі науки з метою утворення додаткових, добре-відомих груп заміщення. Наприклад, "алкілокси" або "алкокси" стосується до групи формули -OR", "алкіламін" стосується до групи формули -NHR" та "діалкіламін" стосується до групи формули -NR²R", де кожний радікал R" являє самостійний алкіл. Інший приклад: "галоїдо-алкокси" або "галоїдо-алкілокси" стосується до групи формули -OR", де R" являє галоїдо-алкіл.

"Захисна група" - стосується до групи атомів, що маскують, зменшують або блокують реакції функціональної групи, якщо вони додані до реактивної функціональної групи молекули. Типово, захисну групу можна селективно усунути під час синтезу. Приклади захисних груп можуть бути знайдені у [книзі Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]. Представники аміно-захисної групи включають, але не обмежуються такими як: форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), tert-бутоксикарбоніл ("BOC"), триметилсиліл ("TMS"), 2-

триметилсиліл-ітанесулфоніл ("TES"), тритіл та заміщені тритіл-групи, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл ("FMOC"), нітро-вератрилоксикарбоніл ("NVOC") та схожі. Представники гідроксильних захисних груп включають, але не обмежуються тими, де гідроксильна група є бромована або алкілована як, наприклад, ефіри бензилу та тритілу, а також, ефіри алкілу, ефіри тетрагідропіранілу, ефіри триалкілсилілу {наприклад, груп TMS або TIPPS) та ефіри алілу.

"Проліки" - стосується до похідної активного сполучення 2,4 - піримідиндіаміну (ліки), що потребує трансформації при умовах використання, наприклад всередині тіла, з метою виділення активного 2,4-піримідиндіаміну. Проліки часто, але не обов'язково, фармакологічно інертні доки їх не перетворять у активну форму ліків. Проліки типово отримуються в результаті маскувального функціональної групи, що входить до складу ліків, що містять 2,4-піримідиндіамін, з метою активування прогрупи (що визначено нижче) для подальшого формування прокомпоненту, який потім зазнає трансформацію, як наприклад, розщеплення при встановлених умовах використання, з метою виділення функціональної групи, а звідси і ліків, що містять активну форму 2,4-піримідиндіаміну.

Розщеплення прокомпонентів може відбутися спонтанно, наприклад шляхом реакції гідролізу, або під дією каталізатору чи іншого агента, наприклад ферменту, світла, кислоти або луга, а також завдяки переміні або дії будь-якого фізичного параметру або середовища, як наприклад, зміна температури. Агент може бути ендегенним (внутрішнім) за умовами використання, наприклад фермент, присутній у клітинах, до яких ці ліки призначені, або кислотні умови шлунку, або він може постачатися зовні.

Просторий різновид прогруп і прокомпонентів, придатні для маскувального функціональних груп в активних 2,4-піримідиндіамінових сполуках з метою отримання проліків, добре відомий у галузі науки. Наприклад, гідроксильна функціональна група може бути замаскована як сульфат, ефір або як частка карбонату, який може бути гідролізований in vivo для утворення гідроксильної групи. Аміно-функціональна група може бути замаскована як амід, карбамат, імін, сечовина, фосфеніл, фосфоріл або прокомпонент сульфенілу, які можуть бути гідролізовані in vivo з метою отримання аміно групи. Карбоксильна група може бути замаскована як складний ефір (включаючи силілові ефіри та тіоефіри), прокомпонент амідів або гідразидів, які можуть бути гідролізовані in vivo з отриманням карбоксильної групи. Інші специфічні приклади придатних прогруп та їхніх відповідних прокомпонентів будуть очевидні для фахівців у цій галузі.

"Прогрупа" - стосується до типу захисної групи, що при використанні з метою маскувального функціональної групи в ліках, що містять активний 2,4-піримідиндіамін, для формування прокомпоненту, перетворює ліки в проліки. Прогрупи типово з'єднуються з функціональними групами ліків через зв'язки, які можуть

розпадатися за встановленими умовами використання. Таким чином, прогрупа є тою часткою прокомпоненту, що розпадається і звільнює функціональні групи при встановлених умовами використання. Як специфічний приклад, можна навести амідомістий прокомпонент, що має формулу $-NH-C(O)CH_3$ і містить прогрупу $-C(O)CH_3$.

"Fc-Рецептор" стосується до члену родини молекул клітинної поверхні, що зав'язує Fc-частину імуноглобуліну (що містить специфічний регіон). Кожний Fc-рецептор зав'язує імуноглобуліну специфічного типу. Наприклад Fc α R-рецептор ("Fc α R") зав'язує IgA, Fc ϵ R зав'язує IgE та Fc γ R зав'язує IgG.

Fc α R-родина включає полімерний Ig-рецептор, задіяний в епітеліальному переносі IgA/IgM, мікроїдний специфічний рецептор R α RI (що також зветься CD89), Fc α μ R, та принаймні два альтернативних IgA рецепторів [див. Огляд: Monteiro & van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol., електронна публікація]. Fc α RI виражається на нейтрофілах, еозинофілах, моноцитах/макрофагах, дендритних клітинах та купфер-клітинах. Fc α RI складається з одного альфа-ланцюга та FcR гамма гомодімеру, що несе мотив активації (ITAM) у цитоплазмичній області та фосфорує Syk-кіназу.

Родина Fc ϵ R включає два типи рецепторів, що зветься Fc ϵ RI та Fc ϵ RII (також відомий як CD23). Fc ϵ RI являє собою рецептор з високою спорідненістю (зав'язує IgE зі спорідненістю коло $10^{10}M^{-1}$), що знаходиться на мастоцитних, базофільних та еозинофільних клітинах, що утримують мономерний IgE на поверхні клітини. Fc ϵ RI має один альфа-ланцюг, один бета-ланцюг та гомодімерний гамма-ланцюг, як описано вище. Fc ϵ RII являє рецептор з низькою спорідненістю, виражений на моноядрових фагоцитах, В-лимфоцитах, еозинофілах та тромбоцитах. Fc ϵ RII являє одинарний поліпептидний ланцюг, та не включає гамма-ланцюжного гомодімера.

Родина Fc γ R включає три типи: вже названі Fc γ RI (також відомий як CD64), Fc γ RII (також відомий як CD32), та Fc γ RIII (також відомий як CD16). Fc γ RI являє рецептор з високою спорідненістю (зав'язує IgG1 зі спорідненістю коло 10^8M^{-1}), що знаходиться на мастоцитних, базофільних, нейтрофільних, еозинофільних, дендритових та фагоцитових клітинах, і утримує мономерний IgG на поверхні клітини. Fc γ RI включає один альфа-ланцюг та димер гамма-ланцюга, поділені між Fc α RI та Fc ϵ RI.

Fc ϵ RII являє рецептор з низькою спорідненістю, виражений на нейтрофілах, моноцитах, еозинофілах, пластинках та В-лимфоцитах. Fc ϵ RII включає один альфа-ланцюг, та не включає гомодімер гамма-ланцюга, як описано вище.

Fc ϵ RIII являє рецептор з низькою спорідненістю (зав'язує IgG1 зі спорідненістю $5 \times 10^5M^{-1}$), виражений на NK, еозинофілах, макрофагах, нейтрофілах та мастоцитних

клітинах. Він містить один альфа ланцюг та гамма гомодімер, поділений між Fc α RI, Fc ϵ RI та Fc γ RI.

Кваліфіковані фахівці у галузі погодяться, що структура підрозділу та зв'язкові характеристики цих різноманітних Fc-рецепторів, а також типи клітин, виражаючих їх, охарактеризовані не повністю. Приведена вище дискусія дає загальну картину сучасного стану щодо цих рецепторів [див. наприклад, Immunobiology: The Immune System in Health & Disease, 5th Edition, Janeway et al., Eds, 2001, ISBN 0-8153-3642-x, Мал 9.30 на стор.371], та не спрямована на обмеження набору сигнальних каскадів рецепторів, що можуть регулюватися компонентами, описаними в даній заяві.

"Дегрануляція за допомогою Fc-Рецептору" або "Дегрануляція, опосередкована Fc-Рецептором" стосується до дегрануляції, яка відбувається за допомогою сигнального каскаду Fc-рецептору, ініційованого зшиванням Fc рецептора.

"Дегрануляція, опосередкована IgE" або "Дегрануляція за допомогою Fc ϵ RI" стосується дегрануляції, яка відбувається за допомогою сигнального каскаду IgE-рецептору, ініційованого зшиванням IgE, зв'язаного за допомогою Fc ϵ RI. Перехресне зшивання може бути викликано алерген - специфічним IgE, або іншим багатовалентним зв'язковим агентом, таким як анти-IgE антитіло. Як витікає з малюнку 2, у мастоцитних та/або базофільних клітинах, Fc ϵ RI - сигнальний каскад, ведучий до дегрануляції, може бути розбитий на дві стадії: зворотню та пряму. Зворотня стадія включає всі процеси, що трапляються перед мобілізацією іону кальцію (ілюстрована як "Ca²⁺" на Мал.2; дивися також Мал.3). Пряма стадія включає мобілізацію іону кальцію та всі послідовні процеси. Сполуки, що інгібують Fc ϵ RI - опосередковану дегрануляцію, можуть діяти на будь-якому етапі в напрямку Fc ϵ RI - опосередкованого сигнального каскаду. Сполуки, що селективно інгібують дегрануляцію, опосередковану Fc ϵ RI у зворотнім напрямку, мають метою інгибування тієї частини сигнального каскаду Fc ϵ RI у зворотньому напрямку, де спонукається мобілізація іонів кальцію. У кількісних аналізах, базованих на клітинах, сполуки, що селективно інгібують Fc ϵ RI - опосередковану дегрануляцію в зворотнім напрямку, також інгібують дегрануляцію таких клітин, як мастоцити або базофіли, які активуються або стимулюються алерген-специфічним IgE або зв'язковим агентом (таким як анти-IgE антитіло), але незначно інгібують дегрануляцію клітин, що активуються або стимулюються агентами дегрануляції, що обходять Fc ϵ RI-сигнальний путь, такі як, наприклад іонофор кальцію - іономіцин та A23187.

"IgG - опосередкована Дегрануляція" або "Дегрануляція за допомогою Fc γ RI" стосується до дегрануляції, яка відбувається за допомогою сигнального каскаду Fc γ RI-рецепторів, ініційованого перехресним зшиванням IgG, зв'язаного за допомогою Fc γ RI. Перехресне зшивання може бути опосередковано алерген-

специфічним IgE або іншим багатовалентним зв'язковим агентом, наприклад анти-IgG або фрагментом антитіла. Також як і сигнальний каскад FcεRI-рецепторів у мастоцитних та базофільних клітинах, сигнальний каскад FcγRI-рецепторів призводить до дегрануляції, яка може бути розбита на ті ж дві стадії: зворотню та пряму. Подібно до FcεRI-опосередкованої дегрануляції, сполуки, що селективно інгібують дегрануляцію, опосередковану FcγRI у зворотньому напрямку, діють против течії від міста, де спонукається мобілізація іонів кальцію. У кількісних аналізах, базованих на клітинах, сполуки, що селективно інгібують дегрануляцію, опосередковану FcγRI у зворотньому напрямку, також інгібують дегрануляцію таких клітин, як мастоцити або базофіли, що активуються або стимулюються алерген-специфічним IgE або зв'язковим агентом (таким як анти-IgG антитіло або його фрагмент), але тільки незначно інгібують дегрануляцію клітин, що активуються або стимулюються дегранулюючими агентами, що обходять сигнальний шлях FcγRI, наприклад, іонофор кальцію - іономіцин та A23187.

"Дегрануляція за допомогою Іонофору" або "Іонофор - опосередкована Дегрануляція" стосується до дегрануляцію клітини, такої як: мастоцит або базофіл, що трапляється якщо вони попадають під вплив іонофору кальція такого як, наприклад, іономіцин або A23187.

"Svk-Кіназа" стосується до добре відомої тирозинкінази протеїну селезінки не-рецептору 72кДа (цитоплазматичного), виражений у В-клітинах та інших гематопоетичних клітинах. Syk-кіназа включає два послідовних консенсусних домени Src - гомології 2(SH2), які зав'язуються з фосфорованими мотивами імунорецепторів, базованих на тирозині ("ITAMs"), що являють Лупкерні та каталітичні домени (для перегляду структури та функції Syk-кінази, дивися [Sada et al, 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186 ; дивись також Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154]). Syk-кіназа широко вивчається як впливаючий фактор на сигнальний рецептор В-клітин (BCR) [Turner et al, 2000, supra]. Syk-кіназа є також критичним фактором для фосфорування тирозину багатьох протеїнів, які регулюють важливий шлях, ведучий від імунорецепторів, таких як каскади мобілізації Ca²⁺ та мітоген-активовані каскади протеїнкінази (МАРК) (дивися Мал.2) та дегрануляції. Syk-кіназа також грає критичну роль у сигналюванні інтегрину у нейтрофілах [дивися, Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547-558].

Згідно з контекстом даної заяви, Syk-кінази включає кінази будь-якого виду тварин, включаючи але не обмежуючись людиною, мавпами, худобою, свинями, гризунами, тощо, що належать до Syk родини. До цієї групи спеціально включені ізоформи, варіанти сплайсінгу, алельні різновиди, мутанти, які трапляються природньо, а також зроблені людиною. Амінокислотні послідовності таких Syk-кіназ добре відомі та доступний через GENBANK (банк генетичного матеріалу). Специфічні приклади mRNA-кодування різних ізоформ людської Syk-кінази можуть бути знайдені

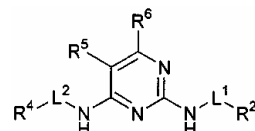
у GENBANK по наступним номерам каталогу: gi|21361552|ref|NM_003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK [496899] та gi|5030258|gb|BC011399.1|BC011399 [15030258], які включені у цю заяву як посилання.

Кваліфіковані фахівці оціняють, що тирозинкінази, належні до інших родин, можуть мати активні місця або зв'язкові кишені з трьохмірною структурою, що подібна до Syk-структури. Як наслідок цієї структурної подібності, вважається, що такі кінази, далі - "Svk імітатори", можуть служити каталізаторами фосфорування субстратів, які фосфорується за допомогою Syk-кінази. Таким чином, стає зрозумілим, що такі Syk-імітатори, каскади трансдукції сигналів, у яких такі Syk імітатори грають роль, біологічні реакції та сигнальні каскади, залежні від таких Syk, та біологічні реакції, що мають місце завдяки цим Syk-імітаторам та сигнальним каскадам, залежним від таких Syk-імітаторів, можуть бути врегульовані, та навіть перешкоджені за допомогою сполук 2,4-піримідиндіамінів, описаних у даній заяві.

"Svk - Залежний Сигнальний Каскад" стосується до каскаду передачі сигналу, у якому Syk-кіназа грає роль. Деякі приклади таких Syk-залежних сигнальних каскадів включають FcαRI, FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR та сигнльні каскади інтегрину.

6.2 Сполуки 2,4-Піримідиндіамінів

Сполуки згідно з даним винаходом являють загальні 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно зі структурною формулою (I):



включаючи сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де:

кожний L¹ та L² самостійно і незалежно один від одного вибирається з групи, що складається з прямого зв'язку та Лупкери;

R² вибирається з групи, що складається з (C1-C6)алкілу, що може заміщатися одним або більшим числом таких же або відмінних груп, (C3-C8)циклоалкілу, додатково заміщеного одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп, циклогексилу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп, 3-8-членного циклогетероалкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп, (C5-C15)арілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп, фенолу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп та 5-15-членного гетероарілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп,

R⁴ вибирається з групи, що складається з водню, (C1-C6)алкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп, (C3-C8)циклоалкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R⁸ груп, циклогексилу, що може бути

заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, 3-8-членного циклогетероалкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, (C5-C15)арілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, фенолу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп та 5-15-членного гетероарілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп;

R^5 вибирається з групи, що складається з R^6 , (C1-C6)алкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, (C1-C4)алканілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, (C2-C4)алкенілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп та (C2-C4)алкінілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп;

Кожний радикал R^6 незалежно вибирається з групи, що складається з водню, електронегативної групи, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3)галогідо-алкілокси, (C1-C3)пергалогідо-алкілокси, $-NR^cR^c$, галоген, (C1-C3)галогідо-алкіл, (C1-C3)пергалогідо-алкіл, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ та $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, (C5-C10)арілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, фенолу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, (C6-C16)арілалкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, 5-10-членного гетероарілу, що може бути одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп та 6-16-членного гетероарілалкілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп;

R^8 вибирається з групи, що складається з R^a , R^b , або R^a , що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^a або R^b , а також $-OR^a$, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^a або R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_mR^b$, $-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_mR^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_mR^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)-H-(CH_2)_mR^b$;

Кожний R^a незалежно вибирається з групи, що включає водень, (C1-C6)алкіл, (C3-C8)циклоалкіл, циклогексил, (C4-C11)циклоалкілалкіл, (C5-C10)аріл, фенол, (C6-C16)арілалкіл, бензил, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний

циклогетероалкіл, морфолініл, піперазиніл, гомопіперазиніл, піперидиніл, 4-11-членний циклогетероалкілалкіл, 5-10-членний гетероаріл та 6-16-членний гетероарілалкіл;

Кожний R^b являє відповідну групу, що незалежно вибирається з групи, що складається з наступних груп: $=O$, $-OR^d$, (C1-C3)галогідо-алкілокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ та $-[NR^cC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

Кожний R^c незалежно являє R^a або, альтернативно, кожний R^c береться разом з атомом азоту, до якого він приєднаний з утворенням 5 до 8-членного циклогетероалкілу або гетероарілу, який може включати один або більше таких же або відмінних додаткових гетероатомів та який може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^a або відповідних R^b груп;

Кожний R^d незалежно являє R^a ;

Кожне m незалежно являє ціле число від 1 до 3; та

Кожне n незалежно являє ціле число від 0 до 3.

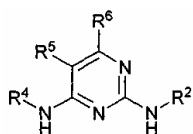
У сполуки згідно зі структурною формулою (I), L^1 та L^2 незалежно одна від одної представляють один прямий зв'язок та редактор зв'язку. Таким чином, як буде оцінено кваліфікованими фахівцями, замішувачі R^2 та/або R^4 можуть бути зв'язані як безпосередньо з відповідними атомами азоту, так і альтернативно бути віддаленими від відповідних атомів азоту за допомогою редактору зв'язку. Тотожність редактору зв'язку не є критичною і типові редактори зв'язку включають, але не обмежуються (C1-C6)алкілділами, (C1-C6)алканами та (C1-C6)гетероалкілділами, кожний з яких може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^8 груп, де R^8 було раніше визначено у структурній формулі (I). У специфічному прикладі, кожний L^1 та L^2 незалежно один від одного, вибирається з групи, що складається з прямого зв'язку, (C1-C3)алкілділу, додатково заміщеному одним або більшим числом таких же або відмінних R^a , відповідної R^b або R^9 групи та 1-3 кінцевого гетероалкілділа, додатково заміщеного одним або більшим числом таких же або відмінних R^a , підхожих R^b або R^9 груп, де R^9 вибирається з групи, що складається з (C1-C3) алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, (C5-C10)арілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних галогенів, фенолу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних галогенів, 5-10-членного гетероарілу, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних галогенів та 6-кінцевого гетероарілу, що може бути заміщений одним або

більшим числом таких же або відмінних галогенів; та R^a та R^b , що були раніше визначені у структурній формулі (I). Специфічні R^9 групи, що можуть заміщати L^1 та L^2 , включають $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, феніл, галоїдо-феніл та 4-галоїдо-феніл, де R^a було раніше визначено у структурній формулі (I).

У іншому специфічному прикладі, кожен L^1 та L^2 , незалежно один від одного, вибрані з групи, що складається з метан-, етан- та пропан-, кожний з яких може бути заміщений групою R^9 , де R^9 визначено вище.

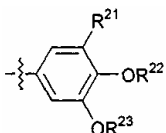
У всіх вищезгаданих прикладах, специфічні R^a групи, що можуть бути включені до R^9 групи, вибираються з групи, що включає водень, (C1-C6)алкіл, феніл та бензил.

У ще іншому специфічному прикладі, кожен L^1 та L^2 має прямиий зв'язок да такий, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом являють сполуки згідно зі структурною формулою (Ia):



включаючи сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де R^2 , R^4 , R^5 та R^6 являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). Додаткові специфічні приклади 2,4-піримідиндіамінової сполуки згідно з даним винаходом описуються нижче.

У першому прикладі здійснення винаходу, сполук згідно зі структурними формулами (I) та (Ia), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 та L^2 являють групи, описані раніше при визначенні відповідних структур (I) та (Ia), при умові що R^2 не є 3,4,5-триметаксіфеніл, 3,4,5-три(C1-C6)алкоксифеніл або,

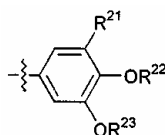


де, R^{21} , R^{22} та R^{23} відповідають визначенню R^1 , R^2 та R^3 згідно з [Патентом США №6235746], інформація про який наведена в посиланні. У цьому першому прикладі, R^{21} являє водень, галоїдо-ідо-, прямо-ланцюжний або розгалужений (C1-C6)алкіл, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^{25} груп, гідроксил-, (C1-C6)алкокси-, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних фенілів або R^{25} груп, тіол (-SH), (C1-C6)алкілтіол, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних фенілів або R^{25} груп, аміно (-NH₂), -NHR²⁶ або -NR²⁶R²⁶, R^{22} та R^{23} незалежні один від одного являють прямо-ланцюжний або розгалужений алкіл (C1-C6), що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних R^{25} груп; R^{25} вибирається з групи, що складається з галоїдо-ідо-, гідроксил-, (C1-C6)алкокси-, тіол-, (C1-C6)алкілтіол-, (C1-C6)алкіламіно- та (C1-

C6)діалкіламіно-; та кожний R^{26} являє самостійний (C1-C6)алкіл, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних фенілів або R^{25} групи, або -C(O)R²⁷, де R^{27} являє (C1-C6)алкіл, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних фенілів або R^{25} груп.

У іншому специфічному прикладі, R^{21} метокси-, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних галоїдо-ідо- груп та/або кожний R^{22} та R^{23} самостійно, незалежно один від одного, являють метил або етил, що може бути заміщений одним або більшим числом таких же або відмінних галоїдо-ідо-груп.

У другому варіанті здійснення винаходу, сполуки згідно зі структурною формулою (I) та (Ia), де R^2 , R^4 , R^5 та L^2 являють групи, описані раніше при визначенні відповідних структур (I) та (Ia), L^1 являє прямиий зв'язок, та R^6 є водень, при умові, що R^2 не є 3,4,5-триметоксіфеніл, 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифенілом або



де R^{21} , R^{22} та R^{23} визначені вище, у зв'язку з першим прикладом здійснення винаходу.

У третьому прикладі здійснення винаходу, 2,4-піримідиндіамінові сполуки, що мають структурну формулу (I) та (Ia), виключають одну або більше послідовних сполук:

N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R070790);

N2,N4-біс(2-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R081166);

N2,N4-біс(4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R088814);

N2,N4-біс(2-хлорофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R088815);

N2,N4-бісфеніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R091880);

N2,N4-біс(3-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R092788);

N2,N4-біс(3-хлорофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R067962);

N2,N4-біс(2,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R067963);

N2,N4-біс(3,4-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R067964);

N2,N4-біс(4-хлорофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R0707153);

N2,N4-біс(2,4-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R070791);

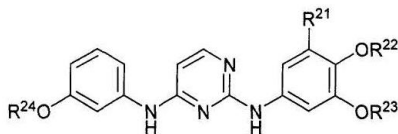
N2,N4-біс(3-бромфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R008958);

N2,N4-біс(феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; N2,N4-біс(морфоLино)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; та

N2,N4-біс[(3-хлоро-4-метоксифеніл)]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін.

У четвертому прикладі здійснення винаходу, із сполук, що мають структурну формулу (I) та (Ia)

виключаються сполуки згідно з наступною структурною формулою (Ib):



де R^{24} (C1-C6)алкіл; та R^{21} , R^{22} та R^{23} - визначені раніше у зв'язку з першим прикладом здійснення винаходу.

У п'ятому прикладі здійснення винаходу, із сполук із структурною формулою (I) та (Ia) виключаються сполуки, описані у Прикладах 1-141, [Патент США №6235746], інформація о яким включена в посилання.

У шостому прикладі здійснення винаходу, із сполук зі структурною формулою (I) та (Ia) виключають сполуки визначені формулою (1) або формулою 1(a) цього [Патенту США №6235746 (дивись, наприклад, опис кол.1, Лунія 48 до кол.7, Лунія 49 та кол.8, Лунії 9-36, інформація о яким включена в посилання)].

У сьомому прикладі здійснення винаходу, із сполуки зі структурною формулою (I) та (Ia) виключають сполуки, у яких R^5 є ціано- або -C(O)NHR, де R - водень, або (C1-C6)алкіл, якщо R^2 заміщається фенілом; R^4 є заміщений або незаміщений (C1-C6)алкіл, (C3-C8)циклоалкіл, 3-8-членний циклогетероалкіл або 5-15-членний гетероаріл; та R^6 - водень.

У восьмому прикладі здійснення винаходу, із сполуки зі структурною формулою (I) та (Ia) виключають сполуки, визначені формулою (I) та (X) [WO 02/04429] або будь-які сполуки, сповіщені у [WO 02/04429], інформація о яких включена в посилання.

У дев'ятому прикладі здійснення винаходу, у сполучі зі структурною формулою (I) та (Ia), R^2 не є заміщеною фенільною групою якщо R^5 є ціано або -C(O)NHR, де R-водень або (C1-C6)алкіл; та R^6 - водень.

У десятому прикладі здійснення винаходу, із сполуки зі структурною формулою (I) та (Ia) виключають сполуки, у яких кожний R^2 та R^4 є самостійне заміщене або незаміщене кільце піролу або індола, яке з'єднується з рештою молекули за допомогою кільцевого атому азоту.

У одинадцятому прикладі здійснення винаходу, із сполуки зі структурною формулою (I) та (Ia) виключають сполуки, визначені у формулах (I) та (IV) [Патенту США №4983608] або будь-яку сполуку, сповіщену у [Патенті США №4983608], інформація о яких включена в посилання.

Фахівцям у галузі буде зрозуміло, що у сполучі згідно з формулою (I) та (Ia), R^2 та R^4 можуть бути тими ж самими або відмінними, а також, можуть широко мінятися. Якщо R^2 та/або R^4 являють додатково заміщені кільця, такі як додатково заміщені циклоалкіли, циклогетероалкіли, аріли та гетероаріли, одне кільце може бути додане до решти молекули через будь-який присутній вуглець або гетероатом. Додаткові замішувачі можуть бути додані до будь-яких присутніх атомів вуглецю та/або гетероатомів.

У дванадцятому прикладі здійснення винаходу здійснення винаходу, сполуки зі структурною формулою (I) та (Ia), R^2 та/або R^4 являють додатково заміщений феніл, або додатково заміщений (C5-C15)аріл, при умові, що:

(1) якщо R^6 - водень, R^2 не може бути 3,4,5-триметоксифенілом або 3,4,5 три(C1-C6)алкоксифенілом;

(2) якщо R^2 - 3,4,5-тризаміщений феніл, замішувачі при 3- та 4-позиціях не можуть бути одночасно метоксі- або (C1-C6)алкоксі-групами; або

(3) якщо R^6 - водень та R^4 - (C1-C6)алкіл, (C3-C8)циклоалкіл, 3-8-членний циклогетероалкіл або 5-15-членний гетероаріл, тоді R^5 не може бути ціано-групою. Альтернативно, R^2 підлягає умові, описаній у зв'язку з першим або другим прикладами здійснення. Додатково заміщена група арілу або фенілу може бути додана до решти молекули через будь-який присутній атом вуглецю. Специфічні приклади додатково заміщених фенілів включають феніли, що являють додатково моно, ді- або три-заміщені однакові або відмінні R^8 групи, де R^8 було визначено раніше при опису структурної формули (I) та підлягає вищезгаданим умовам. Якщо феніл є моно-заміщений, R^8 замішувач може бути в орто-, мета- або пара- позиції. При знаходженні в орто-, мета- або пара- позиції, R^8 переважно вибирається з групи, що складається з (C1-C10)алкілу, (C1-C10) розгалуженого алкілу, -OR^a додатково заміщеного одним або більшим числом таких же або відмінних R^b груп, -O-C(O)OR^a, -O-(CH₂)_m-C(O)OR^a, -C(O)OR^a, -O-(CH₂)_m-NR^cR^c, -O-C(O)NR^cR^c, -O-(CH₂)_m-C(O)NR^cR^c, -O-C(NH)NR^cR^c, -O-(CH₂)_m-C(NH)NR^cR^c та -NH-(CH₂)_m-NR^cR^c, де m, R^8 та R^c - визначені раніше при опису структурної формули (I). В одному прикладі здійснення винаходу, цих сполук, -NR^cR^c являє 5-6-членний гетероаріл, який додатково включає один або більше число таких же або відмінних додаткових гетероатомів. Специфічні приклади таких 5-6 кінцевих гетероарілів включають, але не обмежуються наступними: оксадіазоліл, триазоліл, тіазоліл, оксазоліл, тетразоліл та ізоксазоліл.

У іншому прикладі здійснення винаходу, цих сполук, -NRCRC являє 5-6 кінцеве насичене циклогетероалкільне кільце, яке додатково включає один або більше число таких же або відмінних гетероатомів. Специфічні приклади таких циклогетероалкілів включають, але не обмежуються наступними: піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, піперідиніл, піперазиніл та морфолупіл.

У ще іншому прикладі здійснення винаходу, цієї сполуки, кожний радикал R^a являє самостійний (C1-C6)алкіл та/або кожний -NR^cR^c являє -NHR^a, де R^a є (C1-C6)алкілом. У одному специфічному прикладі, R^8 є -O-CH₂-C(O)NHCH₃. У іншому специфічному прикладі здійснення винаходу, R^8 є -OH.

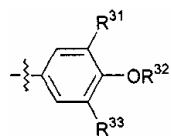
У випадку дво-заміщеного або три-заміщеного фенілу, R^8 замішувачі можуть знаходитися в будь-якій комбінації позицій. Наприклад, R^8 замішувачі можуть знаходитися при 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, 2,3,4 -, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6-, 2,5,6- або

3,4,5-позиції. У одному прикладі здійснення винаходу, сполук, що включає дво-заміщений феніл, замішувачі знаходяться у будь-якій позиції, за винятком 3,4-позиції. У іншому прикладі здійснення винаходу, вони знаходяться у 3,4-позиції. У одному прикладі здійснення винаходу, сполуки, що включає три-заміщений феніл, замішувачі знаходяться у будь-якій позиції, за винятком 3,4,5- або, альтернативно, ніякий з двох замішувачів не знаходяться у 3,4-позиції. У іншому прикладі, замішувачі знаходяться у 3,4,5-позиції.

Специфічні приклади R^8 замішувачів у таких дво- та три-заміщених фенілів включають різноманітні R^8 замішувачі, описані вище у зв'язку з орто-, мета- або пара-заміщеними фенілами.

У іншому специфічному прикладі, R^8 замішувачі, що мають метою створювати такі дво- та три-заміщені феніли, включають (C1-C6)алкіл, (C1-C6)алкокси, метоксі, галоїдо-ідо, хлоро, (C1-C6)пергалоїдо-алкіл, - CF_3 , (C1-C6)пергалоїдо-алкокси та - OCF_3 групи. У переважних варіантах здійснення винаходу, такі R^8 замішувачі знаходяться у 3,4- або 3,5-позиціях. Специфічні приклади переважних дво-заміщених фенільних кілець включають 3-хлоро-4-метоксі-феніл, 3-метоксі-4-хлорофеніл, 3-хлоро-4-трифторметоксифеніл, 3-трифторметокси-4-хлоро-феніл, 3,4-діхлоро-феніл, 3,4-діметоксифеніл та 3,5-діметоксифеніл, з умовою що: (1) якщо R^4 є один з вищезгаданих фенілів, та кожний з R^5 та R^6 є воднем, тоді R^2 не може бути 3,4,5-три(C1-C6)алкоксифенілом або 3,4,5-триметоксифенілом; (2) якщо R^2 є 3,4-діметоксифеніл та кожний з R^5 та R^6 є воднем, тоді R^4 не може бути 3-(C1-C6)алкоксифенілом, 3-метоксифенілом, 3,4-ді-(C1-C6)алкоксифенілом або 3,4-діметоксифенілом; (3) якщо R^4 являє 3-хлоро-4-метоксифеніл та R^5 являє галоїдо-ідо- або фтор, та додатково R^6 є воднем, тоді R^2 не може бути 3-хлоро-4-(C1-C6)алкоксифенілом або 3-хлоро-4-метоксифенілом; (4) якщо R^4 являє 3,4-діхлорофеніл і R^5 являє водень, (C1-C6)алкіл, метил, галоїдо-ідо- або хлоро-групу, та додатково R^6 є воднем, тоді R^2 не може бути моно-заміщеним фенілом у пара-позиції з (C1-C6)алкокси-групою, яка додатково заміняється з одним або більшим числом таких же або відмінних R^6 , - OH або - NR^6R^6 груп, де R^6 та R^6 раніше описані у структурній формулі (I); та/або (5) R^2 та/або R^4 не є 3,4,5-три(C1-C6)алкоксифеніл або 3,4,5-триметоксифеніл, особливо якщо кожні R^5 та R^6 є воднями.

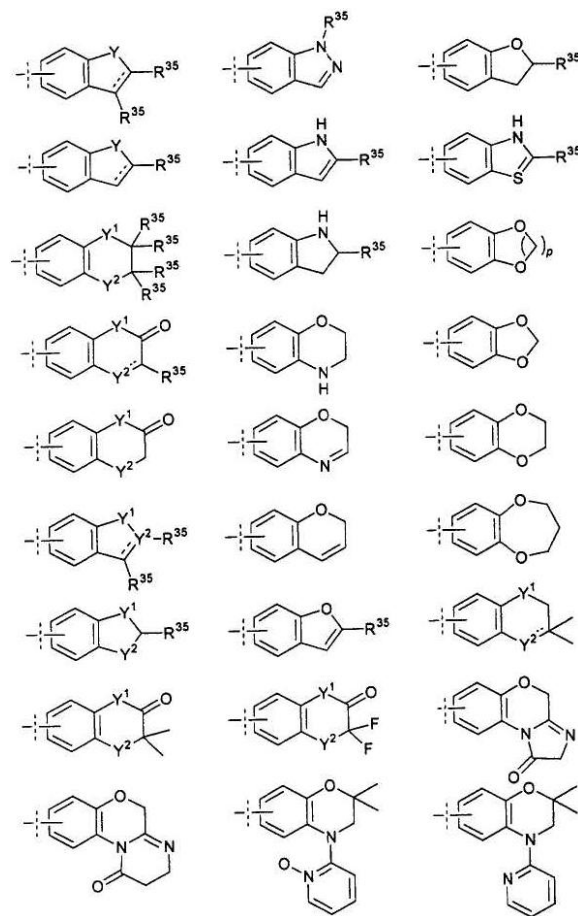
У іншому прикладі здійснення винаходу, сполук, що включає три-заміщений феніл, цей три-заміщений феніл має формулу:

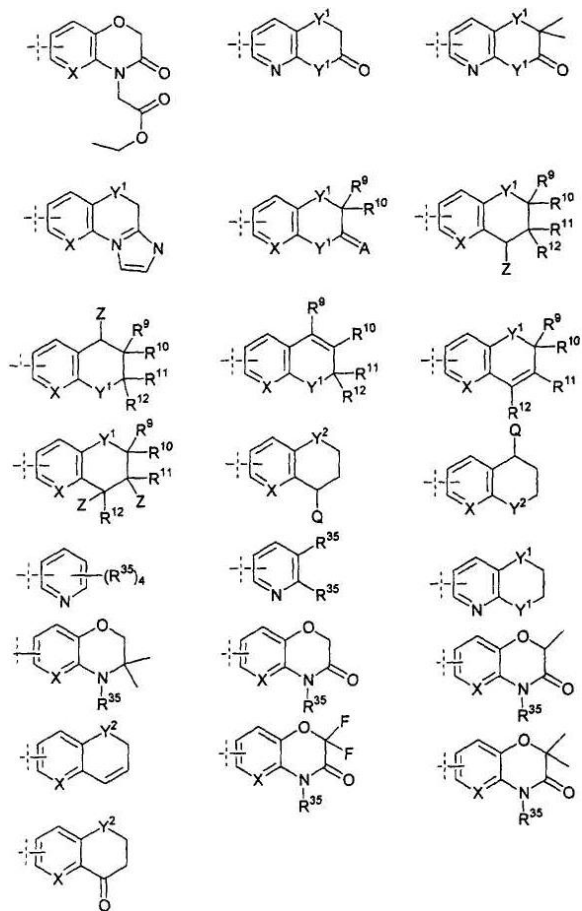


де: R^{31} є метил або (C1-C6)алкіл; R^{32} водень, метил або (C1-C6)алкіл; та R^{33} є галоїдо-група.

У тринадцятому прикладі здійснення винаходу, у сполуках, що мають структурну

формулу (I) та (Ia), R^2 та/або R^4 являє додатково заміщений гетероаріл. Типові групи гетероарілів, згідно з цим тринадцятим здійсненням, містять від 5 до 15 та більше, а типово, від 5 до 11, атомів кільця, та включають один, два, три або чотири однакових або відмінних гетероатомів або гетероатомних груп, вибраних з групи, що складається з N, NH, O, S, S(O) та S(O)₂. Додатково заміщений гетероаріл може бути доданий до відповідного C2 або C4 атому азота або Лункера L^1 або L^2 через будь-який присутній атом вуглеця або гетероатома, але типово приєднується через атом вуглеця. Додаткові замішувачі можуть бути тій самі або відмінні, та бути приєднані до будь-якого присутнього атому вуглеця або гетероатома. У одному прикладі здійснення винаходу, R^5 не є бромом, нітро, трифторметилом, ціано або -C(O)NHR групой, де R є воднем або (C1-C6)алкілом. У іншому прикладі здійснення винаходу, якщо кожний з R^2 та R^4 є заміщений або незаміщений пірол або індол, тоді кільце додається до решти молекули через кільце атома вуглеця. У ще іншому прикладі здійснення винаходу щодо пропонуємих структур включаючи додатково заміщену групу гетероарілу, гетероаріл не є незаміщений або заміщений з одного до чотирьох однакових або відмінних R^8 груп, де R^8 було визначено раніше у структурній формулі (I). Специфічні приклади таких додатково заміщених гетероарілів включають, але не обмежуються наступними групами гетероарілів:





де:

r є ціле число від одного до трьох;

кожний символ $---$ незалежно являє одинарний або подвійний зв'язок;

R^{35} є водень або R^8 , де R^8 визначено раніше при опису структурної формули (I);

X - вибирається з групи, що складається з CH , N та $N-O$;

кожний Y незалежно вибирається з групи, що складається з O , S та NH ;

кожний Y^1 незалежно вибирається з групи, що складається з O , S , SO , SO_2 , $SONR^{36}$, NH та NR^{37} ;

кожний Y^2 незалежно вибирається з групи, що складається з CH , CH_2 , O , S , N , NH та NR^{37} ;

R^{36} - водень або алкіл;

R^{37} - вибирається з групи, що складається з водню та прогруппи, бажано щоби водень або прогруппа була вибрана з групи, що складається з арілу, арілалкілу, гетероарілу, R^a , R^b - CR^aR^b - O - $C(O)R^8$, $-CR^aR^b$ - O - $PO(OR^8)_2$, $-CH_2$ - O - $PO(OR^8)_2$, $-CH_2$ - $PO(OR^8)_2$, $-C(O)$ - CR^aR^b - $N(CH_3)_2$, $-CR^aR^b$ - O - $C(O)$ - CR^aR^b - $N(CH_3)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)CF_3$ та $-C(O)$ - NR^8 - $C(O)R^8$;

A - вибирається з групи, що складається з O , NH та NR^{38} ;

R^{38} - вибирається з групи, що складається з алкілу та арілу;

кожний R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{12} є самостійні один від одного, вибрані з групи, що складається з алкілу, алкоксилу, галогену, галоїдо-алкоксилу, аміноалкілу та гідроксіалкілу, або, альтернативно, R^9 та R^{10} та/або R^{11} та R^{12} беруться разом з кеталу;

кожний Z вибирається з групи, що складається з гідроксилу, алкоксилу, арілоксилу, ефіру, карбамату та сульфонілу;

Q вибирається з групи, що складається з $-OH$, OR^8 , $-NR^cR^c$, $-NHR^{39}$ - $C(O)R^8$, $-NHR^{39}$ - $C(O)OR^8$, $-NR^{39}$ - CHR^{40} - R^b , $-NR^{39}$ -(CH_2) m - R^b та $-NR^{39}$ - $C(O)$ - CHR^{40} - NR^cR^c ;

кожні R^{39} та R^{40} є самостійні один від одного, вибраних з групи, що складається з водню, алкілу, арілу, алкіларілу; арілалкілу та NHR^8 ; та

R^a , R^b та R^c визначені раніше при опису структурної формули (I). Перевага віддається R^b замішувачам для Q які вибрані з $C(O)OR^8$, $-O$ - $C(O)R^8$, $-O$ - $P(O)(OR^8)_2$ та $-P(O)(OR^8)_2$ груп.

У одному із прикладів здійснення вищезгаданих гетероарілів, а також і інших 5-15-членних гетероарілів, згідно з даним винаходом, кожний R^8 незалежно вибирається з групи, що складається з R^d , $-NR^cR^c$, $-(CH_2)_m$ - NR^cR^c , $-C(O)NR^cR^c$, $-(CH_2)_m$ - $C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-(CH_2)_m$ - $C(O)OR^d$ та $-(CH_2)_m$ - OR^d , де m , R^c та R^d визначені раніше при опису структурної формули (I).

У специфічному прикладі, R^d та/або R^c вибирається з групи, що складається з R^a та (C3-C8)циклоалкілу, додатково заміщеному одним або більшим числом однакових або відмінних гідроксильних, амінових або карбоксильних груп.

У іншому прикладі здійснення вищезгаданих гетероарілів, кожний R^{35} є водень або (C1-C6)етил або метил.

В іншому прикладі здійснення вищезгаданих гетероарілів, поєднання ароматичного кільця знаходиться на 5 або 6 позиції Зрозуміло, що будь-який з R^2 або R^4 можуть являти групи гетероарілів, описаних в даній заяві.

У чотирнадцятому прикладі здійснення складу структурних формул (I) та (1a), кожні R^2 та R^4 незалежно являє собою додатково заміщений феніл, аріл або гетероаріл, при умові, що:

(1) якщо L^1 являє прямий зв'язок та R^6 (та додатково R^5) є воднями, тоді R^2 не може бути 3,4,5-триметоксифенілом або 3,4,5-три(C1-C6)алкоксифенілом;

(2) якщо кожний L^1 та L^2 являють прямий зв'язок, R^6 - водень та R^5 - галоїдо-група, тоді R^2 та R^4 не можуть бути одночасно 3,4,5-триметоксифенілом або 3,4,5-три(C1-C6)алкоксифенілом;

(3) якщо R^4 являє 3-метоксифеніл або 3-(C1-C6)алкоксифеніл та R^2 є 3,4,5-три-заміщений феніл, то замішувачі, що знаходяться у 3 та 4 позиціях не можуть бути одночасно метоксі або (C1-C6)алкоксі групами;

(4) якщо R^2 являє заміщений феніл та R^6 - водень, тоді R^5 не може бути ціано- або $-C(O)NHR$ групою, де R - водень або (C1-C6)алкіл; та/або

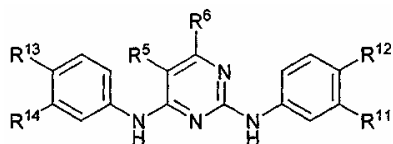
(5) якщо кожний R^2 та R^4 являють незалежно заміщені або незаміщені пірол або індол, тоді пірол або індол додається до решти молекули через кільце атома вуглеця. Альтернативно, R^2 підлягає умовам, описаним у зв'язку з першим або другим здійсненням.

У цьому чотирнадцятому прикладі здійснення винаходу, R^2 та R^4 замішувачі можуть бути однакові або різнитися. Специфічний, додатково заміщений феніл, аріл та/або гетероаріли

включають ті, що проілюстровані вище у зв'язку з дванадцятим та тринадцятим здійсненням.

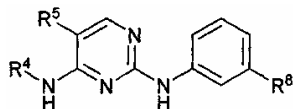
У п'ятнадцятому прикладі здійснення винаходу, сполуки зі структурними формулами (I) та (1a), включаючи описані з першого до чотирнадцятого здійснення, R^6 - водень та R^5 являє електронегативну групу. Як визнається кваліфікованими фахівцями, електронегативні групи становить атоми або групи атомів, які мають відносно велику тенденцію притягати електрони. Специфічні приклади електронегативних груп, згідно з цим чотирнадцятим здійсненням, включають, але не обмежуються наступними: CN, -NC, -NO₂, галоїдо-, бромо, хлоро, фтор, (C1-C3)галоїдо-алкіл, (C1-C3)пергалоїдо-алкіл, (C1-C3)фторалкіл, (C1-C3)перфторалкіл, -CF₃, (C1-C3)галоїдо-алкокси, (C1-C3)пергалоїдо-алкокси, (C1-C3)фторалкокси, (C1-C3)перфторалкокси, -OCF₃, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)CF₃ та -C(O)OCF₃. У специфічному прикладі, електронегативна група є електронегативна група, що містить галоген, наприклад -OCF₃, -CF₃, бром, хлор або фтор. У іншому специфічному прикладі, R^5 є фтор, при умові, що згідно з третім здійсненням, ця сполука не може бути будь-якою.

У шістнадцятому прикладі, сполуки зі структурними формулами (I) та (1a) відповідають сполукам, що мають структурну формулу (Ib):



а також солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де кожний R^{11} , R^{12} , R^{13} та R^{14} незалежно один від одного вибирається з групи, що складається з водню, гідрокису, (C1-C6)алкокси та -NR^cR^c; та R^5 , R^6 та R^c - визначені раніше при опису структурної формули (1), при умові, що якщо кожний R^{13} , R^5 та R^6 є воднем, то R^{11} та R^{12} не можуть бути одночасно метоксі, (C1-C6)алкокси або (C1-C6)галоїдо-алкокси групами.

У сімнадцятому прикладі, сполуки зі структурними формулами (I) та (1a) відповідають сполукам згідно з структурною формулою (Ic):



а також солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де: R^4 вибирається з групи, що складається з 5-10-членного гетероарилу та 3-гідроксифенілу;

R^5 є F або -CF₃; та

R^8 є -O(CH₂)_m-R^b, де m та R^b - визначені раніше при опису структурної формули (I). У специфічному прикладі, R^8 є -O - CH₂-C(O)NH-CH₃ та/або R^4 є гетероарилом, згідно з тринадцятим здійсненням.

У вісімнадцятому прикладі здійснення винаходу, сполуки зі структурними формулами (I) та (1a) включають будь-яку сполуку, вибрану з Таблиці 1, що затримує сигнальний каскад Fc-

рецепторів, діяльність Syk-кінази, сигнальний каскад рецепторів залежними від Syk-кінази або дегрануляцію клітин, як виміряно in vitro при умові, що дана сполука не є сполукою, яка виключена вище при опису третього та/або інших прикладів здійснення. У специфічному прикладі, такі сполуки мають IC₅₀ приблизно 20μM або менше згідно з результатами вимірювання дегрануляції клітин in vitro, як описано в розділі "Приклади".

У дев'ятнадцятому прикладі здійснення винаходу, сполуки зі структурними формулами (I) та (1a) включають будь-яку сполуку, вибрану з Таблиці 1, що затримує сигнальний каскад рецепторів FcγRI або FcεRII, що мають IC₅₀ менше 20μM згідно з результатами вимірювання дегрануляції клітин in vitro, як описано в розділі "Приклади", при умові, що ця сполука не є сполукою, яка виключена в описаному вище третьому прикладі здійснення винаходу та/або інших здійсненнях.

Також конкретно описанні комбінації вищенаведених прикладів здійснення даного винаходу від першого до дев'ятнадцятого.

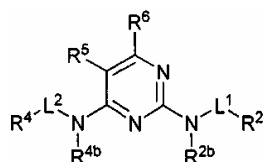
Фахівці у цій галузі оціняють, що описані в даній заяві сполуки 2,4-піримідиндіамінів можуть включати функціональні групи, що може бути замасковані прогрупами з метою утворення фармакологічних проліків. Такі фармакологічні проліки, звичайно, але не завжди, являються фармакологічно інертними доки не будуть перетворені в активну лікувальну форму. Дійсно, багато активних сполук 2,4-піримідиндіамінів, описаних у Таблиці 1 нижче, включають прокомпонентів здібні до гідролізу, або іншого способу розщеплення при умовах використання. Наприклад, групи ефірів звичайно зазнають кислотного-каталізованого гідролізу з метою утворення початкової карбонової кислоти, якщо знаходяться у кислотних умовах шлунку, або лужно-каталізованому гідролізу, якщо знаходяться в кислотних умовах шлунку або крові. Таким чином, прийняті суб'єктом орально, 2,4-піримідиндіаміни, що включають складні ефіри, можуть вважатися проліками відповідної карбонової кислоти незалежно від того, чи має складний ефір фармакологічно активну форму. Звертаючись до Таблиці 1, багато 2,4-піримідиндіамінів згідно з даним винаходом, що містять складний ефір, демонструють активність у формі складного ефіру - формі проліків.

У проліках згідно з даним винаходом, будь-яка наявна функціональна частина може бути замаскована прогрупою з метою утворення прокомпоненту. Функціональні групи в межах 2,4 - піримідиндіамінових сполук, що можуть бути замасковані прогрупою для включення у прокомпонент, включають, але не обмежуються амінами (первинними та вторинними), гідроксилами, сульфанами (тіолами), карбоксілами, тощо. У практиці відома велика кількість прогруп, що можуть використатися для маскування таких функціональних груп з метою отримання прокомпонентів, які розщипляються при переважних умовах використання. Всі ці прогрупи, незалежно або у комбінаціях, можуть

бути включені у фармакологічні проліки згідно з даним винаходом.

У одному ілюстрованому прикладі, фармакологічні проліки згідно з даним винаходом являють сполуки згідно з структурною формулою (I), у яких R^c та R^d можуть представляти прогрупу як додаток дораніше-визначених альтернатив.

Заміна атомів водню, прикріплених до N2 та N4 у 2,4-піримідиндіаминах структурної формули (I), замісцувачами несприятливо впливає на активність компонентів. Але ж, як буде оцінено кваліфікованими фахівцями у галузі, ці атоми азоту можуть бути включені у прокомпоненти, що при умовах використання розщепляються з утворенням 2,4-піримідиндіамінів згідно зі структурною формулою (I). Таким чином, у іншому прикладі, фармакологічні проліки згідно з даним винаходом являють сполуки згідно з структурною формулою (II):



включаючи сіль, гідрати, сольвати та N-окиси, де:

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 та L^2 визначені раніше при опису структурної формули (I); та

кожний з R^{2b} та R^{4b} , незалежно від одного, являється прогрупою. Специфічні приклади прогруп, згідно з цим здійсненням винаходу, включають, але не обмежуються (C1-C6)алкілом, -C(O)CH₃, -C(O)NHR³⁶ та -S(O)₂R³⁶, де R³⁶ (C1-C6)алкілом, (C5-C15)арілом та (C3-C8)циклоалкілом.

У проліках зі структурною формулою (II), замісцувачі можуть вибиратися згідно з прикладами здійснення з першого до двадцятих, раніше описаних для сполук, що мають структурну формулу (I) та (Ia), або комбінації таких прикладів.

Фахівці у цій галузі оціняють, що багато сполук та прокомпонентів згідно з даним винаходом, а також різноманітні сполуки, спеціально описані та/або ілюстровані в даній заяві, можуть демонструвати такі феномени як таутомерія, конформаційна ізомерія, геометрична ізомерія та/або оптична ізомерія. Наприклад, сполуки та фармакологічні проліки згідно з даним винаходом можуть включати один або більше оптично-активних центрів та/або подвійних зв'язків та, як наслідок, можуть існувати як стерео-ізомери, такі як ізомери подвійного зв'язку (геометричні ізомери), інантіомери та діастереомери та такі сполуки як, наприклад, рецемічні сполуки. Як інший приклад, сполуки та фармакологічні проліки згідно з даним винаходом можуть існувати у декількох таутомерічних формах, включаючи енольну форму, кетольну форму та їх суміш. Різноманітні назви, формули та малюнки сполук в межах специфікації та заявах можуть зображати тільки одну з можливих форм: таутомерію, конформаційну ізомерію, оптичну ізомерію або форму геометричної ізомерії, повинно бути

зрозуміло, що сій винахід охоплює будь-яку таутомерію, конформаційну ізомерію, оптичну ізомерію та/або геометричну ізомерію форми сполук або фармакологічні проліки маючі один або більше корисних якостей, описаних в даній заяві, а також і сполуки цих різноманітних ізомерних форм. У випадках обмеженого обертання навколо структури стрижня 2,4-піримідиндіаміну, можлива наявність атропічних ізомерів, які спеціально включені у сполуки згідно з даним винаходом.

Більше того, кваліфіковані в даній галузі фахівці зрозуміють, що при включенні у лист альтернативних замісцувачів членів, які по причині валентності, тощо, не можуть бути використані для заміни специфічної групи, належить використати тільки ті члени, що підходять для заміни конкретної групи. Наприклад, кваліфіковані фахівці оцінять, що в той час, як всі внесені до списку альтернативи для R⁵ можуть бути використані для заміни групи алкілу, певні альтернативи, такі як =O, не можуть бути використані для заміни групи фенілу. Варто мати на увазі, що можна використати тільки можливі комбінації груп-замісцувачів.

Суміші та/або фармакологічні проліки згідно з даним винаходом можуть бути визнані їхньою хімічною структурою або їхньою хімічною назвою. Якщо хімічна структура та хімічна назва конфліктують, хімічна структура визначає ідентичність специфічної складової.

Залежачи від природи різноманітних замісцувачів, 2,4-піримідиндіамінові сполуки та фармакологічні проліки згідно з даним винаходом можуть знаходитися у вигляді солі. Це включає солі, що підходять для фармацевтичного використання ("фармацевтично-припустимі солі"), солі припустимі для використання на тваринах, тощо. Такі солі можуть бути одержані з кислот або лугів, як добре відомо у галузі науки.

У одному з прикладів, така сіль є фармацевтично-припустимою сіллю. Звичайно фармацевтично-припустимі солі є ті, що істотно зберігають один або більше жаданих фармакологічних атрибутів початкової сполуки, та які припустимі для вживання на людях. Фармацевтично-припустимі солі включають кислотний додаток солі, утворений з неорганічними або органічними кислотами. Неорганічні кислоти відповідні для того, щоб утворювати фармацевтично-припустимі кислотні добавки солі які включають, але не обмежуються наступними: галоїдоводневі кислоти (наприклад, хлорводнева кислота, бромоводнева кислота, йодоводнева, тощо), сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, та схожі. Органічні кислоти, що можуть використовуватися для утворення фармацевтично-припустимих кислотних додатків солі, включають, але не обмежуються наступними: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гексанойдна кислота, циклопентанітропіонова кислота, гліколева кислота, щавелева кислота, анетолова кислота, молочна кислота, маленова кислота, янтарна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, тартарна кислота, лимонна кислота, пальмітинова кислота, бензойна кислота,

3-(4-гідроксibenзоіл)бензойна кислота, корична кислота, миндальна кислота, алкілсульфонатні кислоти (наприклад, метанесульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етан-дисульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, тощо), арілсульфонові кислоти (наприклад, бензолсульфонова кислота, 4-хлоробензолсульфонова кислота, 2-нафтаLynсульфонова кислота, 4-толуенсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, тощо.), 4-метилбіцикло[2.2.2]-окт-2-ене-1-карбокcильна кислота, глюкoгeптонова кислота, 3-фeнілпропіoнова кислота, триметилацетoва кислота, трет-бутилацетoва кислот, лаврилова сірчана кислота, глюкoнoва кислота, глютаміноva кислота, гідроксинафтойна кислота, саліцилова кислота, стеаріноva кислота, муконова кислота, та схожі.

Фармацевтично-припустимі солі також включають солі, утворені при заміщенні кислотного протону, присутнього у початковій сполуці, іоном металу (наприклад, іон лужних металів, іон лужних земляних металів або іон алюмінію) або в результаті коордінації з органічною базою (наприклад, етаноламін, диетаноламін, триетаноламін, N-метилглюамін, морфоLynе, піперидіне, диметиламін, диетиламін, тощо).

2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом, а також їх солі, можуть також мати форму гідратів, сольватів та N-оксидів, як добре відомо у цій галузі.

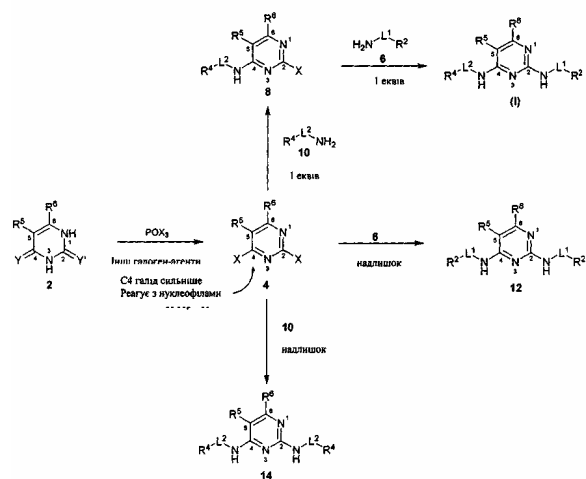
6.3 Методи Синтезу

Сполуки та фармакологічні проліки згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані за допомогою різних відмінних синтетичних шляхів використовуючих комерційно наявні сировини та/або сировини, підготовлені звичайними синтетичними методами. Відповідні зразкові методи, що типово використовуються для синтезу 2,4-піримідиндіамінових сполук та фармакологічних проліків згідно з даним винаходом, описані у [Патенті США №5958935], інформація о яким включена в посилання. Специфічні приклади, що описують синтез численних сполук та фармакологічних прокомпонентів згідно з даним винаходом, також як і посередників для цього, наведені у розділі "Приклади". Всі сполуки зі структурними формулами (I), (Ia) та (II) можуть бути підготовлені рутинною адаптацією цих методів.

Різновид зразкових синтетичних шляхів, що можуть бути використані для синтезу 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом описуються у Схемах (I)-(XI), нижче. У Схемах (I)-(XI), сполуки, що мають схожу нумерацію, також мають подібні структури. Ці методи можуть бути застосовані рутинно з метою синтезу фармакологічних проліків згідно зі структурною формулою (II).

У одному зразковому прикладі, сполуки можуть бути синтезовані з заміщених або незаміщених урацилів або тіоурацилів, як проілюстровано у Схемі (I) нижче:

Схема (I)



У Схемі (I), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 та L^2 – визначені раніше при опису структурної формули (I), X є галоген (наприклад, F, Cl, Br або I) та кожні з Y та S самостійно і незалежно один від одного вибираються з групи, що складається з O та S. Звертаючись до Схеми (I), урацил або тіоурацил 2 є дігалогенізований на 2- та 4-позиції використовуючи стандартний галогенізуючий агент POX_3 (або інший стандартний галогенізуючий агент) при стандартних умовах для утворення 2,4-бісгалоген-піримідину 4. Залежно від заміщувача R^5 , у піримідині 4, галід при позиції C4 сильніше реагує з нуклеофілами ніж галідом на позиції C2. Ця диференціальна хімічна активність може використовуватися при синтезі 2,4-піримідиндіамінів згідно зі структурною формулою (I) поперше реагуючи 2,4-бісгалоген-піримідин 4 з одним еквівалентом аміну 10 з утворенням 4N-заміщеним-2-галоген-4-піримідинаміну 8, за яким слідує амін 6, який утворює 2,4-піримідиндіамін згідно зі структурною формулою (I). 2n, 4n-біс(заміщений)-2,4-піримідиндіаміни 12 та 14 можуть бути отримані в результаті реакції з 2,4-бісгалоген-піримідином 4 з надлишком сполук 6 або 10 відповідно.

У більшій кількості ситуацій, C4 галід сильніше реагує з нуклеофілами, як проілюстровано у Схемі. Але, як має буде визнано кваліфікованими фахівцями, особистість заміщувача R^5 може змінити цю реактивність. Наприклад, якщо R^5 являє трифторметил, отримують 50:50 суміш сполуки 4n-заміщеного-4-піримідинаміну 8 та відповідного 2N-заміщеного-2-піримідинаміну. Незалежно від особистості заміщувача R^5 , регіо-селективність реакції може бути проконтрольована коректуванням розчинника та інших умов синтезу (таких, як температура), що добре відомо у цій галузі.

Реакції, зображені у Схемі (I), можуть відбутися швидше якщо сполуки нагріваються мікрохвилями. Завдяки цьому способу нагріву, слідуючі умови можуть бути використані: нагрів до 175°C у етанолі протягом 5-20хв. у реакторі Сміту (виробництва фірми Personal Chemistry) у герметичній трубі (при тиску 20бар).

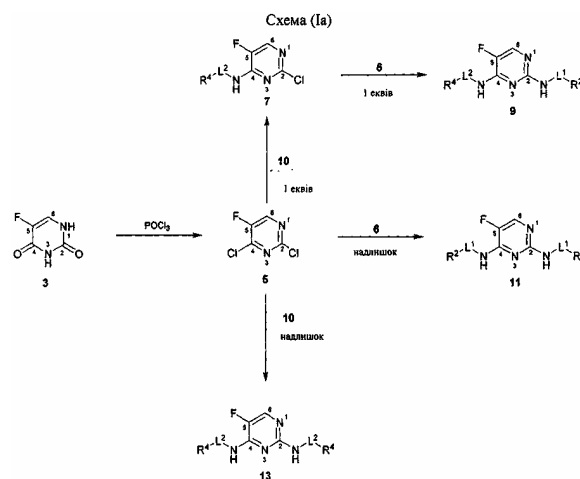
Початкові матеріали урацил або тіоурацил 2 можуть бути придбані з комерційних джерел або можуть бути приготовлені використовуючи стандартні засоби органічної хімії. Комерційно наявні урацили та тіоурацили, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (I), включають, але не обмежуються наступними: урацил (Aldrich #13,078-8; CAS Registry 66-22-8); 2-тіо-урацил (Aldrich #11,558-4; CAS Registry 141-90-2); 2,4-дитіоурацил (Aldrich #15,846-1; CAS Registry 2001-93-6); 5-оцетоурацил (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 6214-65-9); 5-азідоурацил; 5-аміноурацил (Aldrich #85,528-6; CAS Registry 932-52-5); 5-бромонурацил (Aldrich #85,247-3; CAS Registry 51-20-7); 5-(транс-2-бромовинил)-урацил (Aldrich #45,744-2; CAS Registry 69304-49-0); 5-(транс-2-хлоровинил)-урацил (CAS Registry 81751-48-2); 5-(транс-2-карбоксівинил)-урацил; урацил-5-карбоксильна кислота (2,4-дигідроксі піримідин-5-карбоксильна кислотний гідрат; Aldrich #27, 770-3; CAS Registry 23945-44-0); 5-хлорурацил (Aldrich #22, 458-8; CAS Registry 1820-81-1); 5-ціанурацил (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 4425-56-3); 5-етилурацил (Aldrich #23, 044-8; CAS Registry 4212-49-1); 5-етенілурацил (CAS Registry 37107-81-6); 5-фторурацил (Aldrich #85, 847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-йодоурацил (Aldrich #85, 785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-метилурацил (тимін; Aldrich #13, 199-7; CAS Registry 65-71-4); 5-нітроурацил (Aldrich #85, 276-7; CAS Registry 611-08-5); урацил-5-сульфоамічний кислотний (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 5435-16-5); 5-(трифторметил)-урацил (Aldrich #22, 327-1; CAS Registry 54-20-6); 5-(2,2,2-трифторетил)-урацил (CAS Registry 155143-31-6); 5-(пентафторетил)-урацил (CAS Registry 60007-38-3); 6-аміноурацил (Aldrich #a5 060-6; CAS Registry 873-83-6) урацил-6-карбоксильна кислота (оротова кислота; Aldrich #0-840-2; CAS Registry 50887-69-9); 6-метилурацил (Aldrich #d11, 520-7; CAS Registry 626-48-2); урацил-5-аміно-6-карбоксильна кислота (5-амінооротова кислотний; Aldrich #19, 121-3; CAS Registry #7164-43-4); 6-аміно-5-нітрозуурацил (6-аміно-2,4 -дигідроксі-5-нітрозо піримідин; Aldrich #27, 689-8; CAS Registry 5442-24-0); урацил-5-фтор-6-карбоксильна кислота (5-фтороротова кислота; Aldrich #42, 513-3; CAS Registry 00000-00-0); та урацил-5-нітро-6-карбоксильна кислота (5-нітрооротова кислота; Aldrich #18,528-0; CAS Registry 600779-49-9). Додаткові 5-, 6- та 5,6- заміщені урацили та/або тіоурацили також доступні для придбання з фірми General Intermediates of Canada, Inc., Едмонтон, Канада (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Седек, Франція (www.interchim.com), або можуть бути приготовлені використовуючи стандартні засоби. Різноманітні посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи приведено нижче.

Аміни 6 та 10 можуть бути придбані з комерційних джерел або, альтернативно, можуть бути синтезовані використовуючи стандартні засоби. Наприклад, відповідні аміни можуть бути синтезовані з нітро-попередників використовуючи стандартну хімію. Специфічні приклади реакцій наведені у розділі "Приклади". [Дивися також:

Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.].

Кваліфіковані фахівці визнають, що в деяких прикладах, аміни 6 та 10 та/або замішувачі R⁵ та/або R⁶ на урацилі або тіоурацилі 2 можуть включати функціональні групи, які вимагають захисту під час синтезу. Детальний вигляд будь-якої з використаних захисних груп буде залежати від особливості функціональної групи, яка підлягає захисту, та буде очевидно фахівцям у цій галузі. Практичну раду щодо вибору відповідних захисних груп, а також і стратегії синтезу для їхнього додання та усунення, можна знайти, наприклад, у [книзі Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3d Видання, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999) та посиланнях, процитованих у цьому виданні (надалі "Greene & Wuts")].

Специфічне здійснення Схеми (I), що використовує 5-фторурацил (Aldrich #32, 937-1) як сировину, ілюструється у Схемі (Ia), нижче:



У Схемі (Ia) - R², R⁴, L¹ та L² - були раніше визначені у Схемі (I). За Схемою (Ia), 5-фторурацил 3 є галогенований з POCl₃ з метою утворення 2,4-діхлоро-5-фтор піримідину 5, який потім реагує з залишком аміну 6 або 10 з метою утворення N2,N4-біс-заміщеними 5-фтор-2,4-піримідиндіамінами 11 або 13 відповідно. Альтернативно, асиметричний 2N,4N - двозаміщений -5-фтор-2,4-піримідиндіамін 9 може бути отриманий в реакції 2,4 -діхлоро-5-фтор піримідину 5 з одним еквівалентом аміну 10 (з метою утворення 2-хлоро-N4-заміщеного-5-фтор-4-піримідинаміну 7) і потім одним або більше еквівалентів аміну 6.

У іншому прикладі здійснення, 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані з заміщених або незаміщених цитозинів як проілюстровано у Схемах (IIA) та (IIB), нижче:

Схема (IIA)

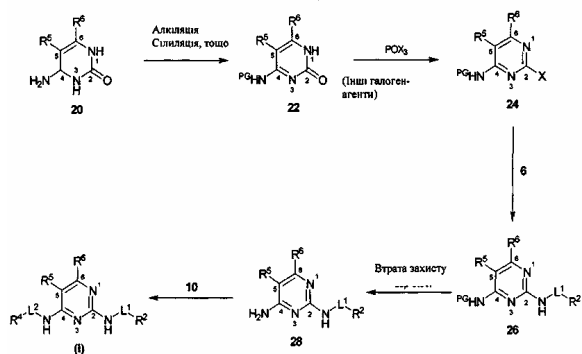
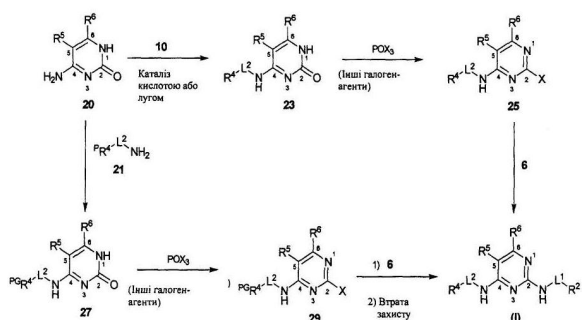


Схема (IIB)



У Схемі (IIA) та (IIB) - R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 та X - ті ж самі, що і раніше визначені у Схемі (I), PG являє захисну групу. Звертаючись до Схеми (IIA), C4 екзоциклічний амін цитозину 20 спочатку захищається відповідною захисною групою - PG з метою утворення N4-захисованого цитозину 22. Специфічну пораду відносно захисних груп, що можуть використовуватися у цьому контексті, [дивись Vorbrüggen and Ruh - Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, pp.1-631 (надалі: "Vorbrüggen")]. Захищений цитозин 22, галогенований на позиції C2, використовує стандартний галогенований реагент за стандартними умовами з метою утворення 2-хлоро-4N-захисованого-4-піримідинаміну 24. Реакція з аміном 6 та послідовна втрата захисту C4 екзоциклічного аміну і реакція з аміном 10 закінчується формуванням 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I).

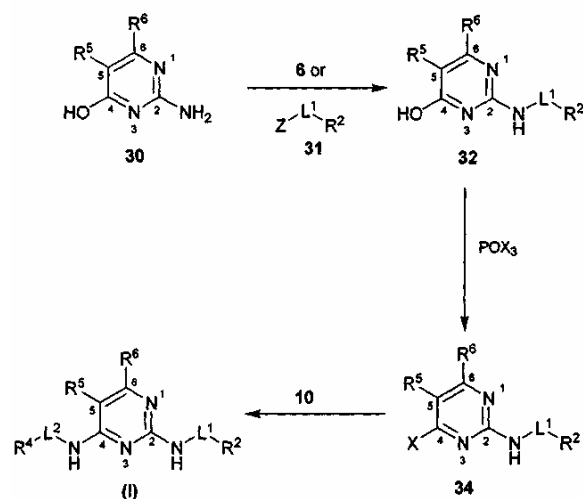
Альтернативно, звертаючись до Схеми (IIB), цитозин 20 може вступати в реакцію з аміном 10 або захищеним аміном 21 з метою отримання N4-заміщеного цитозину 23 або 27 відповідно. Ці заміщені цитозини можуть бути галогенованими як описано раніше, звільненими від захисту (у випадку N4-заміщеного цитозину 27) та вступати в реакцію з аміном 6 з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I).

Комерційно доступні цитозини, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (IIA) та (IIB), включають, але не обмежуються цитозином (Aldrich #14,201-8; CAS Registry 71-30-7); N4-ацетилцитозином (Aldrich #37, 791-0; CAS Registry 14631-20-0); 5-фторцитозином (Aldrich

#27,159-4; CAS Registry 2022-85-7); та 5-(трифторметил)-цитозином. Інші цитозини, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (IIA), можна придбати на фірмі General Intermediates of Canada, Inc., Едмонтон, Канада (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Седек, Франція (www.interchim.com), або можуть бути приготовлені використовуючи відомі стандартні засоби. Посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

У ще іншому прикладі здійснення, 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані використовуючи заміщені або незаміщені 2-аміно-4-піримідиноли, як проілюстровано у Схемі (III) нижче:

Схема (III)



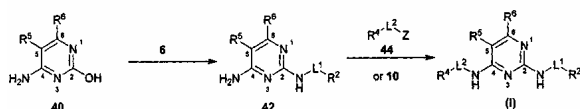
У Схемі (III) - R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 та X - ті ж самі, що раніше визначені у Схемі (I), та Z являє групу заміщення, що буде описано у більших деталях у зв'язку з Схемою IV нижче. Звертаючись до Схеми (III), 2-аміно-4-піримідинол 30 реагує з аміном 6 (або додатково захищеним аміном 21) з метою отримання N2-заміщеного-4-піримідинолу 32, який пізніше галогенується як описано раніше з отриманням N2-заміщеного-4-галогідо-2-піримідинаміну 34. Після втрати захисту (наприклад, при використанні захищеного аміну 21 у першому ступені), проводять реакцію з аміном 10, яка призводить до отримання 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I). В альтернативному випадку, піримідинол 30 може реагувати з бромуючим агентом 31.

Відповідні комерційно-доступні 2-аміно-4-піримідиноли 30, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (III), включають, але не обмежуються 2-аміно-6-хлоро-4-піримідинол гідратом (Aldrich #a4702-8; CAS Registry 00000-00-0) та 2-аміно-6-гідроксис-4-піримідинолом (Aldrich #a5040-1; CAS Registry 56-09-7). Інші 2-аміно-4-піримідиноли 30, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (III), доступні для придбання на фірмі General Intermediates of Canada, Inc., Едмонтон, Канада.

(www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Седек, Франція (www.interchim.com), або можуть бути приготовлені використовуючи стандартні засоби. Посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

Альтернативно, 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути підготовлені з використанням заміщених або незаміщених 4-аміно-2-піримідинолів, як проілюстровано у Схемі (IV), нижче:

Схема (IV)

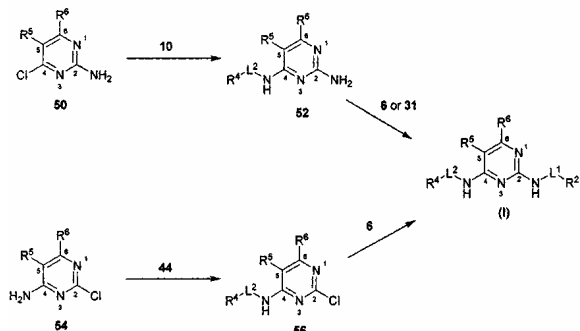


У Схемі (IV) - R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 та L^2 - являють групи, описані раніше при визначенні Схеми (I), та Z являє лишаючу групу. Звертаючись до Схеми (IV), C2-гідроксил 4-аміно-2-піримідинол 40 сильніше реагує з нуклеофілами, ніж C4-аміно групами, так що реакція з аміном 6 призводить до утворення N2-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну 42. Наступна реакція з сполукою 44, яка включає добру лишаючу групу Z або амін 10, призводить до утворення 2,4-піримідиндіаміну, згідно з структурною формулою (I). Сполука 44 може включати практично будь-яку лишаючу групу, що може бути обмінена C4-аміном N2-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну 42. Відповідні лишаючі групи Z включають, але не обмежуються галогенами, метан-сульфонил-оксі (мезил-оксі; "OMs"), трифторметан-сульфонил-оксі ("OTf") тар-толуен-сульфонил-оксі (то-сил-оксі; "OTs"), бензол сульфонил-оксі ("безілат") та метанітро бензол сульфонил-оксі ("нозілат"). Інші відповідні лишаючі групи будуть очевидні до фахівців у цій галузі науки.

Заміщений 4-аміно-2-піримідинол може бути отриманий комерційно або синтезований використовуючи стандартні засоби. Посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

У ще іншому прикладі здійснення, 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути підготовлені з 2-хлоро-4-аміно піримідинів або 2-аміно-4-хлоро піримідинів, як проілюстровано у Схемі (V) нижче:

Схема (V)

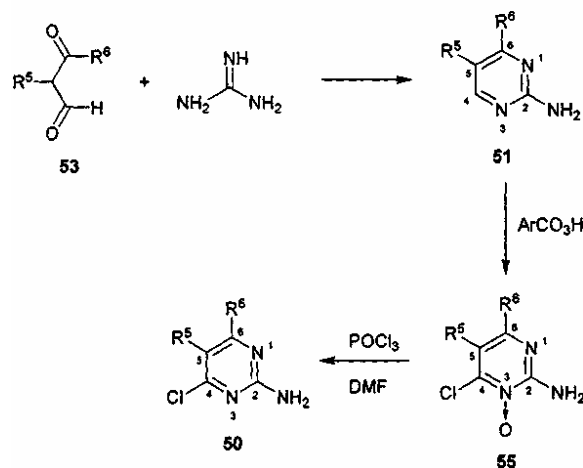


У Схемі (V) - R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 та X являють групи, визначені при опису Схеми (1), та Z являє групу, визначену при опису Схеми (IV). Звертаючись до Схеми (V), 2-аміно-4-хлоро піримідин 50 реагує з аміном 10 з метою утворення 4N-замщеного-2-піримідинаміну 52, який потім реагує з сполукою 31 або аміном 6, що призводить до утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно з структурною формулою (I). Альтернативно, 2-хлоро-4-аміно-піримідин 54 може реагувати з сполукою 44 і аміном 6 з утворенням сполуки згідно за структурною формулою (I).

Різновид комерційно доступних піримідинів 50 та 54, що можуть використовуватися як початкові матеріали у Схемі (V), включає але не обмежується наступними: 2-аміно-4,6-дихлоро піримідин (Aldrich # A4860-1; CAS Registry 56-05-3); 2-аміно-4-хлоро-6-метоксі-піримідин (Aldrich #51, 864-6; CAS Registry 5734-64-5); 2-аміно-4-хлоро-6-метил піримідин (Aldrich #12,288-2; CAS Registry 5600-21-5); та 2-аміно-4-хлоро-6-метилтіо піримідин (Aldrich # A4600-5; CAS Registry 1005-38-5). Додаткові початкові матеріали для синтезу піримідину можна придбати у фірмі General Intermediates of Canada, Inc., Едмонтон, Канада (www.generaUntermediates.com) та/або Interchim, Седек, Франція (www.interchim.com), або можуть бути приготовлені використовуючи стандартні засоби. Посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

Альтернативно, 4-хлоро-2-піримідинаміни 50 можуть бути приготовлені так, як проілюстроване у Схемі (Va):

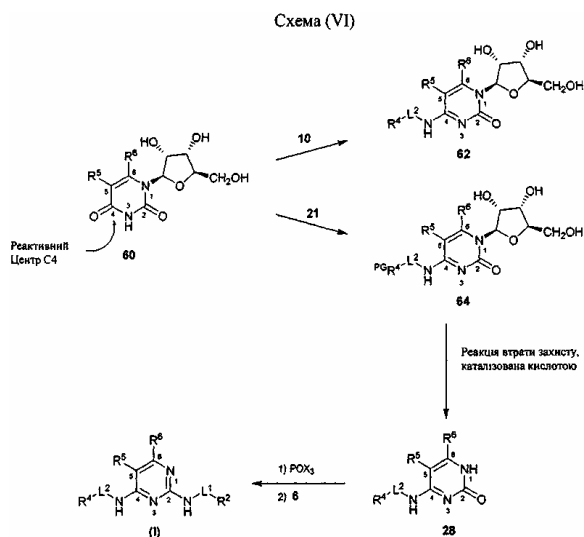
Схема (Va)



У цій Схемі (Va) - R^5 та R^6 - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). У Схемі (Va), дікарбоніл 53 реагує з гуанідином з метою утворення 2-піримідинаміну 51. Реакція з перекисними кислотами, схожими на т-хлоропербензоїдну кислоту, трифторпероцтову кислоту або комплекс сечовинного пероксиду водню призводить до утворення N-оксиду 55, який після галогенування призводить до утворення 4-хлоро-2-піримідинаміну 50. Відповідні 4-галогідо-2-піримідинаміни можуть бути отримані

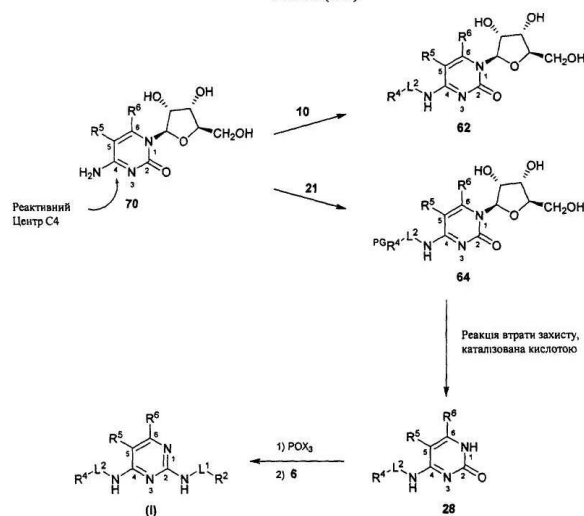
використовуючи відповідні реагенти галогенування.

У ще іншому прикладі здійснення, сполуки 2,4-піримідиндіаміну згідно з даним винаходом можуть бути підготовлені з заміщених або незаміщених уридинів, як проілюстровано у Схемі (VI) нижче:



У Схемі (VI) - R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 та X - являють групи, описані раніше при визначенні Схеми (I), та показник ступеню PG являє захисну групу, описану у зв'язку зі Схемою (IIb). Згідно до Схеми (VI), уридин 60 має реактивний центр C4 такий, що реакція з аміном 10 або захищеним аміном 21 призводить до утворення N4-заміщеного цитидину 62 або 64 відповідно. Каталізована кислотою реакція депротекції (втрата захисту) N4-заміщеного 62 або 64 ("PG" являє кислотнo-лабільну захисну групу) призводить до утворення N4-заміщеного цитозину 28, який згодом може бути галогенований у позиції C2 та можж вступати в реакцію з аміном 6 з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно з структурною формулою (I).

Цітидіни можуть також бути використані як початкові матеріали у аналогічних способах як проілюстровані у Схемі (VII) нижче:



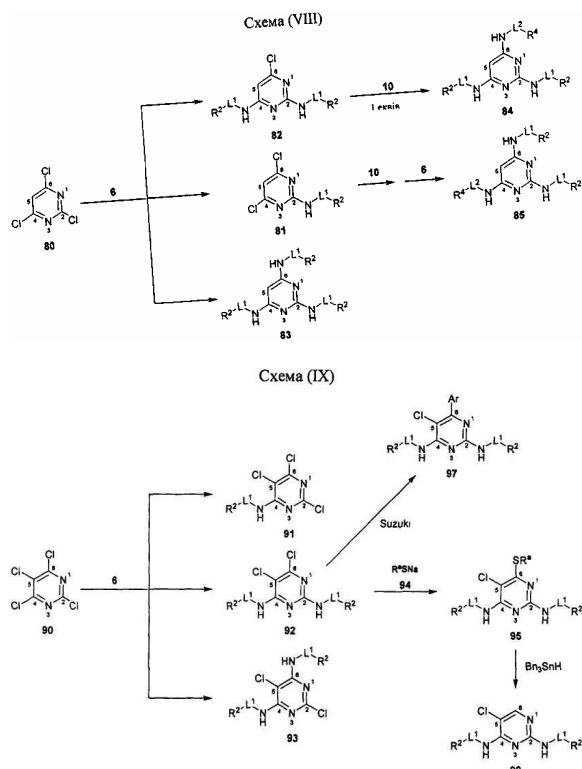
У Схемі (VII), R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 та X - являють групи, описані раніше при опису Схеми (I) та показник ступеню PG являє захисну групу, описану вище. Звертаючись до Схеми (VII), аналогічно уридину 60, цитидін 70 теж має реактивний центр C4, таким чином реакція з аміном 10 або захищеним аміном 21 призводить до утворення N4-заміщеного цитидину 62 або 64 відповідно. Ці цитидіни 62 та 64 обробляються як описано раніше для Схеми (VI) з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно з структурною формулою (I).

Незважаючи на те, що в Схемах (VI) та (VII) приведені приклади з рибозил-нуклеозидами, кваліфіковані фахівці оціняють, що можна додатково використовувати відповідні 2'-дезоксирибо та 2',3'-дідезоксирибонуклеозиди, а також нуклеозиди, що включають цукра або цукрові аналоги, за винятком рибозів.

Численні уридини та цитидіни, що можуть використовуватися як початкові матеріали у Схемах (VI) та (VII), добре відомі у галузі науки. Приклади включають, але не обмежуються наступними: 5-трифторметил-2'-деоксцитидін ((Chem. Sources #ABCR F07669; CAS Registry 66,384 -66-5); 5-бromoуридин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 957-75-5); 5-йодо-2'-деоксіуридин (Aldrich #1-775-6; CAS Registry 54-42-2); 5-фторуридин (Aldrich #32,937-1; CAS Registry 316-46-1); 5-йодоуридин (Aldrich #85,259-7; CAS Registry 1024-99-3); 5-(трифторметил) уридин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8); 5-трифторметил-2'-деоксіуридин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8). Додаткові уридини та цитидіни, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемах (VI) та (VII), доступні для придбання через фірму General Intermediates of Canada, Inc., Едмонтон, Канада (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Седек, Франція (www.interchim.com), або можуть бути підготовлені використовуючи стандартні засоби. Посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть будуватись також синтезовані з заміщених піримідинів, таких як хлоро-заміщені

піримідини, як проілюстровано у Схемі (VIII) та (IX) нижче:



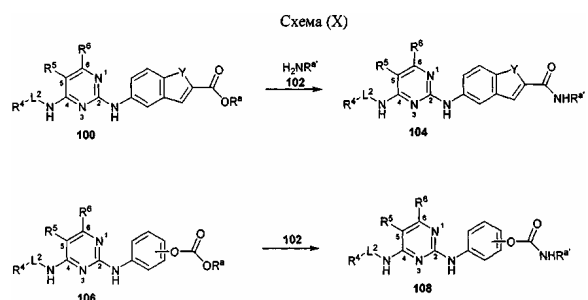
У Схемі (VIII) та (IX), R^2 , R^4 , L^1 , L^2 та R^a - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I), та "Ar" являє групу арилу. Звертаючись до Схеми (VIII), реакція 2,4, 6-трихлоро піримідину 80 (Aldrich #t5, 620-0; CAS#3764-01-0) з аміном 6 призводить до утворення суміші трьох сполук: заміщеного піримідин моно-, ді- та триамінів 81, 82 та 83, які можуть бути відокремлені та ізолювані за допомогою HPLC* (* Високо-ефективна рідинна хроматографія (перекл.)) або інші звичайні засоби. Моно- та діаміни 81 та 82 можуть далі реагувати з амінами 6 та/або 10, щоб поступитися перед, відповідно, N2,N4, N6-тричі заміщеними-2,4, 6-піримідин-триамінами 84 та 85.

N2,N4-біс-заміщені-2,4-піримідиндіаміни можуть бути приготовлені аналогічно до Схеми (VIII) використовуючи 2,4-діхлоро-5-метил піримідин або 2,4-діхлоро-піримідин як початкові матеріали. У цьому випадку, моно-заміщений піримідинамін, відповідний до сполук 81, не отримується. Замість цього, реакція безпосередньо приводить до утворення N2,N4-біс-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну.

Звертаючись до Схеми (IX), 2,4, 5,6-тетрахлоропіримідин 90 (Aldrich #24, 671-9; CAS# 1780-40-1) реагує з надлишками аміну 6 з метою утворення суміші трьох сполук: 91, 92, та 93, які можуть бути відокремлені та ізолювані використовуючи HPLC або інші звичайні засоби. Як проілюстровано вище, N2,N4-біс-заміщений-5,6-діхлоро-2,4-піримідиндіамін 92 може далі реагувати у позиції C6, де знаходиться галід, з, наприклад, нуклеофільним агентом 94, що веде до

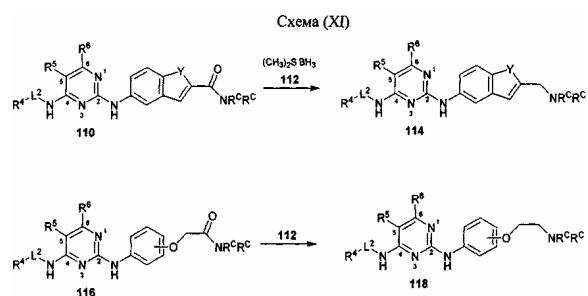
утворення сполуки 95. Альтернативно, сполука 92 може бути перетворена у N2,N4-біс-заміщений-5-хлоро-6-аріл-2,4-піримідиндіамін 97 за допомогою реакції Судзукі (Suzuki). 2,4-Піримідиндіамін 95 може бути перетворений до 2,4-піримідиндіаміну 99 за допомогою реакції з Bn_3SnH .

Як буде визнано кваліфікованими фахівцями, 2,4-піримідиндіаміни згідно з цим винаходом, що синтезовані за допомогою зразкових способів, наведених вище, або інших добре відомих способів, можуть також використатися як початкові матеріали та/або бути посередником для синтезування додаткових 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом. Специфічний приклад ілюструється у Схемі (X) нижче:



У Схемі (X), R^4 , R^5 , R^6 , L^2 та R^a - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). Кожний радикал R^a є самостійний R^a , та може являти собою той же самий або відмінний від ілюстрованого радикалу R^a . Звертаючись до Схеми (X), карбоксильна кислота або ефір 100 може бути перетворений на амід 104 за допомогою реакції з аміном 102. У аміна 102, група R^a може бути тією самою, або відмінною від R^a кислоти або ефіру 100. Аналогічно, карбонатний ефір 106 може бути перетворений на карбамат 108.

Другий специфічний приклад ілюструється у Схемі (XI) нижче:



У Схемі (XI), R^4 , R^5 , R^6 , L^2 та R^c - являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). Звертаючись до Схеми (XI), амід 110 або 116 може бути перетворений на амін 114 або 118 відповідно завдяки зменшенню борану з бороно-метилсульфідним комплексом 112. Інші відповідні реакції для синтезування 2,4-піримідиндіамінових сполук з 2,4-піримідиндіамінових початкових матеріалів будуть очевидні для фахівців в цієї галузі.

Невзираючи на те, що багато синтетичних схем, описаних вище, не ілюструють

використовування захисних груп, кваліфіковані фахівці визнають, що у деяких прикладах замішувачі R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 та/або L^2 можуть включати в себе функціональні групи, що потребують захисту. Детальна природа використаної захисної групи буде залежати від ідентичності функціональної групи, яка знаходиться під захистом, та умови реакції, якою користуються в особливій синтетичній схемі, що очевидно до фахівців в цій галузі. Пораду для вибору захисної групи та хімічних процесів приєднання та усунення цих груп, що підходять для певного застосування, можна знайти, наприклад, у [Greene & Wuts], вище.

Фармакологічні проліки згідно з структурною формулою (II), можуть бути приготовлені рутинною модифікацією вищезгаданих методів. Альтернативно, такі фармакологічні проліки можуть бути приготовлені завдяки реакції 2,4-піримідиндіаміну зі структурною формулою (I), що має достатній захист, з відповідною прогруппою. Умови для проведення таких реакцій та умови для того, щоб незахищений продукт утворив проліки за формулою (II) добре відомі.

Посилання на підручники, що містять відповідні синтетичні методи щодо синтезу піримідинів, а також початкових матеріалів, наведено у Схемах (I)-(IX), які добре відомі у галузі науки. Специфічні поради можна отримати з наступних джерел: [Brown, D. J., "The Pyrimidines", in *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", in *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., in *Heterocyclic Compounds*, Volume 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Chapter 7 ("Pyrimidines"); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, pp.1-401 ("Uracil synthesis" pp. 313, 315; "Pyrimidine synthesis" pp. 313 - 316; "Amino pyrimidine synthesis" pp.315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Edition, 1995, Chapman and Hall, London, UK, pp.1-516; Vorbrüggen, H. and Ruh - Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, pp.1-631 ("Protection of pyrimidines by acylation" pp.90-91; "Silylation of pyrimidines" pp.91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp.1-589; and *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK].

6.4 Інгибування Сигнальних Каскадів Fc Рецепторів

Активні сполуки 2,4-піримідиндіамінів згідно з даним винаходом інгибують сигнальні каскади Fc рецепторів, що ведуть, серед інших речей, до дегрануляції клітин. Наприклад, ці сполуки інгибують сигнальні каскади FcεRI та/або FcγRI рецепторів, що ведуть до дегрануляції імунних клітин, таких як: нейтрофільні, еозінофільні, мастоцитні та/або базофільні клітини. Мастоцитні та/або базофільні клітини грають центральну роль у алерген-спонукованих порушеннях, включаючи, наприклад, алергічні риніти та астму. Звертаючись до Мал.1, під впливом алергенів, на місті яких можуть бути, серед інших речей, пилюка або паразити, В-клітини, що активовані IL-4 (або IL-13) та іншими кур'єрами, синтезують алерген-специфічні IgE антитіла з метою переключення до специфічного IgE класу синтезу антитіл. Ці алерген-специфічні IgEs прив'язуються до FcεRI з високою спорідненістю. Як тільки антигени зв'язані, IgEs, що зв'язані з FcεRI, перехресно зшиваються і активують шлях трансдукції сигналу, опосередкований рецепторами IgE, який призводить до дегрануляції клітин та послідовного виділення та/або синтезу набору хімічних посередників (медіаторів), включаючи гістамін, протеази (такі, як триптази та хімази), ліпідні посередники, такі як лейкотрієни (наприклад, LTC₄), фактор активації тромбоцитів (PAF), простагландини (наприклад, PGD₂) та серію цитокінів, включаючи TNF-α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, VEGF та TGF-β. Виділення та/або синтез цих посередників з мастоцитних та/або базофільних клітин пояснює ранні та пізні стадії відгуку, викликані алергенами, та прямо зв'язується з послідовними подіями які ведуть до постійного запального статусу.

Молекулярні події у шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецепторами, що ведуть до виділення сформованих посередників завдяки дегрануляції та виділенню та/або синтезу інших хімічних посередників добре відомі та ілюструються на Мал.2. Звертаючись до Мал.2, FcεRI є гетеротетраметричний рецептор, що складається з альфа-підрозділу, що зв'язує IgE, бета-підрозділу, та двох гамма-підрозділів (гамма гомодімер). Перехресне зшивання IgE, що зв'язує FcεRI, багатовалентними зв'язковими агентами (включаючи, наприклад алергени - специфічні IgE, або анти-IgE антитіла, або фрагменти) спонукає швидку асоціацію та активацію Src-причетної кінази - Lyn. Lyn фосфорує мотив активації, базований на тирозині імунорецептору (ITAMS) на внутріклітинних бета- та гамма-підрозділах, який призводить до рекрутингу додаткової Lyn до бета-підрозділу та Сук-кінази до гамма гомодімеру. Ці асоційовані з рецепторами кінази, що активуються завдяки внутрішньо- та між-молекулярному фосфоруванню, фосфорують інші компоненти шляху, наприклад Btk-кінази, LAT, та фосфоліпазу C-гамма PLC-гамма). Активована PLC-гамма ініціює шляхи, що ведуть до активації протешу кінази C та мобілізації іонів Ca²⁺, обидва з яких необхідні для дегрануляції. Перехресне зшивання

FcεRI також активує три головні класи протеїн кіназ, що активуються мітогеном (MAP), такі як ERK1/2, JNK1/2, та p38. Активація цих шляхів важлива при транскрипційному регулюванні запально-сприятливих посередників, таких, як TNF-α та IL-6, а також ліпідних посередників лейкотрієну CA (LTC4).

Незважаючи на відсутність ілюстрації, вважається, що сигнальний каскад FcγRI рецепторів має деякі спільні елементи з FcεRI сигнальним каскадом FcεRI рецепторів. Важливо те, що аналогічно FcεRI, FcγRI включає гамма гомодімер, який після фосфорування рекрутує Syk, та схоже з FcεRI, активація сигнального каскаду FcγRI веде, серед інших речей, до дегрануляції. Інші Fc рецептори, що мають гамма гомодімер та можуть регулюватися активними 2,4-піримідиндіаміновими сполуками, включають, але не обмежуються FcαRI та FcγRIII.

Здатність 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом інгибувати сигнальні каскади Fc рецепторів, може бути просто визначено або підтверджено в кількісному аналізі *in vitro*. Аналізи, що підтверджують інгибування FcεRI-опосередкованої дегрануляції, надані у розділі "Приклади". У одному типовому аналізі, клітини, які зазнають FcεRI-врегульовану дегрануляцію, як наприклад мастоцитні або базофільні клітини, спочатку вирощені у присутності IL-4, Факторів Стівбурних Клітин (SCF), IL-6 та IgE, щоб збільшити виразність FcεRI, зазнають вплив пробної сполуки 2,4-піримідиндіаміну згідно з даним винаходом та стимулюються анти-IgE антитілами (або, альтернативно, алергену - специфічним IgE). Вслід за інкубацією, деяка кількість хімічного посередника або іншого хімічного агента, звільненого та/або синтезованого як наслідок активізації сигнального каскаду FcεRI, може бути перелічено використовуючи стандартні засоби та порівняно до суми посередника або агента, позбавленого контрольних клітин (таких, як клітини, що стимулюються але не зазнають впливу пробних сполук). Концентрація пробної сполуки що призводить до 50% зменшення кількості посередника або агента, виміряна у порівнянні до контрольних клітин, являє собою IC₅₀ значення пробної сполуки. Походження мастоцитних або базофільних клітин, використаних у кількісному аналізі буде залежати, прокомпонентівно, від бажаного використання сполук, та буде очевидно фахівцям у цій галузі. Наприклад, якщо сполука буде використатися для лікування або запобігання певного захворювання у людини, зручне джерело мастоцитних або базофільних клітин є людина або інша тварина, яка утворює визнану або знайому клінічну модель для певного захворювання. Таким чином, залежачи від певного застосування, мастоцитні або базофільні клітини можуть бути одержані з просторого різновиду тваринних джерел, починаючи з, наприклад, нижчих ссавців такі, як миші та щури, до собак, баранів та інших ссавців загально використаних у клінічних дослідках, до вищих ссавців таких, як мавпи, шимпанзе та людиноподібні мавпи, та людина.

Специфічні приклади клітин, що підходять для виконання *in vitro* аналізу, включають, але не обмежуються клітинами гризунів або людськими базофільними клітинами, базофільними лейкозними клітинами пацюків, та первинними мастоцитними клітинами мишей (такі, як мастоцитні клітини, одержані з клітин кісткового мозка миші "BMMC") та первинними людськими мастоцитними клітинами, ізольованими від пуповинної крові ("CHMC") або інших органів, наприклад легень. Методи ізолювання та культивування цих типів клітин добре відомі або освічуються у розділі "Приклади" [дивися, наприклад, Demo et al., 1999, Cytometry 36 (4): 340-348 та заява на патент №10/053.355, дата подачі - 8го листопада 2001 року, описання яких включено в посилання]. Звичайно, інші типи імунних клітин, що дегранулюють після активації сигнальних каскадів FcεRI, можуть також бути використані, включаючи, наприклад, еозінофіли.

Як буде визнано кваліфікованими фахівцями, перелічені посередники або агенти не є критичними елементами. Єдина вимога, щоби посередник або агент був звільнений та/або синтезований як наслідок ініційованого або активізованого сигнального каскаду Fc рецептора. Наприклад, звертаючись до Мал.1, активація сигнального каскаду FcεRI в мастоцитних та/або базофільних клітинах веде до численних наступних подій. Наприклад, активація сигнального каскаду FcεRI веде до негайного виділення (в межах 1-3хв. слідуchoю за активацією рецептора) різновиду сформованих хімічних посередників та агентів за допомогою дегрануляцію. Таким чином, в одному прикладі, перелічені посередники або агенти можуть бути специфічні для гранул (наприклад, бути присутніми у гранулах, але не у цитоплазмі клітини). Приклади гранул - специфічних посередників або агентів, що можуть бути перелічені з метою визначення та/або підтвердження діяльності 2,4-піримідиндіамінової сполуки згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються наступними: гранульно-специфічні ферменти, такі як гексозамінідаза, тріптаза, та гранульно-специфічні компоненти, наприклад гістамін та серотонін. Кількісні аналізи для переліку таких факторів добре відомі та, у багатьох випадках, комерційно доступні. Наприклад, виділення тріптази та/або гексозамінідази може бути перелічено інкубацією клітин з розщипленою основою, які світяться якщо проходить процес розщеплення та кількість вироблених світляків перелікується використовуючи звичайні засоби. Такі спроможні до розщеплення фторгенічні основи є комерційно доступними. Наприклад, фторгенні основи Z-Gly-Pro-Arg-AMC (2=бензилоксікарбонил; AMC=7-аміно-4-метилкумарин; [BIOMOL Research Laboratories, Inc., Плімут Мітінг, Пенсільванія 19462, Номер за каталогом P - 142]) та Z-Ala-Lys - Arg-AMC [Enzyme Systems Products, підрозділ ICN Biomedicals, Inc., Лівермор, Каліфорнія 94550, Номер за каталогом AMC - 246] може використовуватися для підрахування кількості звільненої тріптази. Фторгенічна основа 4-

метілумбелліферил-N-ацетил-β-D-глюкозамініду [Sigma, Ст. Луїс, Мазурі, Номер за каталогом 69585] може використовуватися для підрахунку кількості звільненої гексозамінідази. Виділення гістаміну може бути перелічено використовуючи комерційно наявний ферментно-зв'язаний, імуносорбентний кількісний аналіз (ELISA) такий, як ELISA кількісний аналіз гістаміну "Immunotech" №IM2015 (виробництва Beckman - Coulter, Inc.). Специфічні методи переліку виділення триптази, гексозамінідази та гістаміну надаються у розділі "Приклади". Будь-який кількісний аналіз може використовуватися для визначення або підтвердження діяльності 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом.

Звертаючись знову до Мал.1, дегрануляція є тільки один з декілька відгуків започаткованих сигнальним каскадом FcεRI. До того ж, активація цих сигналізуючих шляхів, веде до *de novo* синтезу та виділення цитокінів та хемокинів, таких, як IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IL-13 та MIP1-α, та виділення ліпідних посередників таких, як лейкотрієни (LTC4), фактор активації тромбоцитів (PAF) та простагландіни. Відповідно, сполуки 2,4-піримідиндіамінів згідно з даним винаходом можуть також бути оцінені на активність шляхом переліку суми одного або більшого числа цих посередників, виділених та/або синтезованих активованими клітинами.

На відміну від грануло-специфічних компонентів, описаних вище, ці "пізньо-стадійні" посередники не виділяються негайно слідом за активацією сигнального каскаду FcεRI. Тому, у випадку переліку цих пізньо-стадійних посередників, необхідно мати на увазі, що активована культура клітини знаходиться в інкубаційному періоді протягом часу, достатньому для призведення до синтезу (при необхідності) та виділення посередників, підлягаючих переліченню. В загальному випадку, PAF та ліпідні посередники такі, як лейкотрієн C4 виділяються 3-30 хвилин слідом за активацією FcεRI. Цитокіни та інші посередники пізньої стадії виділяються приблизно протягом 4-8 годин слідом за активацією FcεRI. Тривалість інкубації специфічного посередника буде очевидною для фахівців в цієї галузі. Специфічні поради та кількісний аналіз надаються в розділі "Приклади".

Кількість виділених особливих пізньо-стадійних посередників може бути перелічена за допомогою будь-якого стандартного способу. У одному прикладі, кількість може бути визначена використовуючи кількісний аналіз ELISA. Комплекти кількісного аналізу ELISA, що підходять для визначення кількості TNFα, IL-4, IL-5, IL-6 та/або звільненого IL-13, доступні для предбання через фірму Biosource International, Inc., Камаріо, Каліфорнія 93012 (дивися, наприклад, номери за каталогом: KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 та KHC0132). Комплекти кількісного аналізу ELISA, що підходять для переліку кількості лейкотрієна C4 (LTC4), звільненого від клітин, доступні для предбання через Cayman Chemical Co., Анн Арбор, Мічиган 48108 (дивися, наприклад, номер за каталогом 520211).

Типово, активні 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом проявляють IC₅₀s порядку 20μM або нижче відносно FcεRI-опосередкованої дегрануляції та/або виділення посередників або синтезу згідно з результатами вимірювання *in vitro*, як описано вище, або у розділі "Приклади". Звичайно, кваліфіковані фахівці оцінять, що сполуки які проявляють низькі IC₅₀s, наприклад 10μM, 1μM, 100μM, 10μM, 1μM, або навіть нижче, являються особливо корисними.

Кваліфіковані фахівці також оцінять, що різноманітні посередники, описані вище, можуть спонукати різні несприятливі ефекти, або можуть проявляти різну силу по відношенню до одного і того ж несприятливого ефекту. Наприклад, ліпідний посередник - LTC4, являє міцний судинно-сжимаючий посередник, який приблизно у 1000 раз міцніше для спонукання сжимання судин ніж гістамін. У іншому прикладі, крім посередництва атипічних реакцій або реакцій гіперчутливості Типу I, посередник цитокінів може також викликати перестройку тканин та розмноження клітин. Таким чином, незважаючи на корисність сполук, що інгібують виділення та/або синтезу будь-яких, раніше описаних хімічних посередників, кваліфіковані фахівці оцінять, що сполуки які інгібують виділення та/або синтезу більшості, або навіть всіх раніше описаних посередників, знаходять певне використання як сполуки, що здатні поліпшувати або уникати цілком більшості, або навіть всіх несприятливих ефектів, викликаних певними посередниками. Наприклад, сполуки які інгібують виділення всіх трьох типів посередників: грануло-специфічних, ліпідних та цитокінічних, є корисними для лікування або запобігання негайної реакції гіперчутливості Типу I, а також її хронічних симптомів.

Сполуки згідно з даним винаходом здатні до інгибування виділення більш ніж одного типу посередника (наприклад, грануло-специфічного або посередника пізньої стадії) можуть бути розпізнані шляхом визначення їх IC₅₀ по відношенню до представника посередника кожного класу використовуючи різноманітні аналізи *in vitro*, як описано вище (або інший еквівалент кількісного аналізу *in vitro*). Сполуки згідно з даним винаходом, які здатні до інгибування виділення більш ніж одного типу посередника, типово проявляють значення IC₅₀ менше, ніж 20μM для кожного типу випробованого посередника. Наприклад, суміш яка проявляє IC₅₀=1μM по відношенню до виділення гістаміну (IC₅₀^{histamine}) та IC₅₀=1nM по відношенню до синтезу та/або виділення LTC4-лейкотрієну (IC₅₀^{LTC4}) інгибує виділення обох із них - негайного (грануло-специфічного) та посередника пізньої стадії. В іншому специфічному прикладі, суміш, що проявляє значення IC₅₀^{tryptase}=10μM, IC₅₀^{LTC4}=1μM та IC₅₀^{IL-4}=1μM, інгибує виділення негайного (грануло-специфічного), ліпідного та цитокінічного посередників. Хоча вищезгадані специфічні приклади використовують IC₅₀s одного представника посередника з кожного класу, кваліфіковані фахівці оцінять, що IC₅₀s може бути отримана для більшості (або навіть всіх) посередників, які складають один або більше клас.

Кількість та ідентичність посередників, для яких IC_{50} дані повинні бути визначені для певної сполуки та їх застосування, будуть очевидні фахівцям цієї галузі науки.

Подібні кількісні аналізи можуть бути застосовані, щоб підтвердити інгибування сигнальних каскадів, ініційованих іншими Fc рецепторами, такими, як $Fc\alpha RI$, $Fc\gamma RI$ та/або $Fc\gamma RIII$, з рутинною модифікацією. Наприклад, спроможність сполуки інгибувати перенос сигналу $Fc\gamma RI$ -рецепторами може бути підтверджено у кількісному аналізі, подібному до тих, що описані вище, виключаючи що сигнальний каскад $Fc\gamma RI$ активізується, наприклад, інкубацією клітини з IgG та алерген - специфічним IgG, або антитілом, замість IgE та алерген - специфічного IgE або антитіла. Сприятливий тип клітин, активуючі агенти та агенти, потрібні для переліку з метою підтвердження інгибування інших Fc рецепторів, наприклад Fc рецепторів, що складають гамма гомодимер, будуть очевидні фахівцям в цієї галузі.

Особливо корисний клас сполук включає ті 2,4-піримідиндіамінові сполуки, що інгибують виділення негайних грануло-специфічних посередників та посередників пізньої стадії з приблизним еквівалентом IC_{50} s. Під приблизним еквівалентом мається на увазі, що IC_{50} s для кожного типу посередника знаходиться в межах приблизно 10 разів більшої відстані, ніж один від одного. Інший особливо корисний клас сполук включає ті 2,4-піримідиндіамінові сполуки, що інгибують виділення негайних грануло-специфічних посередників, ліпідних посередників та цитокінних посередників з приблизним еквівалентом IC_{50} s. У специфічному прикладі, такі сполуки інгибують виділення таких посередників з приблизним еквівалентом IC_{50} s, як: гістамін, тріптази, гексозамінідази, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, $TNF\alpha$ та LTC4. Такі сполуки є особливо корисні, серед інших речей, для поліпшування або повного уникання реагування як на ранніх так і пізніх стадіях, пов'язаного з атипічними реакціями або негайними реакціями гіперчутливості Типу I.

В ідеальному випадку, бажано щоби спроможність інгибувати виділення всіх бажаних типів посередників знаходилась в рамках єдиної сполуки. Однак, можна назвати комбінації сполук, що дають тій же результат. Наприклад, перша сполука, що інгибує виділення грануло-специфічних посередників, може бути використана у комбінації з другою складовою, що інгибує виділення та/або синтезу цитокінових посередників.

Крім $Fc\epsilon RI$ або $Fc\gamma RI$ шляхів дегрануляції, описаних вище, дегрануляція мастоцитних та/або базофільних клітин може бути викликана іншими агентами. Наприклад, іонофор кальцію іономіцин, що обходить ранній механізм переносу сигналу $Fc\epsilon RI$ або $Fc\gamma RI$ клітини, прямо спонукає спаяний кальцій який викликає дегрануляцію. Звертаючись знову до Мал.2, активізований $PLC\gamma$ ініціює шляхи, що ведуть, серед інших речей, до мобілізації іонів кальція та наступної дегрануляції. Згідно з ілюстрацією, ця Ca^{2+} мобілізація визвана пізно у шляху сигнального переносу $Fc\epsilon RI$. Як згадано

вище, та показано на Мал.3, іономіцин безпосередньо спонукає мобілізацію Ca^{2+} та Ca^{2+} спайку, що призводить до дегрануляції. Інші іонофори, що спонукають дегрануляцію цим способом, включають A23187. Спроможність грануляціо-викликаних іонофорів таких, як іономіцин, обходити ранні стадії сигнальних каскадів $Fc\epsilon RI$ та/або $Fc\gamma RI$, може бути використана як екран, що допоможе встановити активні сполуки згідно з даним винаходом, які спеціально приводять в дію їхню дегрануляційно-інгибуючу діяльність шляхом блокування або інгибування ранніх сигнальних каскадів $Fc\epsilon RI$ або $Fc\gamma RI$ як вказано вище. Сполуки які спеціально інгибують такі ранні $Fc\epsilon RI$ або $Fc\gamma RI$ -опосередковані дегрануляції, інгибують не тільки дегрануляцію та послідовне швидке виділення гістаміну, тріптази та змісту інших гранул, а також і шляхи активації запалення, що викликає виділення $TNF\alpha$, IL-4, IL-13 та ліпідних посередників, таких, як LTC4. Таким чином, сполуки які спеціально інгибують таку ранню $Fc\epsilon RI$ та/або $Fc\gamma RI$ -опосередковану дегрануляцію, також блокують або інгибують гострі атипічні реакції або реакції гіперчутливості Типу I, та й пізні реагування, яке притягує багаторазові посередники запалення.

Сполуки згідно з даним винаходом, які спеціально інгибують ранню $Fc\epsilon RI$ та/або $Fc\gamma RI$ -опосередковану дегрануляцію, являють ті сполуки, що інгибують $Fc\epsilon RI$ та/або $Fc\gamma RI$ -опосередковану дегрануляцію (наприклад зі значенням IC_{50} менше ніж $20\mu M$ по відношенню до виділення грануло-специфічного посередника або компоненту згідно з результатами вимірювання у *in vitro* кількісному аналізі за участю клітин, стимульованих IgE або IgG-зв'язковим агентом), але не інгибують у значному ступеню іонофор-спонуковану дегрануляцію. У одному з прикладів, сполуки, які розглядаються, не значно інгибують іонофор-спонуковану дегрануляцію якщо вони мають IC_{50} значення іонофор-спонукованої дегрануляції більше ніж $20\mu M$ згідно з результатами вимірювання у *in vitro* кількісному аналізі. Зрозуміло, що активні сполуки, що виявляють навіть вище IC_{50} s іонофор-спонукованої дегрануляції, або ті, що зовсім не інгибують іонофор-спонуковану дегрануляцію, становлять особисту користь. У іншому прикладі, сполуки, які розглядаються, не значно інгибують іонофор-спонуковану дегрануляцію якщо вони виявляють більш ніж 10-кратну різницю у IC_{50} s значеннях $Fc\epsilon RI$ та/або $Fc\gamma RI$ -опосередкованої дегрануляції та іонофор-спонукованої дегрануляції згідно з результатами вимірювання у *in vitro* кількісному аналізі. Кількісний аналіз, що можж використовуватися для визначення IC_{50} іонофор-спонукованої дегрануляції, включає будь-яку модифікацію одного з раніше-описаних кількісних аналізів дегрануляції, де клітини стимулюються або активуються дегрануляційно-спонукованим іонофорами кальцію, такими, як іономіцин або A23187 (виробництва фірми A.G. Scientific, Сан-Дієго, Каліфорнія) замісто анти-IgE антитіл або алерген - специфічних IgE. Специфічні кількісні

аналізи для оцінки спроможності певної 2,4-піримідиндіамінової сполуки згідно з даним винаходом інгибувати іонофор-спонуковану дегрануляцію, освічуються у розділі "Приклади".

Як буде визнано кваліфікованими фахівцями, сполуки які проявляють високу селективність FcεRI-опосередкованої дегрануляції, знаходять певне використання, як наприклад, такі сполуки які селективно вибирають FcεRI каскад та не втручаються у інші механізми дегрануляції. Аналогічно, сполуки які проявляють високий ступінь вибору FcγRI-опосередкованої дегрануляції, знаходять певне використання, такі сполуки які селективно вибирають FcγRI каскад та не втручаються у інші механізми дегрануляції. Сполуки, які проявляють високу селективність, типово в 10 або більше разів більш селективні відносно FcεRI- або FcγRI-опосередкованої дегрануляції по зрівнянню з іонофор-спонуковану дегрануляцією, такої як іономіцин-спонукована дегрануляція.

Біохімічні та інші дані підтверджують, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки, описані тут, є могутніми інгібіторами діяльності Syk-кінази. Наприклад, в експериментах з ізольованою Syk-кіназою, серед двадцяти чотирьох випробованих 2,4-піримідиндіамінових сполук, майже всі, за винятком двох, інгибували каталізоване Syk-кіназою фосфорування пептидного субстрату з IC₅₀s у субмікромолярному діапазоні. Сполуки, що залишилися, інгибували фосфорування у мікромолярному діапазоні. Крім того, із шістнадцяти сполук, випробованих у *in vitro* кількісному аналізі з мастоцитними клітинами, всі інгибували фосфорування субстрату Syk-кінази (наприклад, PLC-γ1, LAT) та протеїнів, слідує за Syk-кіназою (наприклад, JNK, p38, Erk1/2 та PKB, якщо випробувані), але не інгибували протеїни, що знаходилися до Syk-кінази у каскаді (наприклад, Lyn). Фосфорування Lyn-субстратів не було інгибовано випробованими 2,4-піримідиндіаміновими сполуками. Більше того, для послідовних сполук, високе співвідношення було встановлено між їхньою здатністю до інгибування діяльності Syk-кінази у біохімічному кількісному аналізі (IC₅₀s у діапазоні від 3 до 1850nM) та інгибування FcεRI-опосередкованої дегрануляції у мастоцитних клітинах (IC₅₀s у діапазоні 30 до 1650nM): R950373, R950368, R921302, R921302, R945371, R945370, R945369, R945365, R921304, R921304, R945144, R945140, R945071, R940358, R940353, R940352, R940351, R940350, R940347, R921303, R921303, R940338, R940323, R940290, R940277, R940276, R940275, R940269, R940255, R935393, R935372, R935366, R935310, R935309, R935307, R935304, R935302, R935293, R935237, R935198, R935196, R935194, R935193, R935191, R935190, R935138, R927050, R926968, R926956, R926931, R926891, R926839, R926834, R926816, R926813, R926791, R926782, R926780, R926757, R926753, R926745, R926715, R926508, R926505, R926502, R926501, R926500, R921218, R921147, R920410, R909268, R921219, R908712, R908702.

Активність 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом також може бути

підтверджена шляхом біохімічного або клітинного кількісного аналізу діяльності Syk-кінази. Звертаючись знову до Мал.2, у FcεRI сигнального каскаду у мастоцитних та/або базофільних клітинах, Syk-кінази фосфорують LAT та PLC-γ1, яке призводить, серед інших речей, до дегрануляції. Будь-яка з цих дій може бути використана для підтвердження діяльності 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом. У одному прикладі, діяльність підтверджується шляхом контакту ізольованої Syk-кінази, або її активного фрагменту з 2,4-піримідиндіаміною сполукою в присутності субстрату Syk-кінази (наприклад, синтетичний пептид або протеїн який, як відомо, фосфорован Syk у сигнальному каскаді) та оцінки факту фосфорування субстрату Syk-кіназою. Альтернативно, кількісний аналіз може бути проведений з клітинами, які виражають Syk-кінази. Клітини можуть виразити Syk-кінази ендогенно, або вони можуть бути запрограмовані на виробку рекомбінантної Syk-кінази. Клітини можуть також додатково виражати субстрат Syk-кінази. Клітини, що можуть бути використані для такого підтверджуючого кількісного аналізу, а також відповідні методи програмування клітин будуть очевидні до фахівців в цієї галузі. Специфічні приклади біохімічних та кліткових кількісних аналізів, що можуть підтвердити активність 2,4-піримідиндіамінових сполук, освічено у розділі "Приклади".

Взагалі, сполуки що є інгібіторами Syk-кінази, проявлять IC₅₀ у діапазоні приблизно 20μM або менше по відношенню до діяльності Syk-кінази, як наприклад, спроможність Syk-кінази до фосфорування синтетичного або ендогенного субстрату у *in vitro* або клітковому кількісному аналізі. Кваліфіковані фахівці оцінять, що сполуки які проявляють низькі значення IC₅₀, наприклад у діапазоні 10μM, 1μM, 100nM, 10nM, 1nM, або навіть нижчому, заслуговують особистий інтерес.

6.5 Використання та Композиції

Як було описано раніше, активні сполуки згідно з даним винаходом інгибують сигнальні каскади Fc рецепторів, особливо тих Fc рецепторів, які містять γ1 гомодимер, наприклад сигнальні каскади FcεRI та/або FcγRI, що призводять, серед інших речей, до виділення та/або синтезу хімічних посередників з клітин за допомогою дегрануляції чи інших процесів. Також, як описано раніше, активні сполуки являють могутні інгібітори Syk-кінази. Як наслідок цієї діяльності, активні сполуки згідно з даним винаходом можуть бути використані у різновиді *in vitro*, *in vivo* та *ex vivo* контекстах з метою регулювання або інгибування Syk-кінази, сигнальних каскадів, у яких Syk-кіназа грає роль, сигнальних каскадів Fc рецепторів, та біологічних реакцій, які знаходяться під впливом таких сигнальних каскадів. Наприклад, у одному прикладі, сполуки можуть бути використані для інгибування Syk-кінази, *in vitro* або *in vivo*, у по суті будь-якому типу клітини, що виражає Syk-кіназу. Вони можуть також бути використані для регулювання каскадів трансдукції (переносу) сигналу, у яких Syk-кіназа грає роль. Такий Syk-

залежний сигнальний каскад включає, але не обмежуються $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIII$, BCR та інтегрин сигнальними каскадами. Ці сполуки можуть також бути використані *in vitro* або *in vivo* щоб врегулювати, та зокрема інгибувати кліткові або біологічні реакції, які знаходяться під впливом таких Syk-залежних сигнальних каскадів. Такі кліткові або біологічні реакції включають, але не обмежуються легеневиими розривами, клітковим зв'язком, клітковою дегрануляцією, клітинним розповсюдженням, міграцією клітин, агрегацією клітин, фагоцитозом, цитокінним синтезом та виділенням, старінням клітини та Ca^{2+} спайкою. Важливо, що ці сполуки можуть бути застосовані для інгибування Syk-кінази *in vivo* як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань, що цілком або частково регулюються діяльністю Syk-кінази. Необмежені приклади захворювань, що регулюються Syk-кіназою, можуть лікуватися або бути запобіжені використовуючи сполуки, детально описані нижче.

У іншому прикладі, активні сполуки можуть бути використані для регулювання або інгибування сигнальних каскадів Fc рецепторів та/або $Fc\epsilon RI$ -та/або $Fc\gamma RI$ -врегульованої дегрануляції, як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань, характеризованих, викликаних та/або пов'язаних з виділенням або синтезом таких хімічних посередників як сигнальний каскад Fc рецептор або дегрануляція. Таке лікування може бути надано тваринам у ветеринарних контекстах або людині. Захворювання, що характеризуються, викликаються або пов'язані з таким виділенням посередника, синтезом або дегрануляцією, та посьому, можуть лікуватися або бути запобіжені активними сполуками, включають, але не обмежуються наступними: атипічні або анафілактичні реакції гіперчутливості або алергічні реакції, алергії (наприклад, алергічний кон'юнктивіт, алергічні риніти, атипічна астма, атипічні дерматити та алергія на продукти харчування), низький рівень шрамів (наприклад, склеродерма, збільшений фіброз, рубці, пост-хірургічні шрами, легений фіброз, судинні спазми, мігрень, реперфузійні пошкодження та після-інфактні розриви м'язів серця), захворювання пов'язані з руйнуванням матерії (наприклад, COPD, кардіобронхит та після-інфактні розриви м'язів серця), захворювання, пов'язані з запаленням матерії (наприклад, дратівливий кишковий синдром, спастичний синдром товстої кишки та запальне кишкове захворювання), запалення та шрами.

Якщо активні сполуки застосовуються для лікування або запобігання таких захворювань, вони можуть бути надані самі по собі, як суміш одного або більшого числа активних сполук у розчині або у комбінації з іншими агентами, використовуваними для лікування таких захворювань та/або симптом, пов'язаних з такими захворюваннями. Активні сполуки можуть також бути надані у розчині або у комбінації з агентами, корисними для лікування інших порушень або розладів, таких як стероїди, стабілізатори мембрани, 5LO-гальмуючі фактори, синтез лейкотрієну та інгибуючі фактори рецепторів,

інгибуючі фактори переходу IgE-ізопа або IgE синтез, переходу IgG ізопа або IgG синтез, β -агоністи, тріптазні гальмуючі фактори, аспірин, COX гальмуючі фактори, метотрексат, анти-TNF ліки, ретуксин, PD4 гальмуючі фактори, p38 гальмуючі фактори, PDE4 гальмуючі фактори, та антигістаміни, щоб назвати декілька. Активні сполуки можуть бути надані *per se* у вигляді фармакологічних проліків, або як фармацевтичні композиції, які містять активну суміш або фармакологічні проліки.

Фармацевтичні композиції, що містять активні сполуки згідно з даним винаходом (або подібні фармакологічні проліки), можуть бути вироблені за допомогою звичайних процесів змішення, розчинення, гранулювання, вироблення драже, розтирання у порошок, імульгації, капсуляції, уловлювання або леофілізації). Ці композиції можуть бути сформульовані звичайним способом, використовуючи один або більше фізіологічно прийнятний носій, розчинники, носії або помічники, які полегшують обробку активних сполук в препарати для фармацевтичного використання.

Активна суміш або проліки може бути сформульована у фармацевтичних композиціях *per se*, або у вигляді гідрату, сольвату, N-окису або фармацевтично-припустимій солі, як описано раніше. Типово, такі солі більше розчиняються у водних розчинах ніж у відповідних вільних кислотах та лугах, але солі маючі нижчий ступінь розчинення ніж відповідні вільні кислоти та луги, можуть бути також утворені.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть приймати форму, що підходить для по суті будь-якого способу надання, включаючи, наприклад, локальний, очний, рото-полостний, защічний, соматичний, назальний, ін'єкційний, шкірний, прямокишечний, вагінний, тощо, або у формі, відповідній для надання шляхом інгаляції або вдихання.

Для локального вживання, активні сполуки (сполук) або фармакологічні проліки можуть бути зроблені як рідини, гелі, мазі, креми, суспензії, тощо, як це добре відомо у цій галузі.

Соматичні формуляції включають ті, що розроблені для надання ін'єкцією, наприклад, підковоною, внутрішньовенною, внутрішньом'язною, підболоочною або внутрішньобрюшною, а також ті, що розроблені для шкірного, шкіро-рото-полостного або легеного вживання.

Препарати для ін'єкцій включають стерильні суспенсії, рідини або емульсії активної сполуки (сполук) у водних або масляних носіях. Композиції можуть також містити формуючі агенти, наприклад суспензуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі агенти. Формуляція для ін'єкції може бути подана у одиночній дозійній формі, наприклад, у ампулах, або у багато-дозійних контейнерах, та може містити проліки, що вживаються для збереження.

Альтернативно, ін'єкційна формуляція може бути виконана у порошковій формі для об'єднання з відповідним носієм перед використанням, включаючи але не обмежуючись стерильною, вільною від пирогену, водою, буфером, глюкозою

рідиною, тощо. У цьому випадку, активна(ні) суміш(ши) може бути висушена будь-яким засобом відомим у галузі, таким, як ліофілізація, та приведенням до необхідної форми перед використанням.

Для введення через слизову оболонку, використовуються відповідні пенетранти залежно від бар'єру проникнення. Такі пенетранти відомі у цій галузі.

Для рото-полостного вживання, фармацевтичні композиції можуть приймати форму, наприклад, пастилок, таблеток або капсул приготовлених звичайними способами з використанням фармацевтично прийнятних носіїв, таких як зв'язкові агенти (наприклад, пригельований крохмаль кукурудзи, полівинилпіролідон або гідроксіпропіл метилцеллюлози); заповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалізована целюлоза або фосфат гідрату кальція); смазки (наприклад, стеарат магнію, тальк або кварц); розподільники (наприклад, крохмаль картоплі або крохмальний гликолят натрію); або змочуючі агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки можуть бути покриті методами добре відомими у галузі, як наприклад, цукром, плівками або ентеричним покриттям. Сполуки, які особливо призначені для рото-полостної адміністрації, включають сполуки R940350, R935372, R935193, R927050 та R935391.

Рідинні препарати для рото-полостного вживання можуть приймати форму, наприклад, еликсирів, рідин, сиропів або суспензій, або вони можуть бути представлені в формі сухого продукту для об'єднання з водою або іншим носієм безпосередньо перед використанням. Така підготовка рідини може бути зроблена звичайними засобами з використанням фармацевтично прийнятних додатків, таких як: суспензуючі агенти (наприклад, сироп сорбітолу, целюлозні производні або гідрогенізовані їстівні жири); імульсійні агенти (наприклад, лецитин або акація); не-водні носії (наприклад, мигдальні масла, масляні ефіри, етил алкоголь, кремофор™ або розбиті рослинні мастила); та проліки, що вживаються для збереження продуктів (наприклад, метил або пропіл-р-гідроксibenzoати або сорбінова кислота). Підготування може також містити буферну сіль, проліки, що вживаються для збереження, ароматизатори, барвники та підсоложувальні агенти якщо необхідно.

Препарати для рото-полостного вживання можуть бути відповідно сформульовані таким чином, щоб забезпечити контрольоване виділення активної складової або проліків, як добре відомо у галузі.

Для західного вживання, композиції можуть мати форму таблетки або пастилки, та сформульовані звичайним засобом.

Для прямокишечного та вагінного вживання, активна складова(ві) може бути зроблена у вигляді рідини (для введення за допомогою клізми), супозиторіїв або мазі, що містить загальні супозиторні основи такі, як масло какао або інші гліцериди.

Для назального вживання або вживання шляхом інгаляції або вдихання, активна складова(ві) або проліки може бути зручно доставлені у вигляді аерозолі з пакетами під тиском або розпилювача з застосуванням відповідного носія розпилу, наприклад, діхлородифторметана, трихлорфторметана, діхлоротетрафторетана, фторвуглеця, вуглекислоти або іншого газу. У випадку аерозолі під тиском, дозова одиниця може бути визначена та забезпечена клапаном, щоби доставити відмірену кількість. Капсули та накоплювачі для використання у інгаляторі або апараті для вдихання (наприклад, капсули та накоплювачі утримуючі желатин) можуть містити порошкову суміш проліків та відповідну порошкову базу, наприклад лактоз або крохмаль.

Специфічний приклад формуляції водних суспензій, що підходять для назального вживання, використовуючи комерційно-доступні назальні вприскувальні пристрої, включають наступні інгредієнти: активна складова або проліки (0,5-20мг/мл); хлорид бензалконію (0,1-0,2мг/мл); полісорбат 80 (TWEEN®80; 0,5-5мг/мл); карбоксиметилцеллюлоза натрію або мікрокристалльована целюлоза (1-15мг/мл); фенілетанол (1-4мг/мл); та глюкоза (20-50мг/мл). рН кінцевої суспенсії може бути відрегульована, щоб різнитися від рН 5 до рН 7, з типовим рН приблизно рівним рН 5,5.

Інший специфічний приклад водної суспенсії, що підходить для введення сполуки у формі інгаляції, є сполука R921218, що містить 1-20мг/мл сполуки або фармакологічної проліки, 0,1-1% (v/v) полісорбату 80 (TWEEN®80), 50mM цитрату та/або 0,9% хлориду натрію.

Для очного вживання, активна складова (і) або проліки можуть мати форму рідини, емульсії, суспензії, тощо. Різновид носіїв, що підходять для очного вживання, добре відомі у галузі науки. Необмежений спектр специфічних прикладів описаний у [Патенті США №6261547; Патенті США №6197934; Патенті США №6056950; Патенті США №5800807; Патенті США №5776445; Патенті США №5698219; Патенті США №5521222; Патенті США №5.403,841; Патенті США №5077033; Патенті США №4882150; та Патенті США №4738851].

Для довгочасного постачання, активна складова або проліки можуть бути сформульовані як базовий препарат для введення шляхом імплантації або внутрішньом'язової ін'єкції. Активний інгредієнт може бути сформульований з використанням відповідних полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, емульсія у відповідних маслах) або іоно-обмінювальні смоли, або у формі похідних зі слабкою розчинністю, наприклад, сіль, що слабо розчиняється. Альтернативно, може бути використана система введення через шкіру, що зроблена у вигляді диску або лати, що кліїться на шкіру та повільно виділяє активну складову з метою черезшкірної абсорбції. У цьому випадку, проникаючі помічники можуть бути використані для полегшення черезшкірного проникнення активної(них) складової(вих). Відповідні лати для черезшкірного вживання описуються у [Патенті США №5407713;

Патенті США №5352456; Патенті США №5332213; Патенті США №5336168; Патенті США №5290561; Патенті США №5254346; Патенті США №5164189; Патенті США №5163899; Патенті США №5088977; Патенті США №5087240; Патенті США №5008110; та Патенті США №4921475].

Альтернативно, інші фармацевтичні системи постачання можуть бути задіяні. Ліпосоми та емульсії - добре відомі приклади носіїв постачання, що можуть бути використані для доставки активної(них) складової(их) або фармакологічних проліків. Певні органічні розчинники, такі як: діметилсульфоксид (ДМСО) можуть також бути задіяні, але вони більш токсичні.

Фармацевтичні композиції можуть, якщо бажано, бути присутні у пакеті, або механізмі роздачі, який може містити одну або більше число одиниць дозійної форми, що містить активну(ні) складову(ві). Пакет може, наприклад, містити металічну або пластмасову фольгу, як наприклад, пакет для пухиря. Пакет або механізм роздачі може бути супроводжений інструкціями для вживання.

6.6 Ефективна Дозіровка

Активна(ні) складова(ві) або фармакологічні проліки згідно з даним винаходом, або їх композиції, будуть взагалі використані у кількості, ефективній для досягнення наміреного результату, наприклад у кількості, ефективній для лікування або запобігання певного захворювання, що лікується. Препарат(и) може бути наданий терапевтично для досягнення терапевтичної вигоди або профілактичної вигоди. Під терапевтичною вигодою мається на увазі знищення або поліпшення лежачого в основі порушення, яке лікується, та/або знищення або поліпшення одного або більшого числа симптомів, пов'язаних з лежачим в основі порушенням так, що пацієнт повідомляє про поліпшення у почутті або стані здоров'я, однак, пацієнт може все-ще страждати від лежачого в основі порушення. Наприклад, адміністрація сполуки пацієнту страждущому від алергії, пропонує терапевтичну вигоду не тільки якщо лежача в основі алергічна реакція викорінюється або поліпшується, а й якщо пацієнт повідомляє про зменшення тяжкості або тривалості симптомів, пов'язаних з алергією, слідує за попаданням під вплив алергену. Інший приклад терапевтичної вигоди у контексті астми включає поліпшення дихання в началі астматичних атак, або зменшення частоти або тяжкості астматичних епізодів. Терапевтична вигода також включає зупинку або замідлення прогресу захворювання незалежно від наявності поліпшення.

Для профілактичного вживання, сполуки можуть бути надані пацієнту при ризиковому розвитку одного з раніше описаних захворювань. Наприклад, якщо невідомо чи у пацієнта є алергія до певних ліків, суміш може бути надана перед вживанням ліків щоби уникнути або поліпшити алергічну реакцію до ліків. Альтернативно, профілактичне вживання може бути застосоване, щоб уникнути, вже спочатку, симптомів у пацієнта,

діагнованого з лежачим в основі порушенням. Наприклад, суміш може бути надана до пацієнта, що страждає від алергії, перед очікуваним попаданням під вплив алергену. Сполуки можуть також бути надані профілактично здоровим особам, що неодноразово попадають під вплив агентів, знайомих нам з одного з вищезгаданих та описаних розладів, щоб запобігти початок порушення. Наприклад, суміш може бути надана до здорової особи, хто неодноразово попадає під вплив алергену, який, як відомо, викликає алергію, такий як латекс, у зусиллі запобігти розвиток алергії. Альтернативно, суміш може бути надана до пацієнта, страждущого від астми, перед участю у діяльності, що викликає атаки астми, щоби зменшити суворість, або цілком уникнути астматичного епізоду.

Кількість наданої сполуки буде залежати від різновиду факторів, включаючи, наприклад, конкретні симптоми, що потребують лікування, спосіб вживання, чи бажана вигода є профілактичною або терапевтичною, суворість симптомів, що потребують лікування, вік та вага пацієнта, біодоступність певного активного складового, тощо. Визначення ефективної дози знаходиться в межах здібностей кваліфікованих фахівців у галузі.

Ефективне дозування може бути спочатку підраховано за допомогою результатів кількісного аналізу *in vitro*. Наприклад, первинна доза для використання на тваринах може бути сформульована з метою досягнення в циркулюючій крові або сировотці концентрації активної складової рівної або вище IC_{50} певної складової, як обмірено у *in vitro* кількісному аналізі, наприклад *in vitro* CHMC або BMMC, та іншому *in vitro* кількісному аналізі, описаному у розділі "Приклади". Підрахування дози, що потребується для досягання такої концентрації в циркулюючій крові або сировотці маючи на увазі біодоступність певної складової, знаходиться в межах здібностей кваліфікованих фахівців. Для подальшої поради, читач можж звернутися до: [Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp.1-46, latest edition, Pagamonon Press, та посилань, процитованх у джерелі].

Первинні дози можуть також бути підраховані на основі даних *in vivo*, наприклад на основі моделі тварини. Тваринні моделі корисні для випробування ефективності сполук для лікування або запобігання різноманітних захворювань, описаних вище, які добре відомі у галузі науки. Відповідні тваринні моделі реакцій гіперчутливості або алергічних реакцій описані у джерелах: [Foster, 1995, Allergy 50 (21Suppl) :6-9, discussion 34-38 та Tumas et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 107 (6):1025-1033]. Відповідні тваринні моделі алергічних ринітів описані у [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.] Відповідні тваринні моделі алергічного кон'юнктивіту описані у [Carreras et al., 1993, Br. J. Ophthalmol. 77(8): 509-514; Saiga et al., 1992, Ophthalmic Res. 24(1): 45-50; та Kunert et al., 2001,

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11): 2483-2489]. Відповідні тваринні взірці соматичного мастоцитозу описуються у [O'KEEFE et al., 1987, J. Vet. Intern. Med. 1 (2): 75-80 та Bean - Knudsen et al., 1989, Vet. Pathol. 26 (1): 90-92]. Відповідні тваринні моделі гипер IgE синдрому описані у [Claman et al., 1990, Clin Immunol. Immunopathol. 56(1): 46-53]. Відповідні тваринні моделі лимфоми В-клітин описані у [Hough et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 та Hakim et al., 1996, J. Immunol. 157(12): 5503-5511]. Відповідні тваринні моделі атипічних порушень, наприклад атипічні дерматити, атипічні екземи та атипічні астми, описані у [Chan et al., 2001, J. Invest. Dermatol. 117 (4): 977-983 та Suto et al., 1999, Int. Arch. Allergy Immunol. 120 (Suppl 1): 70-75]. Типово, кваліфіковані фахівці можуть рутинно застосовувати таку інформацію для визначення дозирок для надання людині. Додаткові відповідні тваринні моделі описуються у розділі "Приклади".

Кількість дози типово знаходиться у діапазоні з 0,0001 або 0,001 або 0,01мг/кг/день до приблизно 100мг/кг/день, але може бути вище або нижче залежно від, серед інших факторів, активності сполуки, її біодоступності, способу надання та різноманітних факторів, що описані вище. Кількість дози та інтервал може бути відрегульовані особисто, щоби забезпечити достатній рівень сполуки у плазмі, що потрібнується для підтримання терапевтичного або профілактичного ефекту. Наприклад, сполуки можуть бути надані один раз на тиждень, чи декілька разів на тиждень (наприклад, через день), один раз на день або багато разів на день, залежачи від, серед інших речей, способу надання, специфічного результату лікування, та погляду лікаря, що приписує ліки. У випадках локального надання або селективного прийняття, наприклад локальне надання через шкіру, ефективна локальна концентрація активної(них) складової(их) не може зрівнюватися з концентрацією плазми. Кваліфіковані фахівці будуть спроможні оптимізувати ефективні локальні дози без надмірних експериментів.

Завжди бажано, щоби сполука (сполуки) забезпечили терапевтичну або профілактичну вигоду без викликання істотного отруєння. Отрутість сполуки може бути визначена використовуючи стандартні фармацевтичні процедури. Співвідношення дози між токсичним та терапевтичним (або профілактичним) ефектом і є терапевтичний індекс. Перевагу віддають сумішам, що проявляють високі терапевтичні індекси.

По завершенні опису даного винаходу, у наступних розділах приводяться приклади, що мають метою ілюстрацію здійснення, а не обмеження.

7. Приклади

7.1. Синтез початкових матеріалів та проміжних сполук, корисних для синтезування сполук 2,4-піримідиндіаміну згідно із схемами (I)-(V)

Значна кількість початкових матеріалів та N4-однозаміщених-2-піримідинамінів, а також N2-

однозаміщених-4-піримідиндіамінів [продукти реакції ароматичного нуклеофільного заміщення (АНЗ)], що можуть використовуватися для синтезу сполук 2,4-піримідиндіаміну, що являють дійсний винахід, була синтезована згідно із схемами (I)-(V) як описано далі. Умови, згодні для синтезу продуктів моно-SNAR, демонструються на прикладі 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (R926087).

7.1.1 2,4-діхлор-5-фторпіримідин

До сухого реактору з мішалкою та зрошувальним конденсатором додають 0,65г (5ммоль) 5-фторурацилу і потім 1,53г (10ммоль) оксіхлориду фосфора (POCl_3). Утворену в результаті суміш підігрівують і витримують при температурі 110°C протягом 8 в атмосфері азоту. Далі, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають пентахлорид фосфору (PCl_5) (3,12г, 15ммоль) та нагрівають до 110°C протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш вливають у льодову воду, насичають хлоридом натрію та залишають на 1 годину при температурі 0°C для завершення розкладання POCl_3 та PCl_5 . Тверду частину 2,4-діхлор-5-фторпіримідину потім збирають методом швидкої фільтрації, осушують за допомогою промокального паперу та зберігають при низькій температурі. ^1H ЯМР* (* Ядерний магнітний резонанс (Перекл.)) (CDCl_3): δ 8,47 (s, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 155,42, 151,87, 147,43 та 147,13; ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 38149.

7.1.2 2,4-діхлор-5-нітропіримідин (Олдрич D6,930-0)

Суспензію 5-нітроурацилу (10г, 63ммоль) у POCl_3 (100мл) кип'ятять та конденсують протягом 5 годин в присутності N,N-діметиланіліну (10мл), після чого охолоджують і ретельно перемішуючи вливають на дроблений лід. Шар утвореної води видаляють за допомогою етилацетату. З'єднанні органічні шари осушають поверх MgSO_4 та видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат; 1/1 за об'ємом), з утворенням потрібного 2,4-діхлор -5-нітропіримідину. РХ/МС: тривалість утримання: 23,26 хвилин; чистота: 95%; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,16 (1H, s).

7.1.3 2,4-діхлор-5-ціанопіримідин

Аналогічно приготуванню 2,4-діхлор-5-нітропіримідину, 2,4-діхлор-5-ціанопіримідин отримують в результаті реакції 5-ціанурацилу, POCl_3 та N,N-діметиланіліну. РХ/МС** (** Редина хроматографія/мас-спектрометрія (перекл.)): тривалість утримання: 13,75 хвилин; чистота: 95%.

7.1.4 2,4-діхлор-5-трифторметилпіримідин

Аналогічно приготуванню 2,4-діхлор-5-нітропіримідину, 2,4-діхлор-5-ціанопіримідин отримують в результаті реакції 5-ціанурацилу, POCl_3 та N,N-діметиланіліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,07; РХ/МС: тривалість утримання: 16,98 хвилин (швидкий метод); чистота: 70%.

7.1.5 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926087)

Реактор з магнітною мішалкою та гумовою мембраною (з метою запобігання утрат 2,4-діхлор-5-фторпіримідину) та приспособою для

постачання N2 заповняють 3,4-етилendioксифенілом (34г, 225ммоль), MeOH (100мл), H₂O (300мл) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідином (25г, 150ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1години, після чого розбавляють водою (1,5л), підкислюють за допомогою 2N HCl (20мл) та диспергують за допомогою ультразвуку. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою та висушують з метою отримання 33г (78%) кінцевого продукту, 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (R926087). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J=3Гц), 7,25 (d, 1H, J=1,2Гц), 6,98 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 6,85 (d, 1H, J=5,7Гц), 4,27 (m, 4H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): - 44570; PX/MC: тривалість утримання: 26,70 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 283 (MH⁺).

7.1.6 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-нітро-4-піримідинамін (R940094)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-нітро-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та 3,4-етилendioксифенілу. PX/MC: тривалість утримання: 28,79 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 308 (M⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,07 (1H, s), 9,15 (1H, s), 7,02-6,88 (3H, m), 4,29 (4H, s).

7.1.7 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-нітро-4-піримідинамін (R940097)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-нітро-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та 3-гідроксифенілу. PX/MC: тривалість утримання: 24,21 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 267 (MH⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,20 (1H, s), 9,19 (1H, сек, 7,32 (1H, t, J=2,2Гц), 7,28 (1H, d, J=7,8Гц), 7,11 (1H, dd, J=7,8 та 1,8Гц), 7,76 (1H, dd, J=8,4 та 2,4Гц), 5,20 (1H, s).

7.1.8 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926111)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксифенілу. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,06 (bd, 1H), 7,26 (bd, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J=7,2Гц); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -44374; PX/MC : тривалість утримання: 22,02; чистота: 100%, MC (маса/заряд): 240 (M⁺).

7.1.9 2-хлор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін (R926073)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,4-діметоксифенілу. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J=2,7Гц), 7,38 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,05 (dd, 1H, J=2,4 та 9,0Гц), 6,89 (bs, 1H), 6,88 (d, 1H, J=9Гц), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): - 44593; PX/MC: тривалість утримання: 24,95 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 285 (MH⁺).

7.1.10 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926066)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-етоксифенілу. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H, J=3Гц), 7,49 (bdd, 2H, J=8,7Гц), 6,92 (bdd, 2H, J=9,6Гц), 4,03 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,42 (t, 3H, J=7,2Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): - 44627; PX/MC: тривалість утримання: 29,50 хвилин; чистота: 99%, MC (маса/заряд): 268 (MH⁺).

7.1.11 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926207)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-хлораніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,1 (bs, 1H), 8,60 (bdd, 2H), 8,36 (bdd, 2H), 6,90 (bs, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): - 44407; PX/MC: тривалість утримання: 31,63 хвилин; чистота: 85%; MC (маса/заряд): 258 (MH⁺).

7.1.12 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-4-піримідинамін (R926393)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метоксикарбонілметиленоксифенілу. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,03 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,35 (dd, 1H, J=2,4Гц), 7,12 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,82 (d, 1H, J=8,1Гц), 4,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

7.1.13 N4-(4-трет-бутоксикарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R926573)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та трет-бутил-4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J=2,7Гц), 7,51 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,93 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,52 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 29,50 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 354 (MH⁺).

7.1.14 2-хлор-5-фтор-N4-(індол-5-іл)-4-піримідинамін (R926581)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(індол-5-іл)-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміноіндолу. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 9,45 (bs, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,82 (bd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38-7,10 (m, 3H), 6,40 (bs, 1H); PX/MC: тривалість утримання: 23,85 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 263 (MH⁺).

7.1.15 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксиметилкумарин-7-іл)-4-піримідинамін (R926618)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксиметилкумарин-7-іл)-4-

піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-метоксиметил-7-амінокумарину. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J=2,4$ та 8,7Гц), 7,53 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,42 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,38 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 336 (MH^+).

7.1.16 2-хлор-N4-(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926619)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2,5-діметил-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,31 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 268 (MH^+).

7.1.17 2-хлор-N4-(5-хлорпирид-2-іл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926061)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(5-хлорпирид-2-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-хлор-2-амінопіридину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,40 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 8,28 (d, 1H, $J=1,8$ Гц), 8,17 (d, 1H, $J=2,1$ та 9Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 28,58 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 259 (MH^+).

7.1.18 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпирид-2-іл)-4-піримідинамін (R926062)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпирид-2-іл)-5-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-хлор-2-амінопіридину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,45 (dd, 1H, $J=1,8$ та 9,3Гц), 2,43 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,29 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 239 (MH^+).

7.1.19 N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N4-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1,4-бензоксазину (у метанолу або розчині метанола у воді). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) (* Діметилсульфоксид): δ 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,8 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 295 (MH^+).

7.1.20 N2-хлор-N4-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,35 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 266 (MH^+).

7.1.21 2-хлор-N4-(2-карбоксі-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R940050)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2-карбоксі-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-карбоксі-4-хлораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,83 хвилин; чистота: 98%; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,64 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 8,24 (1H, d, $J=2,7$ Гц), 7,76 (1H, dd, $J=8,7$ та 2,7Гц), 7,70 (1H, dd, $J=8,7$ та $J=0,9$ Гц).

7.1.22 N-(2-хлор-5-фтор-4-піримідиніл)-метиловий ефір L-тірозина (R940108)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N-(2-хлор-5-фтор-4-піримідиніл)-метиловий ефір L-тірозину отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та метилового ефіру L-тірозину. РХ/МС: тривалість утримання: 23,32 хвилин; чистота: 83%; МС (маса/заряд): 325 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (1H, d, $J=2,7$ Гц), 6,95 (2H, d, $J=8,7$ Гц), 6,75 (2H, d, $J=8,7$ Гц), 5,95 (1H, s), 5,72 (1H, d, $J=7,5$ Гц), 5,05 (1H, dt, $J=7,5$ та 5,3Гц), 3,77 (3H, s), 3,16 (2H, m).

7.1.23 2-хлор-N4-[3-(5-ціан-2-метил-4-тіометил-6-піримідиніл)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940141)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-(5-ціан-2-метил-4-тіометил-6-піримідиніл)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-(5-ціан-2-метил-4-тіометил-6-піримідиніл)аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,23 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 386 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,19 (1H, t, $J=1,9$ Гц), 8,11 (1H, d, $J=3,1$ Гц), 7,98 (1H, dd, $J=8,1$ та $J=2,4$ Гц), 7,82 (1H, dd, $J=7,8$ та 1,8Гц), 7,57 (1H, t, $J=7,8$ Гц), 7,11 (1H, s), 2,79 (3H, s), 2,69 (3H, s).

7.1.24 N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R945154)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,81 (m, 4H), 3,37 (m, 6H), 6,85 (br, 1H), 6,93 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,50 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 8,02 (d, $J=2,7$ Гц, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,56 хвилин; чистота: 97,75%; МС (маса/заряд): 398,00 (MH^+).

7.1.25 2-хлор-N4-(4-ціанметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R945069)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-(4-ціанметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (110мг, 66%) отримують в результаті реакції N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (178мг, 0,6ммоль), тріфтороцтового ангідриду (0,17мл, 1,2ммоль) та піридину (0,15мл, 1,84ммоль). ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 5,22 (s, 2H), 7,24 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 8,94 (d, $J=1,8$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (ацетон- d_6): -137,60; РХ/МС: тривалість утримання:

26,19 хвилин; чистота: 89,93%; МС (маса/заряд): 279,06 (МН⁺)

7.1.26 N4-(4-ацетоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940210)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(4-ацетоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-ацетоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 25,97 хвилин; чистота 98%; МС (маса/заряд): 281 (М⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,07 (1H, d, J=2,7Гц), 7,64 (2H, d, J=9Гц), 7,12 (2H, d, J=9Гц), 7,00 (1H, s), 2,31 (3H, s).

7.1.27 2-хлор-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-4-піримідинамін (R940211)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,10 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 240 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J=2,7Гц), 7,46 (2H, d, J=8,7Гц), 6,86 (2H, d, J=9Гц), 6,85 (1H, s), 4,94 (1H, s).

7.1.28 2-хлор-N4-(2,3-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R940213)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,3-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2,3-діметил-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,29 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 268 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,00 (1H, d, J=2,7Гц), 7,16 (1H, d, J=8,7Гц), 6,68 (1H, d, J=8,7Гц), 6,61 (1H, s), 4,87 (1H, s), 2,21 (3H, s), 2,16 (3H, s).

7.1.29 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R940230)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 26,26 хвилин; чистота: 90%; ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,94 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,37 (1H, d, 3,6Гц), 7,68 (1H, s), 7,41 (1H, s), 2,30 (3H, s).

7.1.30 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолін)пропіл]оксифеніл]-4-піримідинамін (R940247)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолін)пропіл]оксифеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-[3-(N-морфолін)пропіл]оксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,15 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 367 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J=2,7Гц), 7,49 (2H, d, J=8,7Гц), 6,92 (2H, d, J=9Гц), 6,85 (1H, s), 4,03 (2H, t, J=6,3Гц), 3,73 (4H, t, J=4,6Гц), 2,53 (2H, t, J=6,7Гц), 2,47 (4H, m), 1,98 (2H, m).

7.1.31 N4-[2-[4-(N-бензилпіперазин)етил]]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940259)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[2-[4-(N-бензилпіперазин)етил]]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-[4-(N-бензилпіперазин)етил]аміну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,11 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 349 (М⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,88 (1H, d, J=2,6Гц), 7,31-7,17 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=1,7Гц), 7,10 (1H, s), 3,76 (2H, m), 3,24 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,34 (2H, m), 1,76 (4H, m).

7.1.32 N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін (R940268)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-трет-бутиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 33,96 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 279 (М⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,05 (1H, d, J=3Гц), 7,62 (1H, t, J=1,3Гц), 7,50 (1H, m), 7,34 (1H, t, J=7,8Гц), 7,22 (1H, m), 6,96 (1H, sl), 1,34 (9H, s).

7.1.33 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-4-піримідинамін (R925756)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-амінобензилового спирту. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,45 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,65 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,34 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,07 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,52 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -44394 (s, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 20,29 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 254 (МН⁺).

7.1.34 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гідроксиметил)феніл]-4-піримідинамін (R925759)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гідроксиметил)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-амінобензилового спирту. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,08 (d, 1H, J=2,7Гц), 7,62 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,40 (d, 2H, J=8,1Гц), 6,99 (bs, 1H), 4,70 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -44570 (s, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 19,57 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 254 (МН⁺).

7.1.35 2-хлор-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін R940279

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-3,3-дігідроізобензофуран-1-он. РХ/МС: тривалість утримання: 21,15 хвилин; чистота: 94,7%; МС (маса/заряд): 280 (МН⁺).

7.1.36 2-хлор-5-фтор-N4-((2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетіл)-4-піримідинамін (R925762)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-((2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетіл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (1R,2S)-(-)-норефедріну. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,85 (d,

1H, J=3,0Гц), 7,38 (m, 5H), 5,56 (d, 1H, J=7,5Гц), 5,00 (d, 1H, J=3,0Гц), 4,54 (m, 1H), 2,87 (bs, 1H), 1.10 (d, 1H, J=6,9Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 44408.

7.1.37 N-(2-хлор-6-ксікарбоніл-5-нітро-4-пиримідил)етилловий ефір гліцину (R925850)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N-(2-хлор-6-етоксікарбоніл-5-нітро-4-пиримідил)етилловий ефір гліцині отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-6-етоксікарбоніл-5-нітротримідину та гідрохлоридної соли етилового ефіра гліцину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,87 (bs, 1H), 4.48 (q, 2H, J=7,2Гц), 4.39 (d, 2H, J=5,1Гц), 1.40 (t, 3H, J=6,9Гц), 1.33 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 28,27 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 332 (M^+).

7.1.38 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-2-фенілетил)-4-піримідинамін (R925763)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-2-фенілетил)-4-тримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-аміно-1-фенілетанола. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,41-7,32 (m, 5H), 5,71 (bs, 1H), 4,97 (d, 1H, J=8,1Гц), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,57 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 45149; РХ/МС: тривалість утримання: 22,27 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 263 (M^+).

7.1.39 2-хлор-5-фтор-N4-(фурфуріл)-4-піримідиндіамін (R925764)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(фурфуріл)-4-тримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та фурфуріламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,39 (d, 1H, J=1,2Гц), 6,35 (m, 2H), 5,50 (bs, 1H), 4,69 (d, 2H, J=5,1Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 45163; РХ/МС: тривалість утримання: 24,52 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 228 (M^+).

7.1.40 R935010: (±)-2-хлор-5-фтор-N4-11-(4-гідроксифеніл)етил]-4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (±)-2-хлор-5-фтор-N4-[1-(4-гідроксифеніл)етил]-4-тримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 1-(4-гідроксифеніл)етиламіном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,50-7,47 (dd, 2H, J=1,7 та 8,7Гц), 7,26-7,23 (dd, J=8,7 та 1,7Гц), 5,35-5,28 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J=7,0Гц).

7.1.41 R935011: (±)-N4-[1-(4-бромфеніл)етил]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (±)-N4-[1-(4-бромфеніл)етил]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 1-(4-бромфеніл)етиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,49 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,25 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,45-5,26 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J=7,0Гц).

7.1.42 R935007: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1S)-феніл)етил]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-

хлор-5-фтор-N4-[1-((1S)-феніл)етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 1-((1S)-феніл)етиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,86 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,37 (d, 4H, J=4,7Гц), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J=6,4Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 29,5 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 252 (M^+).

7.1.43 R935008: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1R)-феніл)етил]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1R)-феніл)етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 1-((1R)-феніл)етиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,37 (d, 4H, J=4,1Гц), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J=6,4Гц).

7.1.44 R935012: 2-хлор-N4-[[ді(3,5-ді(тріфторметил)феніл)метил]-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[[ді(3,5-ді(тріфторметил)феніл)метил]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з ді(3,5-ді(тріфторметил)феніл)метиламіном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 4H), 6,75 (d, 1H, J=7,6Гц), 5,80 (d, 1H, J=7,0Гц).

7.1.45 R935014: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1R)-4-метоксифеніл)етил]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1R)-4-метоксифеніл)етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з (R)-(+)-1-(4-метоксифеніл)етиламіном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,30 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,89 (d, 2H, J=8,8Гц), 5,39-5,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J=6,4Гц).

7.1.46 R935015: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1S)-4-метоксифеніл)етил]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-((1S)-4-метоксифеніл)етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з (S)-(-)-1-(4-метоксифеніл)етиламіном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,31 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,89 (d, 2H, J=8,8Гц), 5,38-5,29 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J=7,7Гц).

7.1.47 R93S013: 2-хлор-N-(флуорен-9-іл)-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N-(флуорен-9-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 9-амінфлуорен гідрохлориду та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з додатком діізопропілетиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,97 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,73 (d, 2H, J=7,6Гц), 7,59 (d, 2H, J=7,6Гц), 7,44 (t, 2H, J=7,6Гц), 7,32 (доп. t, 2H, J=7,6Гц), 6,50 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,45 (d, 1H, J=8,4Гц).

7.1.48 R935210: 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліном. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,40 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 5,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

7.1.49 R935200: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-метиліндазолін-5-іл)-4-піримідинамін:

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-5-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-амін-1-метиліндазоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 510,01 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,04 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,98 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,64 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,56 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$), 4,02 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 21,72 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 278 (MH^+).

7.1.50 R935017: N-(5-бром-2-хлорпіримідиніл)-4-фторфенілетиламін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N-(5-бром-2-хлорпіримідиніл)-4-фторфенілетиламін отримують в результаті реакції 4-фтор- α -метилбензиламіну та 5-бром-2,4-діхлорпіримідину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,12 (s, 1H), 7,35-7,25 (dd, 2H, $J=3,5$ та $8,7\text{Гц}$), 7,05 (t, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 5,63 (d, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 5,36 (dq, 1H, $J=6,4$ та $7,0\text{Гц}$), 1,60 (d, 3H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 30,73 хвилини; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 331 (MH^+).

7.1.51 R935009: (\pm)-N-(2-хлор-5-фторпіримідиніл)-1-(4-фторфеніл)етиламін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (\pm)-N-(2-хлор-5-фторпіримідиніл)-1-(4-фторфеніл)етиламін отримують в результаті реакції 4-фтор- α -метилбензиламіну та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,37-7,33 (dd, 2H, $J=5,4$ та $8,4\text{Гц}$), 7,04 (t, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 5,35-5,31 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, $J=6,4\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 32,90 хвилини; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 270 (MH^+).

7.1.52 R935022: 5-бром-2-хлор-N4-[4-(N-метил-2-карбометоксіпіррол-4-іл)-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 5-бром-2-хлор-N-(N-метил-2-карбометоксіпіррол-4-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлор піримідину та N-метил-2-карбометоксі-4-амінпіррол гідрохлориду з додатком діізопропілетиламіна. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,13 (br s, 1H), 6,84 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,96 хвилини; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 346 (MH^+).

7.1.53 R935234: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл) метиленоксіфеніл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-

іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-(4-амінфеноксіметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 5H), 7,11 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,58 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,09 хвилини; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 398 (MH^+).

7.1.54 R935235: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-(4-амінфеноксіметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,56 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,05 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,05 хвилини; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 336 (MH^+).

7.1.55 R935236: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,60 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,30 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,04 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 31,07 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 338 (MH^+).

7.1.56 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідин

Сухий реактор з мішалкою та зрошуваним конденсатором заповнюють 5-етоксікарбонілурацилом (1,84г, 10ммоль), POCl_3 (10мл) та N,N-діметиланіліном (1мл) і підігрівають при 90°C протягом 2 годин. Надлишковий POCl_3 видаляють при зниженому тиску та швидко охолоджують льодовою водою (100г). Водний розчин виводять за допомогою етилового спирту (3х100мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та водою (по 100мл кожний). Після просушування над сульфатом натрію, етиловий ефір видаляють, та залишок просушують у глибокому вакуумі з метою утворення 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H), 4,45 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 1,42 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$).

7.1.57 N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилловий ефір L-аланіну (R926518) та N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етилловий ефір L-феніланіну (R926519)

Суміш етилового ефіру L-аланіну, гідрохлориду (0,137г, 0,6ммоль) 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину (0,112г, 0,5ммоль), триетиламіна (0,7мл, 0,6ммоль) в ТГФ (4мл) підігрівають у герметичній трубці при 100°C протягом 3 годин. Прореагувавшу суміш розчиняють в H_2O (20мл), виводять за допомогою CH_2Cl_2 (3х50мл), промивають розчином 2N HCl (10мл) та водою (10мл), та випарюють розчинник.

Отриманий залишок очищують за допомогою препаративного ТСХ, використовуючи 15%-ний розчин EtOAc у гексані з метою отримання головним образом двох продуктів, N2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіра L-феніламіна (R926518). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,72 (d, 1H, J=6,92Гц), 8,66 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 5,05 (dq, 1H, J=1,2 та 5,7Гц), 4,34 (q, 2H, J=6,9Гц), 4,20 (q, 2H, J=5,1Гц), 3,24 (dd, 1H, J=5,4Гц), 3,16 (dd, 1H, J=7,5Гц), 1,35 (t, 3H, J=7,2Гц), 1,24 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 37,15 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 378 (M^+) та N(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етилового ефіра L-аланіна (R926519). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,00 (bt, 1H), 4,99 (bdq, 1H), 4,36 (q, 2H, J=7,8Гц), 4,19 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,20 (t, 2H, J=6,9Гц), 1,38 (t, 3H, J=4,5Гц), 1,24 (t, 3H, J=6Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 34,80 хвилин; чистота: 88%; МС (маса/заряд): 378 (M^+).

7.1.58 N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L- (R926520) та N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-валина (R926521)

Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-феніламініну, N2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-тримідиніл)-етиловий ефір L-валина (R926520) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіру L-валина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,80 (d, 1H, J=8,1Гц), 8,68 (s, 1H), 4,77 (dd, 1H, J=4,8Гц), 4,36 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,24 (q, 2H, J=6,6Гц), 2,38 (m, 1H), 1,39 (t, 3H, J=6,9Гц), 1,29 (t, 3H, J=7,2Гц), 1,03 (d, 3H, J=3Гц), 1,00 (d, 3H, J=2,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 36,54 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 330 (M^+). Також синтезували N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-валіну (R926521). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,82 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,69 (dd, 1H, J=4,8 та 4,5Гц), 4,33 (q, 2H, J=7,5Гц), 4,23 (q, 2H, J=7,5Гц), 2,28 (sept, 1H), 1,34 (t, 3H, J=6,9Гц), 1,28 (t, 3H, J=7Гц), 1,00 (d, 6H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 33,53 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 330 (M^+).

7.1.59 N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-лейцину (R926522)

Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіра L-феніламініну, N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-лейцина отримують в результаті реакції 2,4-діхлор -5-етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіру L-лейцина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, 7,8Гц), 4,84 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,75 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J=6,9Гц), 0,97 (d, 3H, J=4,2Гц), 0,95 (d, 3H, J=4,8Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 36,09 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 330 (M^+).

7.1.60 N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-аланіна (R926523) та N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-L-аланиетилловий ефір (R926524)

Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-етоксікарбоніл-4-тримідиніл)-етилового ефіра L-феніламініна, N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-

піримідиніл)-етилового ефіра L-аланіна (R926523) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіра L-валина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,80 (bd, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,79 (q, 1H, J=7,2Гц), 4,35 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,4 (m, 2H), 1,53 (d, 3H, J=7,2Гц), 1,38 (t, 3H, J=7,2Гц), 1,29 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 31,89 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 303 (M^+). Також синтезували N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-аланіна (R926524). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 6,01 (bs, 1H), 4,65 (bq, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 1,55, t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,25 (t, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 28,78 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 302 (M^+).

7.1.61 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

В розчин 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (0,5г, 3,0ммоль) та 4-н-бутоксіаніліну (0,49г, 3ммоль) в ацетоні/Н₂О (1:9мл) при кімнатній температурі додають концентровану соляну кислоту HCl (0,1мл). Суміш нагрівають в умовах випару та конденсації протягом 1 години, охолоджують до кімнатної температури та переводять у лужний розчин додаванням 2N-розчину NaOH (2мл). Водний шар виводять за допомогою EtOAc (2х50мл) та з'єднані органічні екстракти висушують (Na₂SO₄), фільтрують та концентрують у вакуумі. Необроблений чорний твердий залишок очищують за допомогою хроматографії (4:1 гексан/EtOAc) з метою отримання 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,71г, 80%) у формі масла коричневого кольору. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,01 (d, J=2,7Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,83 (bs, 1H), 3,99-3,95 (t, J=6,5Гц, 2H), 1,82-1,57 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,2Гц, 3H).

7.1.62 2-хлор-N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинахлин отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 4-н-гексілоксіаніліном. Сирий продукт очищують за допомогою хроматографії (4:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$) з метою отримання (14) (0,74г, 76%) у формі масла красно-коричневого кольору, яке с часом твердіє: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,01 (d, J=2,7Гц, 1H), 7,50 (d, 7= 9,0Гц, 2H), 6,92 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,84 (bs, 1H), 3,96 (t, J=6,5Гц, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,93-0,89 (m, 3H).

7.1.63 N4-(3-бензилоксіфеніл)-2-хлор-4-піримідинамін

Суміш 2,6-діхлор піримідину (2,00г, 13,4ммоль), 3-бензилоксоаніліну (2,07г, 13,4ммоль) та триетиламіну (2,72г, 26,8ммоль) у 1-бутанолі (20мл) перемішують при 50°C протягом 17 годин. Реакційну суміш концентрують з метою видалення більшої частини 1-бутанолу, після чого сирий продукт пре-адсорбують на силікагелі використовуючи хлороформ, та очищують за допомогою флеш-хроматографії (95:5 хлороформ/метанол) з метою отримання N4-(3-бензилохуфеніл)-2-хлор-4-піримідинаміну (1,70г, 40%) у формі безбарвного масла: ^1H ЯМР

(300МГц, ДМСО- d_6) δ 10,2 (s, 1H), 8,16 (d, J=6,0Гц, 1H), 7,48-7,24 (m, 7H), 7,12 (d, J=9,0Гц, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,11 (s, 2H); ESI MS* (* ESI MS - мас-спектрометрія з іонізацією в електроспрей (перекл.)) маса/заряд 312 [$C_{17}H_{14}ClN_3O+H$] $^+$.

7.1.64 N4-[4-(трет-бутоксікарбонілметиленоксі)феніл]-3-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинамін (R926578)

Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіру L-феніلالаніна, N4-[4-(трет-бутоксікарбонілметиленоксі)феніл]-3-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 5-карбоксіетоксі-2,4-діхлор піримідину та трет-бутил 4-амінфеноксіацетату. РХ/МС: МС (маса/заряд): 407 (МН $^+$).

7.1.65 N4-(4-етоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-трифторметил-4-піримідинамін (R926059)

Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіру L-феніلالаніна, N4-(4-етоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-трифторметил-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-трифторметилпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 10,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H, J=2,1 та 7,2Гц), 6,91 (dd, 2H, J=1,8 та 6,6Гц), 4,44 (q, 2H, J=7,5Гц), 4,06 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,44 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 38,49 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 356 (МН $^+$).

7.1.66 N2-(4-етоксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-4-трифторметил-2-піримідинамін (R926060)

Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіру L-феніلالаніна, N2-(2-етоксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-4-трифторметил-2-піримідинамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-метоксікарбоніл-4-трифторметилпіримідину та 4-етоксіаніліну. Для 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,98 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H, J=2,1 та 6,9Гц), 4,05 (q, 2H, 6,9Гц), 1,42 (t, 3H, J=6,8Гц); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): -19105; РХ/МС: тривалість утримання: 33,87 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 342 (МН $^+$).

7.1.67 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинамін (R926853)

Реакційна суміш, що містить 2,4-діхлор-5-фтор-піримідин (1,2 еквіваленти) та 3-(тетразол-5-іл)анілін (1 еквівалент) у розчині метанолу у воді (1:1 за об'ємом), підігрівують при 60°C протягом 24 годин. Після розбавлення водою та підкислення, утворену тверду фракцію фільтрують, промивають водою, висушують та аналізують на предмет одержання 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну (R926853). В альтернативному випадку, цю реакцію можна здійснити шляхом обробки 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (1 еквівалент) за допомогою 3-(тетразол-5-іл)аніліну (3 еквіваленти) у розчині метанолу у воді (1:1 за об'ємом) при 60°C протягом 2-3 годин, або при кімнатній температурі протягом 24 годин з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,90 (dd, 1H, J=0,9 та 9Гц), 7,75 (d, 1H, J=7,5Гц),

7,61 (t, 1H, J=7,8Гц); РХ/МС: чистота: 90%; МС (маса/заряд): 292 (МН $^+$).

7.1.68 2-хлор-N4-(2,5-діметоксі-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926858)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,5-діметоксі-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 2,5-діметоксі-4-хлораніліном. РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 316 (М-2H) та 320 (М+2H).

7.1.69 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін (R926861)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-метоксікарбоніл-5-трифторметиланіліном. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=3Гц), 7,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -18332, -18374; та -44259; РХ/МС: чистота: 91%; МС (маса/заряд): 350 (МН $^+$).

7.1.70 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4-піримідинамін (R926869)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)аніліном. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J=3,3Гц), 8,11 (m, 2H), 7,98 (bd, 1H, J=6,9Гц), 7,88 (bd, 1H, J=8,4Гц), 7,65 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 76%; МС (маса/заряд): 76%.

7.1.71 2-хлор-N4-[3-(2-етоксікарбонілметилен-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін (R926873)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-(2-етоксікарбонілметилен-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-(2-етоксікарбонілметилен-1,3,4-оксадіазол-5-іл)аніліном. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,42 (t, 1H, J=1,8Гц), 8,19 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,99 (dt, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 7,82 (dt, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 7,58 (t, 1H, J=9Гц), 4,24 (q, 2H, J=3,9Гц), 4,17 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: чистота: 85%; МС (маса/заряд): 379 (МН $^+$).

7.1.72 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксіфеніл)-4-піримідинамін (R926875)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксіфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 4-трифторметоксіаніліном. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,11 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,68 (dd, 2H, J=2,4 та 7,6Гц), 7,26 (dd, 2H, J=3 та 8,7Гц), 7,0 (bs, 1H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ -16517 та -44523; РХ/МС: чистота: 94%; МС (маса/заряд): 308 (МН $^+$).

7.1.73 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін (R926876)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-

5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 4-трифторметиланіліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (d, 2,1Гц), 7,80 (d, 2H, J=7,1Гц), 7,66 (d, 2H, J=9Гц), 7,10 (bs, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -17682 та - 44362; PX/MC: чистота: 91% та MS (маса/заряд): 292 (MH^+).

7.1.74 2-Хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926877)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-yl)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 4-хлор-3-трифторметиланіліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,96 (d, 1H, J=3Гц), 7,91 (dd, 1H, J=2,7Гц та 8,7Гц), 7,53 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,06 (bs, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -17892 та - 44402; PX/MC: чистота: 93%; MC (маса/заряд): 326 (M^+).

7.1.75 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метоксіпіридин-3-іл)-4-піримідинамін (R926878)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метоксіпіридин-3-yl)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-амін-6-метоксіпіридином. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,39 (d, 1H, J=3,0Гц), 8,10 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,95 (dd, 1H, J=2,4 та 9Гц), 8,30 (d, 1H, J=9Гц), 3,91 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): - 44737; PX/MC: чистота: 97%; MC (маса/заряд): 255 (M^+).

7.1.76 2-хлор-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926882)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3,4-діфтораніліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,72 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (bs, 1H); PX/MC: чистота: 93%; MC (маса/заряд): 260 (M^+).

7.1.77 2-хлор-N4-(3,4-діхлор феніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926884)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-діхлор феніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3,4-діхлор аніліном. PX/MC: чистота: 95%; MC (маса/заряд): 294 ($\text{M}+2\text{H}$).

7.1.78 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинамін (R926888)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-yl)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 2-амін-6-метилпіридином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=3Гц), 7,55 (bs, 1H), 7,69 (t, 1H, J=7,4Гц), 9,35 (d, 1H, J=7,5Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 44073; PX/MC: чистота: 96%; MC (маса/заряд): 239 (M^+).

7.1.79 2-Хлор-N4-(2,6-Діметоксіпіридин-3-yl)-5-фтор-4-піримідинамін (R926889)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-4-

піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-амін-2,6-діметоксіпіридином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,57 (d, 1H, J=8,7Гц), 8,02 (d, 1H, J=2,7Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,1Гц), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 44640; PX/MC: чистота: 90%; MC (маса/заряд): 285 (M^+).

7.1.80 2-хлор-N4-(6-хлорпіридин -3-іл)-5-фтор-4-піримідинамін (R920400)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(6-хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-амін-6-хлорпіридином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,53 (d, 1H, J=3Гц), 8,25 (dd, 1H, J=3 та 9Гц), 8,15 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,39 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,00 (bs, 1H); PX/MC: чистота: 98%; MC (маса/заряд): 259 (M^+).

7.1.81 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпіридин -2-іл)-4-піримідинамін (R920401)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпіридин -2-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 2-амін-4-метилпіридином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,13 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,91 (d, 1H, J=5,4Гц), 2,42 (s, 3H); PX/MC: чистота: 87%; MC (маса/заряд): 239 (MH^+).

7.1.82 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-4-піримідинамін (R920402)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-трифторметоксіаніліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,12 (d, 1H, J=3Гц), 7,68 (bs, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=1,2 та 8,4Гц), 7,41 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,04 (bdt, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -16430 та - 44463; PX/MC: чистота: 89%; MC (маса/заряд): 308 (MH^+).

7.1.83 2-хлор-N4-(3,4-діфторметилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R920403)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-діфторметилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3,4-діфторметилендіоксіаніліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,09 (d, 1H, J=3Гц), 7,70 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,10 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,06 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,97 (bs, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -14175 та - 44562; PX/MC: чистота: 95%; MC (маса/заряд): 304 (MH^+).

7.1.84 2-хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-піримідинамін (R920409)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 6-амінхіноліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,02 (dd, 1H, J=2,7Гц), 8,00 (dd, 1H, J=2,4Гц), 7,73 (d, 1H, J=9Гц), 7,68 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,28 (t, 1H, J=10,5Гц), 6,42 (d, 1H, J=9,3Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 44344; PX/MC: чистота: 91%; MC (маса/заряд): 292 (M^+).

7.1.85 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 3-хлор-4-трифторметоксіаніліном. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,86 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,61 (dd, 1H, J=2,1 та 8,7Гц), 7,35 (dd, 1H, J=1,2 та 8,7Гц), 6,98 (bs, 1H); PX/MC: чистота: 97%; MC (маса/заряд): 342 (M+2H).

7.1.86 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-амініпіримідин отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 4-хлор-3-метоксіаніліном. PX/MC: чистота: 88%; MC (маса/заряд): 288 (MH⁺).

7.1.87 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксietiленоксі)піридин-5-іл]-4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксietiленоксі)піридин-5-іл]-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з 5-амін-2-(2-гідроксietiлоксі)піридином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,28 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,08 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,87 (bd, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,97 (m, 2H).

7.1.88 2-хлор-N4-[2-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R926910)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-[2-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-амін-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,95 (d, 1H, J=6,0Гц), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J=5,7Гц), 2,99 (t, 2H, J=5,7Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): -42555, -44573; PX/MC: чистота: 98%; MC (маса/заряд): 410(MH⁺).

7.1.89 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-4-піримідинамін (R926911)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміна, 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-амін-2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 7,50-7,26 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J=5,7Гц), 2,80 (t, 2H, J=5,7Гц), 1,48 (s, 9H); PX/MC: чистота: 89%; MC (маса/заряд): 379(M⁺).

7.1.90 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-піримідинамін (R926912)

Розчин 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-4-піримідинаміну у 40%-ній трифторацетовій

кислоти та діхлорметані перемішують при кімнатній температурі на протязу 30 хвилин. Після видалення розчинника, маслянистий залишок, що залишився і знаходиться у завислому стані у воді, обробляють NaHCO_3 та виводять з етилацетатом. Очищення за допомогою колонної хроматографії на силікагелі приводить до утворення 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,04 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,37 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 7,27 (d, 1H, J=1,5Гц), 7,11 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,92 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,15 (t, 2H, J=6,0Гц), 2,79 (t, 2H, J=6,0Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): -44648; PX/MC: чистота: 97%; MC (маса/заряд): 279(MH⁺).

7.1.91 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін (R926920)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-метил-3-трифторметиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J=9,3Гц), 6,96 (bs, 1H), 2,48 (d, 3H, J=1,2Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): -17641, -44541; PX/MC: чистота: 97%; MC (маса/заряд): 306(MH⁺).

7.1.92 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-піримідинамін (R926921)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-фтор-3-метиланіліна. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H, J=2,7 та 6,3Гц), 7,03 (t, 1H, J=9,0Гц), 6,84 (bs, 1H), 2,30 (d, 1H, J=1,8Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): -34285, -44676; PX/MC: чистота: 95%; MC (маса/заряд): 257(MH⁺).

7.1.93 N4-[3-[(N-т-бутоксікарбоніл)амінметил]-4-метилфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R926924)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміна, N4-[3-[(N-т-бутоксікарбоніл)амінметил]-4-метилфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-[(N-т-бутоксікарбоніл)амінметил]-4-метиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,05 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,52 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,80 (bs, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); PX/MC: чистота: 97%; MC (маса/заряд): 311 (M-(у-бутил)⁺).

7.1.94 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидін]-метил]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидін]-метил]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та етил-(3-амінбензил)піперидін-4-карбоксилату. PX/MC: чистота: 97%; MC (маса/заряд): 394(MH⁺).

7.1.95 2-хлор-N4-[3-(4-етоксикарбоніл)піперидін-карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2,4-діхлор-5-фторпіримідин та 3-[[4-(етоксикарбоніл)піперидін]-карбоніл]анілін реагують з метою утворення 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксикарбоніл)піперидіно]карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну. РХ/МС: чистота: 96%; МС (маса/заряд): 407(М⁺).

7.1.96 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталин-7-іл)-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталин-7-іл)-4-піримідинамін відновлюють за допомогою дізобутилалюмінійгідриду (Dibal-H) з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталин-7-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,59 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,14 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,93 (bs, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,08-1,74 (m, 5H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): -44661; РХ/МС: чистота: 94%; МС (маса/заряд): 294(МН⁺).

7.1.97 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталин-7-іл)-4-піримідинамін.

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталин-7-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-амін-1-тетралону. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J=3,3Гц), 8,15 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,82 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 7,36 (d, 1H, J=8,1Гц), 2,91 (t, 2H, J=6,0Гц), 2,59 (t, 2H, J=6,0Гц), 2,07-1,98 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (маса/заряд): 294(МН⁺).

7.1.98 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(трифторметилтіо)феніл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(трифторметилтіо)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-(трифторметилтіо)аніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,13 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,04 (bs, 1H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 325(МН⁺).

7.1.99 2-хлор-5-фтор-N4-[(3-дігідроксіборил)феніл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[(3-дігідроксіборил)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-амінбензолборної кислоти.

7.1.100 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-

фторпіримідину та 6-амініндолу. РХ/МС: чистота: 92%; МС (маса/заряд): 263(МН⁺).

7.1.101 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метиланіліну. РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 255(МН⁺).

7.1.102 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксикарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2,4-діхлор-5-фторпіримідин та 6-амін-2-(метоксикарбоніл)-(1H)-індол реагували з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксикарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинаміну, який використовувався без подальшого очищення. РХ/МС: чистота: 65%; МС (маса/заряд): 322(МН⁺).

7.1.103 N4-[3-(4-(2-хлор-5-фторпіримідин)-N-амінметиле)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940298)

Реактор з магнітною мішалкою та гумовою мембраною (з метою усунення втрати 2,4-діхлор-5-фторпіримідину), а також поставник N2 заповняють 3-амінбензиламіном (0,22г, 1,79ммоль), MeOH (1мл), H₂O (3мл) і 2,4-діхлор-5-фторпіримідином (0,3г, 1,79ммоль). Після реакції суміш перемішують при 80°C на протязі 30 хвилин, охолоджують до кімнатної температури та розчиняють водою (30мл). Після насичення розчином натрію суміш виводять за допомогою етилацетату (3x20мл), висушують над безводним сульфатом натрію, та видаляють розчинник. Отриманий в результаті залишок фільтрують через силікагелієву прокладку (200-400меш - число клітинок на лінійний дюйм - перекладач), використовуючи від 1 до 3% MeOH у CH₂Cl₂ з метою утворення N4-[3-(4-(2-хлор-5-фторпіримідин)-N-метиламінметиле)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (R940298). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,09 (1H, s), 8,88 (1H, t, J=5,85Гц), 8,40 (1H, d, J=3,6Гц), 8,23 (1H, d, J=3,3Гц), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,1Гц), 7,44 (1H, t, J=7,8Гц), 7,19 (1H, d, J=8,1Гц), 4,69 (2H, d, J=5,7Гц; чистота 92%).

7.1.104 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинамін (R940302)

Реактор з магнітною мішалкою та гумовою мембраною (з метою усунення втрати 2,4-діхлор-5-фторпіримідину), а також поставник N₂ заповняють 3-метилоксикарбоніл-4-метоксіаніліном (0,88г, 4,86ммоль), MeOH (3мл), H₂O (7мл) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідином (0,81г, 4,86ммоль). Після реакції суміш перемішують при 60°C на протязі 30 хвилин, розчиняють водою (50мл), підкислюють розчином 2N HCl (6мл) та диспергують за допомогою ультразвука. Отриману тверду фракцію фільтрують, промивають водою та висушують з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну (R940302). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,10 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=3,6Гц), 8,04 (1H, d, J=2,7Гц), 7,98-7,93 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=9Гц),

3,92 (3H, s), 3,89 (3H, m); чистота 96% ; МС (маса/заряд): 312 (МН⁺).

7.1.105 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фталімід)-4-піримідинамін (R940303)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фталімід)-4-піримідинамін (R940303) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-амінфталіміду. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,38 (1H, s), 10,60 (1H, s), 8,57 (1H, d, J=3,3Гц), 8,39 (ш, d, J=1,8Гц), 8,18 (1H, dd, J=8,4Гц, J=2,1Гц), 7,93 (1H, d, J=8,1Гц); чистота 90%; МС (маса/заряд): 293 (МН⁺).

7.1.106 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінкарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинамін (R940305)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилохукарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінкарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинамін (R940305) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-метиламінкарбоніл-4-метоксіаніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,91 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=3,6Гц), 8,11 (1H, d, J=2,7Гц), 7,78 (1H, dd, J=9Гц, J=2,7Гц), 7,59 (1H, m), 6,87 (1H, d, J=9Гц), 3,90 (3H, s), 2,96 (3H, d, J=4,5Гц); чистота 93%.

7.1.107 N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінметил)-4-метоксіфеніл]-4-піримідинамін (R940313)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилохукарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінметил)-4-метоксіфеніл]-4-піримідинамін (R940313) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-(N-морфолінметил)-4-метоксіаніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,00 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=3,3Гц), 7,72 (1H, d, J=3Гц), 7,58 (1H, d, J=9,3Гц), 7,12 (1H, d, J=8,4Гц), 3,89 (3H, s), 3,8-3,5 (6H, m), 2,58 (4H, m); чистота 96% ; МС (маса/заряд): 352 (M).

7.1.108 N4-[3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метиламінметил)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940315)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилохукарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, N4-[3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метиламінметил)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940315) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метиламінметил)-аніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,13 (1H, s), 8,42 (1H, d, J=3,6Гц), 7,69 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,45 (1H, t, J=7,6Гц), 7,09 (1H, d, J=7,8Гц), 4,48 (2H, s), 2,90 (3H, s), 1,49 (9H, m); чистота 92%; МС (маса/заряд): 367 (МН⁺).

7.1.109 N4-(3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінметилден)-4-метоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940320)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилохукарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, N4-(3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінметилден)-4-метоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940320) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та

3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінметилден)-4-метоксі-аніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,01 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=3,6Гц), 7,52 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=8,7Гц), 4,33 (3H, m), 3,90 (3H, s), 1,50-1,30 (9H, m), 1,18 (6H, d, J=6,9Гц); чистота 95%.

7.1.110 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4H-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940322)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4H-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940322) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-амін-2,2-діметил-4H-бензо[1,4]оксазін-3-он. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,89 (1H, s), 10,04 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=3,6Гц), 7,35 (2H, m), 7,04 (1H, d, J=8,4Гц), 1,50 (6H, s); чистота 91,4%; МС (маса/заряд): 322 (M).

7.1.111 2-хлор-N4-[3-дігідро-2E-діметил-4-(2-піриділ-1-оксид)-бензо[1,4]оксалин-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940328)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піриділ-1-оксид)-бензо[1,4]оксалин-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940328) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 1-окису 2-(6-амін-3-дігідро-2,2-діметил-бензо [1,4]оксазін-4-іл)піридину. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,82 (1H, s), 8,39 (1H, dd, J=6,3Гц, J=1,2Гц), 8,30 (1H, d, J=3,6Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,4Гц, J=2,4Гц), 7,47 (1H, td, J=7,5Гц, J=1,8Гц), 7,34 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J=8,7Гц, J=2,4Гц), 7,07 (1H, d, J=2,7Гц), 6,91 (1H, d, J=8,7Гц), 3,64 (2H, s), 1,41 (6H, s); чистота 95,8% ; МС (маса/заряд): 402 (МН⁺).

7.1.112 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піриділ)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940336)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піриділ)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940336) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-амін-3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піриділ)-бензо[1,4]оксазину. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,95 (1H, s), 8,38 (1H, dd, J=4,8Гц, J=1,8Гц), 8,33 (1H, d, J=3,6Гц), 7,84 (1H, d, J=2,1Гц), 7,79(1H, ddd, J=15,6Гц, J=7,2Гц, J=2,1Гц), 7,57 (1H, d, J=8,4Гц), 7,19 (1H, dd, J=8,4Гц, J=2,4Гц), 7,01-6,95 (2H, m), 3,96 (2H, s), 1,32 (6H, s); чистота 99,3%; МС (маса/заряд): 386 (МН⁺).

7.1.113 2-хлор-N4-[(2,2-діфтор-4H-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940342)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилохукарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[(2,2-діфтор-4H-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940342) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-амін-2,2-діфтор-4H-бензо[1,4]оксазін-3-он. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,24 (1H, s), 10,23 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J=3,3Гц, J=0,9Гц), 7,66 (1H, dd, J=4,2Гц, J=2,4Гц), 7,55 (1H, dt, J=9Гц, J=2,5Гц), 7,43 (1H, d,

$J=9\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): δ -21582, -43415 ; чистота 96,2%; МС (маса/заряд): 331 (MH^+).

7.1.114 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-5-пирідо-[1,4]оксазін-3-он)-7-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940344)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-5-пирідо-[1,4]оксазін-3-он)-7-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940344) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 7-аміно-2,2-діметил-4Н-5-пирідо[1,4]оксазін-3-он. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,32 (1Н, s), 10,20 (1Н, s), 8,45 (1Н, d, $J=3,6\text{Гц}$), 8,33 (1Н, d, $J=2,1\text{Гц}$), 7,84 (1Н, d, $J=2,1\text{Гц}$), 1,54 (6Н, s); чистота 90,8% ; МС (маса/заряд): 324 (MH^+).

7.1.115 N4-(4-амінкарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R945028)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(4-амінкарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (250мг, 1,50ммоль) та 4-амінкарбонілметиленоксіаніліну (540мг, 3,25ммоль). РХ/МС: тривалість утримання: 18,34 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 298,47 (MH^+).

7.1.116 2-хлор-5-фтор-N4-[2Н-пирідо [3,2-b]-1,4-оксазін-3(4Н)-он-6-іл]-4-піримідинамін (R945298)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[2Н-пирід-3,2-b]-1,4-оксазін-3(4Н)-он-6-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-2Н-пирідо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4Н)-он. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 4,63 (s, 2Н), 7,34 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 1Н), 7,44 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1Н), 8,33 (d, $J=3,3\text{Гц}$, 1Н), 10,14 (s, 1Н, NH), 11,19 (s, 1Н, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ДМСО- d_6): δ -152,35; РХ/МС: тривалість утримання: 26,74 хвилини; чистота: 85,90%; МС (маса/заряд): 296,13 (MH^+).

7.1.117 N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазину. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,05 (m, 2Н), 3,2 (m, 2Н) чистота 95% МС (маса/заряд): 281(MH^+).

7.1.118 N4-(1,4-бензоксазін-7-іл)-N4-хлор-5-фторпіримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-7-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-1,4-бензоксазину. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,05 (m, 2Н), 3,2 (m, 2Н) чистота 94% МС (маса/заряд): 281(MH^+).

7.1.119 N4-(1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-

(1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазін-3-он. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,73 (s, 2Н) чистота 96% МС (маса/заряд): 295 (MH^+).

7.1.120 N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-N4-хлор-5-фторпіримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 7-аміно-1,4-бензоксазін-3-он. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,79 (m, 1Н), 6,6 (t, 1Н), 4,68 (s, 2Н) чистота 93% МС (маса/заряд): 295 (MH^+).

7.1.121 N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-6-іл)-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-6-іл)-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазину. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,05 (m, 2Н), 3,2 (m, 2Н) 2,8 (s, 3Н) чистота 95% МС (маса/заряд): 295 (MH^+).

7.1.122 N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-7-іл)-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-7-іл)-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазину. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,05 (m, 2Н), 3,2 (m, 2Н) 2,8 (s, 3Н) чистота 94% МС (маса/заряд): 295 (MH^+).

7.1.123 N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазін-3-он. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,73 (s, 2Н) 2,8 (s, 3Н) чистота 96% МС (маса/заряд): 309 (MH^+).

7.1.124 N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та сполуки 7-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазін-3-он. ^1H ДМСО 8,2 (d, 1Н), 6,8 (m, 1Н), 6,75 (m, 1Н), 6,60 (m, 1Н), 4,68 (s, 2Н) 2,8 (s, 3Н) чистота 93% МС (маса/заряд): 309 (MH^+).

7.1.125 N2-хлор-N4-(3-етилкарбоксі-4Н-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фторпіримідиндіамін (R909258)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-(3-етилкарбоксі-4Н-імідазо[5,1-c]-1,4-

бензоксазин-6-іл)-5-фторпіримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та етил-6-аміно-3-карбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазина. ^1H (ДМСО- d_6) 8,42 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,25 (q, 2H $J=6,5\text{Гц}$), 1,28 (t, 2H, $J=6,5\text{Гц}$), чистота 90% МС (маса/заряд): 390 (MH^+).

7.1.126 N2-хлор-N4-(3,3-діметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-піримідинамін

Аналогічно приготуванню 2-Хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-(3,3-діметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-3,3-діметил-1,4-бензоксазину. ^1H ДМСО 8,18 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,05 (s, 6H) чистота 99% МС (маса/заряд): 309 (MH^+).

7.1.127 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинамін (R935241)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-1-(метоксикарбоніл)метил-індазоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,04 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,12 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, $J=1,2$ та $4,1\text{Гц}$), 7,64 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

7.1.128 2-хлор-5-фтор-N-[4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-іл]-4-піримідинамін (R935257)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-[4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 8-аміно-4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазину. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,74 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 7,37 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 7,16 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,14 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 5,29 (s, 2H). РХ/МС: тривалість утримання: 18,74 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 318 (MH^+).

7.1.129 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинамін (R935260)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміноіндазолу. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 13,03 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,34 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 18,52 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 263 (MH^+).

7.1.130 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинамін (R935265)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2,4-діхлор-5-фторпіримідин вступав в реакцію з 5-амініндазолом. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,99 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=1,1\text{Гц}$), 7,53 (dd, 2H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 18,03 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 264 (MH^+).

7.1.131 2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пірол-1-іл)-4-піримідинамін (R935275)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пірол-1-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 1-амінопіролу. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 11,39 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 6,83 (t, 2H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,07 (t, 2H, $J=2,3\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 18,95 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 213 (MH^+).

7.1.132 2-Хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинамін (R926853)

Реактор з 2,4-діхлор-5-фтор-піримідином (еквіваленти 1,2), 3-(тетразол-5-іл)аніліном (1 еквівалент) та розчином метанол:вода (1:1 за об'ємом) підігрівають при 60 °С протягом 24 годин. Після розчинення водою та підкислення, утворену тверду фракцію фільтрують, промивають водою, висушують та аналізують на предмет утворення 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну (R926853). В альтернативному варіанті цю реакцію можна реалізувати обробляючи 2,4-діхлор-5-фторпіримідин (1 еквівалент) за допомогою 3-(тетразол-5-іл)аніліну (3 еквівалента) у розчині метанол:вода (1:1 за об'ємом) при 60 °С протягом 2-3 годин або при кімнатній температурі протягом 24 годин. Продукт реакції являє 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-гаримідинамін. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,90 (dd, 1H, $J=0,9$ та 9Гц), 7,75 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,61 (t, 1H, $J=7,8\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 90%; МС (маса/заряд): 292 (MH^+).

7.1.133 2-хлор-N4-(4-гідрокси-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950297)

Розчин 3,4-дігідро-4-гідрокси-6-аміно-2Н-1-бензопірану та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70 °С. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(4-гідрокси-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-тримідинаміну у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 99,3%; МС (маса/заряд): 296.1 (MH^+).

7.1.134 2-хлор-N4-(4-метоксикарбонілетилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950375)

Розчин 3-(р-амінфеніл)-пропіонової кислоти та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70 °С. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(4-метоксикарбонілетилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (маса/заряд): 311,98 (M^+).

7.1.135 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950298)

Розчин 3-карбокси-4-гідроксіаніліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70 °С. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну у формі твердої фракції

що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 87,4%; МС (маса/заряд): 284,1 (МН⁺).

7.1.136 2-хлор-N4-(4-трифторметил-3-метоксикарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950390)

Розчин 4-трифторметил-3-метоксикарбоніланіліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70°C. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(4-трифторметил-3-метоксикарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміна у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 96,4%; МС (маса/заряд): 366,34 (МН⁺).

7.1.137 2-Хлор-N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950369)

Розчин 3-метилкарбоніланіліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70°C. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміна у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 99,1%; МС (маса/заряд): 266,12 (МН⁺).

7.1.138 2-хлор-N4-(3-фенілкарбоніл феніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950370)

Розчин 3-фенілкарбоніланіліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70°C. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміна у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 78,5%; МС (маса/заряд): 328,16 (МН⁺).

7.1.139 2-хлор-N4-(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін

Розчин 3-нітроаніліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70°C. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміна у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. ¹H ЯМР (DMSO): δ 10,34 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,66-8,29 (m, 4H).

7.1.140 2-хлор-N4-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридин (R950384)

Розчин 3-гідроксиметил-4-метоксіаніліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70°C. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-гідроксиметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину у формі твердої фракції, що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 91,8%; МС (маса/заряд): 266,03 (МН⁺).

7.1.141 2-хлор-N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридин (R950387)

Розчин 3-аміно-4-етоксіаніліну та 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину у MeOH перемішують протягом 2 годин при 70°C. Суміш розчиняють водою, і утворений залишок фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС: чистота: 93,2%; МС (маса/заряд): 252,06 (МН⁺).

7.2 Синтез амінів та попередників амінів

7.2.1 5-аміно-2-(2-гідроксietiленоксі)піридин
Метаноловий розчин (50мл) 2-(2-гідроксietiленоксі)-5-нітропіридину (0,5г) гідрогенізують протягом 2 годин в присутності Pd/C (10%; 0,05г) використовуючи заповнений воднем балон. Після фільтрації через прокладку з целіту і промивання метанолом розчин концентрують с метою отримання 5-аміно-2-(2-гідроксietiленоксі)піридину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,58 (d, 1H, J=3Гц), 7,05 (dd, 1H, J=2,7 та 8,1Гц), 6,64 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,36 (m, 2H), 3,89 (m, 2H).

7.2.2 4-хлор-3-метоксіанілін
Аналогічно приготуванню 5-аміно-2-(2-гідроксietiленоксі)піридину, гідрогенізація 4-хлор-3-метоксінітобензола дозволяє отримати 4-хлор-3-метоксіанілін. РХ/МС: чистота: 98%; MS: 199 (M+ ацетонітрил).

7.2.3 2-[5-аміно-2-оксо-1,3-безоксазол-3(2H)-іл]ацетамід

Аналогічно приготуванню 5-аміно-2-(2-гідроксietiленоксі)піридину, гідрогенізація 2-[1,3-бензоксазол-2-оксо-5-нітро-3(2H)-іл]ацетаміда дозволяє отримати 2-[5-аміно-2-оксо-1,3-безоксазол-3(2H)-іл]ацетамід. РХ/МС: чистота: 96%; MS: 208 (МН⁺).

7.2.4 7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін готують за допомогою нітрування 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну згідно з методою, описаною у статті: [Grunewald, Gary L.; Dahanukar, Vilas H.; Caldwell, Timothy M.; Criscione, Kevin R.; Journal of Medicinal Chemistry (1997), 40(25), 3997-4005].

7.2.5 2-(1-бутоксикарбоніл)-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Суміш 7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (0,55г, 3,1ммоль), ді-*t*-бутилдікарбонату (0,70г, 3,2ммоль) та триетиламіну (1,0мл, 7,7ммоль) у діхлорметані (8мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну суміш розчиняють водою (50мл) та перемішують протягом 1 години. Органічну фазу відокремлюють і промивають розсоллом. Концентрат органічної фази являє собою 2-(*t*-бутоксикарбоніл)-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,03-7,95 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J=8,4Гц), 4,66 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J=6,0Гц), 2,92 (t, 2H, J=6,0Гц), 1,49 (s, 9H).

7.2.6 2,3-дігідро-6-нітро-4-бензилпіранон

3-(*p*-нітрофеніл)-пропіонову кислоту розчиняють у концентрованій сірчаній кислоті та обробляють за допомогою P₂O₅. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі та вливають на лід. В результаті фільтрації отримують 2,3-дігідро-6-нітро-4-бензилпіранон у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (DMSO): δ 8,47 (d, J=3,0Гц, 1H), 8,35 (dd, J=3,0, 9,0Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,70 (t, J=7,2Гц, 1H), 2,90 (t, J=7,2Гц, 1H).

7.2.7 3,4-дігідро-4-гідроксі-6-аміно-2H-1-бензопіран

Суміш 2,3-дігідро-6-нітро-4-бензопіранону та Pd/C (10%) у MeOH гідрогенізують при 22°C протягом 3 годин (40фунтів/кв. дюйм). Суміш фільтрують до сухого стану з отриманням 3,4-дігідро-4-гідроксі-6-аміно-2H-1-бензопірану у формі масла коричневого кольору.

^1H ЯМР (ДМСО): δ 6,40-6,56 (m, 3H), 5,05 (bs, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,94-4,09 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 2H).

7.2.8 N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R950287)

Розчин 2-хлор-5-етоксикарбоніл-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідинаміну у EtOH обробляють за допомогою 25%-ного водного розчину NH_3 . Суміш перемішують протягом 30 хвилин при 100°C та очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з метою отримання N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіаміну у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 92,3%; МС (маса/заряд): 317,28 (MH^+ , 100).

7.2.9 3-(N-морфолінокарбоніл)анілін

В розчин 3-нітробензоїлхлориду (0,50г, 2,7ммоль) та пірідину (0,27мл, 3,2ммоль) у водному розчину діхлорметана (15мл) при 0°C додають морфолін (0,28мл, 3,2ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 20 годин. Після видалення розчинників у вакуумі, залишок додають до етилацетату і промивають у розчині IN HCl . Органічний шар промивають насиченим розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Видаляючи розчинники у вакуумі, отримують 1-(N-морфолінкарбоніл)-3-нітробензол, який можна використовувати без подальшого очищення.

Суміш 1-(N-морфолінкарбоніл)-3-нітробензолу (0,64г) та 10%-ного Pd на активованому вугіллі (60мг) розмішують в атмосфері дегазованого метанолу (65мл) у балоні з H_2 протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують через додатковий фільтрувальний матеріал Целіт (Celite®), після чого концентрують при зниженому тиску з отриманням 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,19-7,14 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 3H), 3,58-3,71 (m, 10H).

7.2.10 3-(N-пропілкарбоніл)анілін

Аналогічно приготуванню 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліну, 3-(N-пропілкарбоніл)анілін отримують в результаті гідрування 1-[(N-пропіламіно)карбоніл]-3-нітробензолу, який отримують в результаті реакції 3-нітробензоїлхлориду та n-пропіламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,18 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,13 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,78 (ddd, 1H, $J=1,2,2,4$ та $7,5\text{Гц}$), 6,10 (bs, 1H), 3,58-3,53 (bs, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J=7,2\text{Гц}$).

7.2.11

3-[4-(етоксикарбоніл)піперідинокарбоніл]анілін

Аналогічно приготуванню 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліну, 3-[4-(етоксикарбоніл)піперідинокарбоніл]анілін отримують в результаті гідрування 1-[4-(етоксикарбоніл)піперідинокарбоніл]-3-нітробензолу, який отримують в результаті реакції 3-нітробензоїлхлориду та етилізопіккотату.

7.2.12 3-(N-метилкарбоніл)анілін

Аналогічно приготуванню 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліна, 3-(N-метилкарбоніл)анілін отримують в результаті гідрування 1-[(N-метиламіно)карбоніл]-3-нітробензола, який отримують в результаті реакції 3-нітробензоїлхлориду та метиламіногідрохлориду. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,18 (t,

1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,13 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,05 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 2,99 (d, 3H, $J=4,8\text{Гц}$).

7.2.13 7-аміно-тетралон

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 7-аміно-1-тетралон отримують в результаті гідрування 7-нітро-1-тетралону. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,32 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,05 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,82 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 2,85 (t, 2H, $J=6,6\text{Гц}$), 2,61 (t, 2H, $J=6,6\text{Гц}$), 2,14-2,04 (m, 2H).

7.2.14 7-аміно-2-(т-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 7-аміно-2-(т-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін отримують в результаті гідрування 2-(т-бутоксикарбоніл)-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,52 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 6,44 (bs, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, $J=5,1\text{Гц}$), 1,45 (s, 9H).

7.2.15 7-аміно-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 7-аміно-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін отримують в результаті гідрування 7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,35 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,45 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 6,30 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,05 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, $J=6,6\text{Гц}$), 2,78 (t, 2H, $J=6,6\text{Гц}$).

7.2.16

2-(3-амінофеноксі)-N,2-діметилпропанамід

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 2-(3-амінофеноксі)-N,2-діметилпропанамід отримують в результаті гідрування N,2-діметил-2-(3-нітрофеноксі)пропанаміду. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,03 (t, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 6,71 (bs, 1H), 6,39 (dd, 1H, $J=1,2$ та $6,9\text{Гц}$), 6,29 (dd, 1H, $J=2,4$ та $9,6\text{Гц}$), 6,25-6,22 (m, 1H), 2,86 (d, 3H, $J=4,2\text{Гц}$), 2,86 (d, 3H, $J=4,2\text{Гц}$), 1,50 (s, 6H).

7.2.17

Етил 2-(3-амінофеноксі)-2-метилпропанат

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, етил 2-(3-амінофеноксі)-2-метилпропанат отримують в результаті гідрування етил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)пропанату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,99 (t, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,32 (dt, 1H, $J=1,2$ та $7,2\text{Гц}$), 6,24-6,18 (m, 2H), 4,23 (q, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 1,58 (s, 6H), 1,24 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$).

7.2.18

N-метил-2-(5-аміно-2-метилфеноксі)ацетамід

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, N-метил-2-(5-аміно-2-метилфеноксі)ацетамід отримують в результаті гідрування N-метил-2-(2-метил-5-нітрофеноксі)ацетаміду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,86 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 6,32-6,25 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

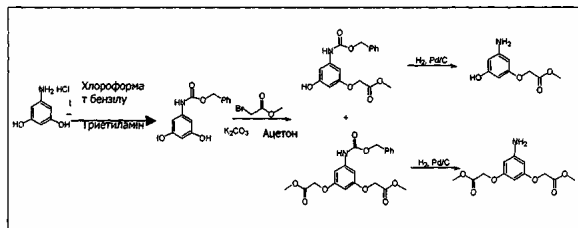
7.2.19 6-аміно-2-(метоксикарбоніл)-(1H)-індол

6-Аміно-2-(метоксикарбоніл)-(1H)-індол готують згідно методи, наведеної в наступних джерелах:

[1. Adams, Richard E.; Press, Jeffery B.; Deegan, Edward G.; Synthetic Communications (1991), 12 (5), 675-681.

2. Boger, Dale L; Yun, Weiya; Han, Nianhe; Johnson, Douglas S.; Bmorganic & Medicinal Chemistry (1995), 3(6), 611-621].

7.2.20 Приготування 3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну та 3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну



7.2 Бензил N-(3,5-дігідроксіфеніл)карбамат

До суміші 5-амінобензол-1,3-диолу (0,60 г, 3,7ммоль) та гідрогенкарбонату натрію (1,4г, 16ммоль) у THF/воді (15мл, 1:1 за об'ємом) краплями додають бензилхлорформат (1,6мл, 11ммоль). Після витримки протягом 3 годин при кімнатній температурі, ТГФ видаляють у вакуумі, а залишений водний шар видаляють за допомогою етилацетату. Очищення за допомогою колонної хроматографії над силікалем дозволяє отримати бензил N-(3,5-дігідроксіфеніл)карбамат. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,42-7,25 (m, 5H), 6,46 (d, 2H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,97-5,94 (m, 1H), 5,14 (s, 2H).

Бензил N-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамат та бензил N-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамат

Аналогічно приготуванню етил 4-нітрофеноксіацетату, суміш бензил N-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамата ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,62 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,93 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,10 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), та бензил N-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамату ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38-7,32 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 2H, $J=1,8\text{Гц}$), 6,19 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,16 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,78 (s, 6H), отримують в результаті реакції бензил N-(3,5-дігідроксіфеніл)карбамату та метилбромацетату і відокремлюють за допомогою колонної хроматографії над силікалем.

3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)анілін

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)анілін отримують в результаті гідрування бензил N-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамата. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 5,87-5,80 (m, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

7.3 3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)анілін
Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)анілін отримують в результаті гідрування бензил N-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамата. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 5,92 (d, 2H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,83 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 4,58 (s, 4H), 3,78 (s, 6H).

7.2.21 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R950287)

Розчин 2-хлор-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-2,4-піримідинаміну в EtOH обробляють 25%-ним водним розчином NH_3 . Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі 100°C та очищають за допомогою флеш-хроматографії над силікалем з утворенням N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну у формі твердої фракції білого кольору. РХ/МС: чистота: 92,3%; МС (маса/заряд): 317,28 (MH^+ , 100).

7.2.22 Етил 6-нітро-3-карбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин

Готувався згідно до роботи: [J. of Heterocyclic Chemistry, 26, 205, (1989)]

7.2.23 Етил 6-аміно-3-карбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин

Етил 6-нітро-3-карбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин відновлюють при струшуванні протягом 1 години у MeOH під тиском H_2 , що дорівнює 40фунтів/кв. дюйм, при 20 вагових процентах 10%-ного Pd/C (Degussa), після чого розчин фільтрують і випаровують розчинник. Сполуку очищають безпосередньо за допомогою колонної хроматографії (EtOAc/гексан) з утворенням етил-6-аміно-3-карбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазину ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) 8,41 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,28 ((s, 2H), 4,23 (q, 2H, $J=6,2\text{Гц}$), 1,27 (t, 2H, $J=6,2\text{Гц}$) чистота 92%; МС (маса/заряд): 232 (MH^+).

7.2.24 6-аміно-3,3-діметил-1,4-бензоксазин

Суміш 15г 2-аміно-4-нітрофенолу та 40г Voc_2O фільтрують та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом ночі у 300мл CHCl_3 , після чого фільтрат випаровують майже досуха. Залишок дроблять у порошок сумісно з гексаном, збирають за допомогою вакуумного фільтру та сушать з утворенням 2-N-Вос-аміно-4-нітрофенолу. Далі, 2-N-Вос-аміно-4-нітрофенол нагрівають у колбі із зворотним холодильником у ацетоні з 15,6мл 1-хлор-2-метилпропену і 25г карбонату калію протягом ночі. Суміш утворену в результаті реакції вливають у льодову кашу, після чого збирають тверду фракцію за допомогою вакуумного фільтру і промивають водою. Тверду фракцію розчиняють у EtOAc, і органічну складову промивають 10%-ним розчином NaOH та сольовим розчином, після чого сушать над MgSO_4 . Органічну складову фільтрують з метою видалення сухої субстанції і випаровують з утворенням 18г 1-(2-N-Вос-аміно-4-нітрофеноксі)-2-метил-2-пропену. 7,8г 1-(2-N-Вос-аміно-4-нітрофеноксі)-2-метил-2-пропен перемішують у метаноловому розчині HCl у колбі з круглим дном та мембраною протягом ночі, після чого нагрівають у колбі із зворотним холодильником при 80°C протягом 10 хвилин. Температуру реакції знижують, і видаляють метанол за допомогою випаровування з одночасним обертанням. Залишок розчиняють у 30мл 4N HCl, після чого переливають у новий посуд, щоби відокремити нерозчинені тверді частинки, та охолоджують до 0°C . Розчин 1,83г NaNO_2 в 5мл води додають краплями до утвореного у цьому посуді розчину та нейтралізують за допомогою твердого бікарбонату

натрію. Далі, до цього розчину повільно додають краплями розчин 1,64г NaN_3 у 17мл води і перемішують продукт реакції протягом 30 хвилин. Залишок збирають за допомогою вакуумного фільтру, старанно промивають водою та висушують з утворенням 5,7 г 1-(2-азидо-4-нітрофенокси)-2-метил-2-пропену. Далі, 7 г 1-(2-азидо-4-нітрофенокси)-2-метил-2-пропену нагрівають у колбі із зворотним холодильником у 300мл бензола, після чого охолоджують та випаровують. Сирий продукт рекристалізують із EtOAc /гексану з утворенням двох порцій 3-метил-6-нітро-азирин-[2,1-с]-1,4-бензоксазину, що складає 5,1г. Із цієї кількості 1г розчиняють у 500мл $\text{MeOH}/5\% \text{ THF}$, після чого додають 200мг 10%-ного Pd/C (Degussa) і струшують отриману в результаті суміш в атмосфері H_2 при тиску 30фунтів/кв. дюйм протягом 8 годин. Отриману в результаті реакції суміш фільтрують через прокладку з целіту і випаровують розчинник. Залишок розчиняють у найменшій кількості $\text{DХМ}/\text{TГФ}/\text{MeOH}$ та загрузають у колону с 3%-ним розчином MeOH/DCM SiO_2 , що виміряє 5x20см. Отриману в результаті сполуку ізократично елювали при невисокому позитивному тиску. Отримані в результаті фракції еднають та випаровують з утворенням 590мг 6-аміно-3,3-діметил-1,4-бензоксазину. ^1H (DMCO- d_6) 6,30 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,08 (s, 6H) чистота 99% МС (маса/заряд): 179 (MH^+).

7.2.25 Етил 4-амінофеноксіацетат

Етил 4-нітрофеноксіацетат

У сухий реактор із зворотним холодильником, поставей N_2 та магнітною мішалкою кладуть 3-нітрофенол (76,45г, 550ммоль), K_2CO_3 (76,45г, 550ммоль) та безводний ацетон (500мл), і напускають N_2 . При кімнатній температурі добавляють етилбромацетат (55,44мл, 500ммоль) протягом 15 хвилин. Далі, реакційну суміш нагрівають протягом 16 годин, після чого охолоджують і виливають у льодову воду (4кг). Отриманий в результаті водний розчин відводять за допомогою CH_2Cl_2 (3x500мл), висушують над безводним Na_2SO_4 , і видаляють розчинник щоби отримати 103г (92%) необхідного етил 4-нітрофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,20 (d, 2H, J=8,2Гц), 6,95 (d, 2H, J=8,1Гц), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 27,07 хвилин; чистота: 100%; MS: 267 (M^+ ацетонітрил).

Етил 4-амінофеноксіацетат

Розчин етил 4-нітрофеноксіацетату (15г) у EtOH (400мл) гідрують при тиску 40фунтів/кв. дюйм протягом 40 хвилин в присутності 10%-ного Pd/C (1,5г, 10% за масою). Після фільтрації через целіт, розчинник видаляють при зниженому тиску з утворенням етил 4-амінофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,77 (d, 2H, 8,1Гц), 6,60 (d, 2H, J=8,0Гц), 4,50 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 1,24 (t, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 12,00 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 196 (MH^+).

7.2.26 Трет-бутил 4-амінофеноксіацетат

Трет-бутил 4-нітрофеноксіацетат

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, трет-бутил 4-нітрофеноксіацетат отримують в результаті реакції

4-нітрофенолу та трет-бутилбромацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,2 (d, 2H, J=8,1Гц), 6,95 (d, 2H, J=8,2Гц), 4,60 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Трет-бутил 4-амінофеноксіацетат

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, трет-бутил 4-амінофеноксіацетат отримують в результаті гідрування трет-бутил 4-нітрофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,74 (d, 2H, J=9Гц), 6,62 (d, 2H, J=9Гц), 4,42 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 16,35 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 224 (MH^+).

7.2.27 Етил 3-амінофеноксіацетат

Етил 3-нітрофеноксіацетат

Аналогічно приготуванню етил 4-нітрофеноксіацетату, етил 3-нітрофеноксіацетат отримують в результаті реакції 3-нітрофенолу та етилбромацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (dt, 1H, J=1,2 та 8,7Гц), 7,71 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,45 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,27 (dt, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 4,70 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, J=6,9Гц), 1,30 (t, 3H, J=6,9Гц); PX/MC: тривалість утримання: 27,28 хвилин; чистота: 96%.

Етил 3-амінофеноксіацетат

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, етил 3-амінофеноксіацетат отримують в результаті гідрування етил 3-нітрофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,05 (t, 1H, J=7,2Гц), 6,30 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,29 (t, 3H, J=6,9Гц); PX/MC: тривалість утримання: 10,69 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 196 (MH^+).

7.2.28 (±)-етил 2-(4-амінофенокси)пропіонат

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, (±) етил 2-(4-амінофенокси)пропіонат отримують в результаті гідрування етил (±)-2-(4-нітрофенокси)пропіонату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,70 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,2 (bs, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,22 (t, 3H).

7.2.29 N-метил 3-амінофеноксіацетамід

N-метил 3-нітрофеноксіацетамід

Суміш етил 3-нітрофеноксіацетату (9,12г, 40ммоль), метиламіно-гідрохлориду (26,8г, 400ммоль) та діізопропілентіаміну (35,5мл, 200мл) перемішують у MeOH (100мл) у посуді високого тиску при 90°C протягом 6 годин. Продукти реакції охолоджують до кімнатної температури і розчиняють у воді (1л). Отриману в результаті тверду фракцію фільтрують, промивають водою та висушують з утворенням необхідної кількості N-метил 3-нітрофеноксіацетаміду (8г, 95%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,91 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 7,78 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,50 (t, 1H, J=8,7Гц), 7,29 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4Гц), 6,50 (bs, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,95 та 2,93 (2s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 17,54 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 211 (MH^+).

N-метил 3-амінофеноксіацетамід

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, необхідну кількість N-метил 3-амінофеноксіацетаміду (6г, 86%) одержують в результаті Гідрування N-метил 3-нітрофеноксіацетамід (8г, 39ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,99 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,37-6,25 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 19,80 хвилин; чистота: 100%.

7.2.30 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофуран (R926610)

2-метоксикарбоніл-5-нітробензофуран (R926609)

До суспензії 5-нітро-2-бензофуранкарбонової кислоти (5г, 24,15ммоль) у CH_2Cl_2 (250мл) при 0°C додають ДМФ (0,100мл), потім - $(\text{COCl})_2$ (2М в CH_2Cl_2 , 36,23мл, 72,46ммоль) протягом 10 хвилин. Реакцію супроводжують перемішуванням при 0°C протягом 1 години, після чого продовжують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник, задіяний у реакції, видаляють при зниженому тиску, висушують у високому вакуумі та знову додають з утворенням суспензії у CH_2Cl_2 (250мл). Продукти реакції охолоджують до 0°C, додають піридин (4,8мл, 48,03ммоль), потім - MeOH (10мл, зайвий) і все перемішують протягом ночі.

Очікуваний 2-метоксикарбоніл-5-нітробензофуран (R926609) одержують в результаті видалення CH_2Cl_2 . ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,66 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,36 (dd, 1H, J=2,4 та 9,6Гц), 7,71 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,94 хвилин

2-метоксикарбоніл-5-амінобензофуран (R926610)

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофуран отримують в результаті Гідрування 2-метоксикарбоніл-5-нітробензофурану (2г) у MeOH. ^1H ЯМР (CDCl_3): 67,38 (bt, 2H), 6,90 (bd, 1H), 6,85 (bdd, 1H), 3,98 (s, 3H).

7.2.31 Метил 2-(2-метил-5-нітрофеноксі)ацетат
Аналогічно приготуванню етил 4-нітрофеноксіацетату, метил 2-(2-метил-5-нітрофеноксі)ацетат отримують в результаті реакції 2-метил-5-нітрофенолу та метилбромацетату. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,80 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 7,65 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,38 (d, 1H, J=8,1Гц), 4,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

7.2.32 Етил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)пропанат

Суміш 3-нітрофенолу (0,50г, 3,6ммоль), етилбромдіметилацетату (0,64г, 3,3ммоль), K_2CO_3 (1,3г, 9,4ммоль) та йодиду калію (каталітичного) нагрівають в абсолютному спирті (8мл) при 70°C протягом 18 годин. Отриману в результаті реакції суміш охолоджують, виливають у насичений розчин NaHCO_3 та екстрагують за допомогою діхлорметану. Продукт реакції, етил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)пропанат, отримують після очищення за допомогою колонної хроматографії на силікагелі. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (dt, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 7,68 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,40 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,26 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,64 (s, 6H), 1,26 (t, 3H, J=7,21).

7.2.33 N-метил-2-(2-метил-5-нітрофеноксі)ацетамід

Аналогічно приготуванню N-метил 3-нітрофеноксіацетаміду, N-метил-2-(2-метил-5-нітрофеноксі)ацетамід отримують в результаті реакції метил 2-метил-5-нітрофеноксіацетату та метиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,82 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 7,69 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,1Гц), 4,66 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

7.2.34 N,2-діметил-2-(3-нітрофеноксі)пропанамід

Аналогічно приготуванню етил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)пропанату, N,2-діметил-2-(3-нітрофеноксі)пропанамід отримують в результаті реакції 3-нітрофенолу та N,2-діметил-2-бромпропанаміду [приготованого згідно з методом, описаною в роботі Guzies, Frank S., Jr.; Torres, Felix F. Journal of Organic Chemistry (1993), 58(6), 1604-6]. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,94 (dt, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 7,78 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,45 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,22 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4 та 8,1Гц), 6,61 (bs, 1H), 2,89 (d, 3H, J=5,1Гц), 1,55 (s, 6H).

7.2.35 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензол

4-нітро-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензол

Суміш 2-ціанометоксі-4-нітрофеніла (5,8г, 32,6ммоль), азиду натрію (6,3г, 98,0ммоль) та гідроксиду амонію (8,5г, 163,3ммоль) додають у формі суспензії у ДМФ (100мл), що містить оцтову кислоту (1мл), і нагрівають суміш при 70°C. Після 17 годин нагріву, продукти реакції охолоджують до кімнатної температури та додають 2N водний розчин соляної кислоти (100мл). Тверду фракцію, що випадає в результаті реакції, збирають за допомогою фільтрації, промивають водою (2x20мл), а потім - гексаном (30мл), що в результаті утворює сполуку 4-нітро-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу (6,7г, 99%) у формі твердої фракції оранжевого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6) δ 8,25 (d, J=9,2Гц, 2H), 7,29 (d, J=9,1Гц, 2H), 5,68 (s, 2H); ESI MS m/z 220 [$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3 - \text{H}$].

4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензол

Суміш 4-нітро-[(1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу (6,7г, 30,4ммоль) та 5%-ного (за масою) паладію на вуглиці (700мл) гідрують у стані суспензії в етанолі/концентрованій соляній кислоті (14:1, 150мл) у герметичному суді при тиску 50фунтів/кв. дюйм. Суміш струшують доти не зупиниться генерація водню, після чого продукти реакції фільтрують через інфузорну землю за допомогою хлороформа, та концентрують фільтрат з метою утворення сирого продукту. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (7:2.5:0.5 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) приводить до утворення 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензола у формі твердої фракції коричневого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6) δ 6,76 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,52 (d, J=8,7Гц, 2H), 5,07 (s, 2H); ESI MS m/z 190 [$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O} - \text{H}$].

7.2.36 4-аміно-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензол

4-Нітро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензол та 4-нітро-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензол

Суміш 4-нітро-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензола (10,00г, 45,2ммоль), карбоната цезію (22,09г, 67,8ммоль) та метилйодиду MeI (7,70г, 54,3ммоль) перемішують у ДМФ (200мл) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш продуктів реакції концентрують з метою видалення більшої частини ДМФ, і сирий залишок розділяють між

хлороформом (100мл) і водою (50мл). Органічну фазу відділяють, промивають сольовим розчином, висушують (Na_2SO_4) та концентрують з метою утворення сирого продукту у формі твердої фракції оранжевого кольору. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (хлороформ) приводить до утворення 4-нітро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу: ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, $J=9,2\text{Гц}$, 2H), 7,31 (d, $J=9,2\text{Гц}$, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,15 (s, 3H); а також 4-нітро-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксібензолу: ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, $J=9,3\text{Гц}$, 2H), 7,29 (d, $J=9,3\text{Гц}$, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,41 (s, 3H).

4-аміно-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензол

Суміш 4-нітро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу (3,60г, 15,3ммоль) та 5%-ного Pd/C (0,40г) струшують у 14:1 розчині етанолу у концентрованій соляній кислоті (75мл) при кімнатній температурі в атмосфері водню при тиску 50фунтів/кв. дюйм. Після струшування суміші протягом 4 годин, адсорбція водню зупиняється. Далі, продукти реакції фільтрують через інфузорну землю, промивають тверді фракції розчином 6:3:1 хлороформа/метанола/концентрованого їдкого аміаку, та концентрували фільтрат з метою утворення проміжного 4-аміно-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу, який потім очищують за допомогою флеш-хроматографії (95:5 хлороформ/метанол): ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 7,48 (br s, 2H), 6,79 (d, $J=6,9\text{Гц}$, 2H), 6,55 (d, $J=6,9\text{Гц}$, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,10 (s, 3H).

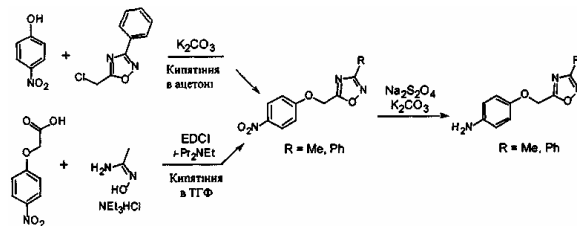
7.2.37 4-аміно-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензол

Суміш 4-нітро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу (3,60г, 15,3ммоль) та 5%-ного Pd/C (0,40г) струшують у 14:1 розчині етанолу у концентрованій соляній кислоті (75мл) при кімнатній температурі в атмосфері водню при тиску 50фунтів/кв дюйм. Після струшування суміші протягом 3 годин адсорбція водню зупиняється. Продукти реакції фільтрують через інфузорну землю, тверді фракції промивають розчином хлороформу/метанола/концентрованого їдкого аміаку з відношенням концентрацій 6:3:1 та концентрують фільтрат з утворенням проміжного комплексу 4-аміно-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензола, який очищують за допомогою флеш-хроматографії (95:5 хлороформ/метанол): ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 6,80 (br s, 2H), 6,75 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 6,50 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).

7.2.38 2-етоксикарбоніл-5-аміноіндол (R926611)

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 2-етоксикарбоніл-5-аміноіндол отримують в результаті Гідрування 2-етоксикарбоніл-5-нітроіндола. РХ/МС: тривалість утримання: 13,44 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 205 (MH^+).

7.2.39 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазол



Приготування 5-[4-(нітрофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу

4-нітрофенол (0,36г, 2,56ммоль), 5-(хлорметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазол (0,5г, 2,56ммоль) та безводний K_2CO_3 (0,39г, 2,82ммоль) розчиняють у безводнім ацетоні (20мл) та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш продуктів реакції охолоджують, та видаляють розчинник у вакуумі. Утворену в результаті проміжну тверду фракцію збирають за допомогою фільтрації, промивають водою і сушать у вакуумі з утворенням 5-[(4-нітрофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу (0,70г, 92%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,25 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,08 (dd, 2H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,45 (s, 2H).

Приготування 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу

5-[(4-нітрофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазол (0,5г, 1,68ммоль) розчиняють у суміші метанола з метиленхлоридом (1:1) (120мл). Далі, в атмосфері азоту протягом 10 хвилин по краплям додають водний розчин (15мл) гідросульфату натрію (0,88г, 5,05ммоль) та K_2CO_3 (0,70г, 5,06ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі. Після витрати початкового матеріалу, суміш продуктів реакції концентрують та розчиняють у воді з метою формування однородного слою. Водний шар екстрагують декілька разів за допомогою етилацетату та метиленхлориду. Щільні органічні шари еднають, висушують за допомогою безводного Na_2SO_4 і концентрують. Очищення твердого концентрату за допомогою силікагелевої хроматографії приводить до формування 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу (0,23г, 51%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,11 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 6,87 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,64 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,26 (s, 2H), 3,49 (br s, 2H).

Приготування 5-[(4-нітрофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазолу

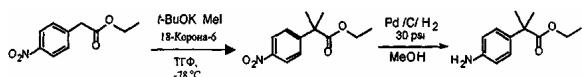
Суміш 4-нітрофеноксіацетової кислоти (2,25г, 11,4ммоль), ацетамідоксіму, триетиламіногідрохлориду (3,85г, 27,62ммоль), EDCI.HCl (1-етил-3-(3'-діметиламінопропіл)карбодіимід гідрохлориді (4,37г, 22,79ммоль) та діізопропілетиламіну (7,42г, 57,40ммоль) у безводному THF (250мл) нагрівали у колбі із зворотним холодильником протягом 18 годин. Неоднорідну суміш продуктів реакції, що має коричневий колір, різко охолоджують водою та екстрагують за допомогою EtOAc (3x300мл). З'єднані органічні шари послідовно промивають водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, після чого висушують на безводному Na_2SO_4 . Видалення розчинника та очищення за допомогою хроматографії веде до утворення 5-[(4-

нітрофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазолу (1,62г, 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,24 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,08 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Приготування 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазолу

Аналогічно приготуванню 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу, 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазол отримують в результаті реакції 5-(4-нітрофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазолу та водного розчину гідросульфиту натрію та K_2CO_3 . ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,82 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,63 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,15 (s, 2H), 3,38 (brs, 2H), 2,41 (s, 3H).

7.2.40 Етил 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонат



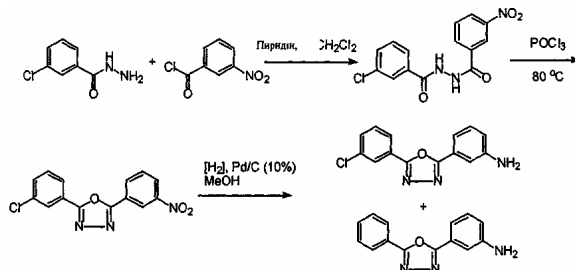
Етил 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіонат

Сухий реактор, заправлений етилом 4-нітрофенілацетатом (5,0г, 23,89ммоль), йодометаном (8,48г, 3,72мл, 59,74ммоль), 18-краун-6 (1,57г, 5,93ммоль) у безводнім ТГФ (200мл), охолоджують до -78°C в атмосфері азоту. При перемішуванні містимого, порційно додають $m\text{-BuOK}$ (5,90г, 52,57ммоль). Утворений в результаті залишок пурпурного кольору перемішують при температурі -78°C протягом 2 годин, після чого містиме нагрівають до кімнатної температури. Продукти реакції перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. У цей час, як тільки містиме ще раз охладилось до -78°C , до нього додають другу порцію йодометану, $m\text{-BuOK}$ та 18-краун-6 і далі перемішують при тій же температурі протягом 2 годин. Продукти реакції повільно нагрівають до кімнатної температури і залишають перемішуватися протягом ночі. Продукти реакції різко охолоджують насиченим водним розчином NH_4Cl (75мл), а утворену однорідну суміш екстрагують простим ефіром (4x200мл), висушують над безводним Na_2SO_4 та концентрують. Концентрат очищають за допомогою силікагельної колонної хроматографії з 1%-ним EtOAc /гексаном з утворенням етил 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіоната в формі масла світло-жовтого кольору (2,38,42%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,17 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,49 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,12 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,60 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$).

Етил-2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонат

Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, етил-2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонат отримують в результаті Гідрування етил-2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіонату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,16 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,63 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,09 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,62 (br s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$).

7.2.41 Аніліни, заміщені компонентами 1,3,4-оксадіазолу



N'-1-(3-хлорбензоил)-3-нітробензол-1-карбогидразид

До розчину 3-хлорбензогидразиду (1 еквівалент) та піридину (2 еквівалента) у CH_2Cl_2 при 0°C додають розчин 3-нітробензоїлхлориду (1 еквівалент) у CH_2Cl_2 перемішують при 0°C протягом 1 години, після чого залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий в результаті розчин концентрують та розчиняють водою, переводять у луг за допомогою NaHCO_3 , фільтрують тверду фракцію, промивають водою, висушують і аналізують на предмет утворення N'-1-(3-хлорбензоил)-3-нітробензол-1-карбогидразиду. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 10,99 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,73 (bs, Ш), 8,43 (bdd, 1H, $J=1,2$ та $8,1\text{Гц}$), 8,33 (bdd, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,95 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,67 (bdd, 1H, $J=1,2$ та $8,1\text{Гц}$), 7,57 (t, 1H, $J=7,8\text{Гц}$); PX/МС: чистота: 85%; МС (маса/заряд): 320 (MH^+).

[2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол

Суспензію N'-1-(3-хлорбензоил)-3-нітробензол-1-карбогидразиду (0,321г) у POCl_3 (3мл) перемішували при 90°C протягом 24 годин. Утворений в результаті прозорий розчин швидко охолоджують льодовою водою, і утворену тверду фракцію фільтрують, промивають водою, висушують та аналізують на предмет утворення [2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензолу. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,86 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 8,59 (dt, 1H, $J=1,8$ та $8,4\text{Гц}$), 8,48 (m, 1H), 8,25 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 8,16 (dt, 1H, $J=1,2$ та $7,5\text{Гц}$), 7,93 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,75 (m, 1H), 7,66 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$); PX/МС: чистота: 86%; МС (маса/заряд): 302 (MH^+).

Відновлення [2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензолу

Гідрування [2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензолу (0,2г) за допомогою 10%-ного Pd/C (0,04г) у MeOH (200мл) при тиску 15фунтів/кв. дюйм протягом 1 години приводить до формування суміші двох продуктів, а саме: 3-аміно-[2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]бензолу та 3-аміно-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)бензолу, які розділяють за допомогою силікагельної колонної хроматографії використовуючи $n\text{-гексан}$, а потім суміш $n\text{-гексанів}$ та 5-10%-ного EtOAc розчинника. 3-аміно-[2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]бензол: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H); PX/МС: чистота: 82%; МС (маса/заряд): 272 (MH^+). 3-аміно-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)бензол: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,13 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H,

$J=1,5$ та $8,1\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 93%; МС (маса/заряд): 238 (MH^+).

N'-1-(етоксікарбонілметиленакабоніл)-3-нітробензол-1-карбогидразид

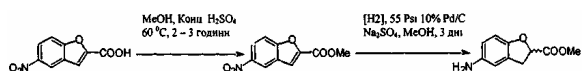
Аналогічно приготуванню N'-1-(3-хлорбензоіл)-3-нітробензол-1-карбогидразиду, N'-1-(етоксікарбонілметиленакабоніл)-3-нітробензол-1-карбогидразид отримують в результаті реакції 3-нітробензоіл хлориду та етоксікарбонілметленкарбогидразиду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,74 (m, 1H), 8,44 (dd, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 8,25 (bd, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,76 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 4,22 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 3,44 (bs, 2H), 1,29 (t, 3H, $J=6,8\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 93%; МС (маса/заряд): 296 (MH^+).

[2-(етоксікарбонілметилена)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол

Аналогічно приготуванню [2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензолу, [2-(етоксікарбонілметилена)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол отримують в результаті реакції POCl_3 та

N'-1-(етоксікарбонілметиленакабоніл)-3-нітробензол-1-карбогидразиду. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,88 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 8,42 (m, 2H), 7,74 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 4,27 (q, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,08 (s, 2H), 1,31 (t, 3H, $J=7,2\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 95%; МС (маса/заряд): 278 (MH^+).

7.2.42 Синтез(\pm)-5-аміно-(2,3-дігідро-2-метоксікарбоніл)бензофурану



2-метоксікарбоніл-5-нітробензофуран

Суміш 2-карбоксі-5-нітробензофурану (2,0г), MeOH (10мл) та концентрованої H_2SO_4 (2,1мл) підігрівують у герметичній трубці при температурі 60°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури її швидко охолоджують льодовою водою та обережно відновлюють додаванням NaHCO_3 . Отриману в результаті тверду фракцію фільтрують, промивають водою, висушують та аналізують на предмет утворення 2-метоксікарбоніл-5-нітробензофурану. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,66 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,36 (dd, 1H, $J=2,4$ та $9,6\text{Гц}$), 7,71 (d, 1H, $J=9,3\text{Гц}$), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 222 (MH^+).

(\pm)-5-аміно-(2,3-дігідро-2-метоксікарбоніл)бензофуран

Суспензію 2-метоксікарбоніл-5-нітробензофурану (2,0г), 10%-ного Pd/C (2,0г) та Na_2SO_4 (2,0г) у MeOH (500мл) гидрували при тиску 55фунтів/кв. дюйм протягом 3 днів. Отриманий в результаті розчин фільтрують через прокладку із целіту, концентрують і очищають за допомогою хроматографії з використанням n-гексанів, а потім суміші 10%-ного, 20%-ного EtOAc та n-гексанів з утворенням

(\pm)-5-аміно-(2,3-дігідро-2-метоксікарбоніл)бензофурану. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,69 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,56 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 6,48 (dd, 1H, $J=1,8$ та $7,5\text{Гц}$), 5,14 (dd, 1H, $J=6,6$ та $7,2\text{Гц}$), 3,79 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J=10,5$ та $10,8\text{Гц}$), 3,26 (dd, 1H, $J=7,2$ та $6,6\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 100%; МС (маса/заряд): 194 (MH^+).

7.2.43 3-[1-бис(етоксікарбоніл)етоксі]анілін

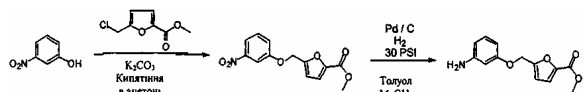
Приготування диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату

Диетил-2-бром-2-метилмалонат (1,0г, 3,95ммоль) додають до перемішаної суспензії фториду натрію (0,57г, 9,8ммоль) у безводному ДМФ (5мл). Після перемішування протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, до суміші додають 3-нітрофенол (0,55г, 3,95ммоль). Отриману в результаті суміш перемішують при температурі 60°C протягом 6 годин, охолоджують при кімнатній температурі, розчиняють водою (30мл) і екстрагують за допомогою етилацетату (3x200мл). Органічний шар промивають водним розчином 1N NaOH (2x75мл), висушують над безводним Na_2SO_4 , фільтрують і випаровують у вакуумі з утворенням диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату (0,89г, 80%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 7,82 (t, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,41 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,30 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 4,28 (qt, 4H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,81 (s, 3H), 1,26 (t, 6H, $J=7,0\text{Гц}$).

Приготування 3-[1-бис(етоксікарбоніл)етоксі]аніліну

Диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонат (0,75г, 2,40ммоль) розчиняють у суміші толуолу та етанолу (1:1, 100мл) в атмосфері азоту за допомогою шейкеру, містячого Pd/C (0,15г) та безводний Na_2SO_4 (5,0г). Отриману в результаті суміш обробляють воднем (при тиску 30фунтів/кв. дюйм) доки не зникне диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонат (2 години). Суміш фільтрують через целіт, покритий безводним Na_2SO_4 , після чого целітову прокладку промивають EtOAc. Далі, фільтрат концентрують та висушують у вакуумі з утворенням необхідної кількості 3-[1-бис(етоксікарбоніл)етоксі]аніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,98 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,37-6,28 (m, 3H), 4,26 (qt, 4H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,65 (br s, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,24 (t, 6H, $J=7,0\text{Гц}$).

7.2.44 Приготування 4-(4-амінофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурану



Приготування 4-(4-нітрофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурана

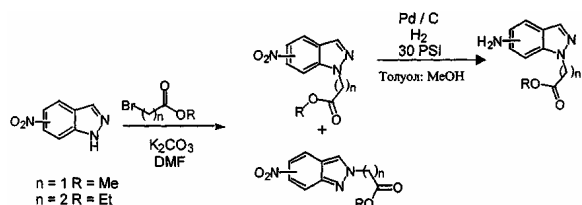
Суміш 3-нітрофенолу (1,0г, 7,19ммоль), метил 5-(хлорметил)-2-фурану (1,38г, 7,90ммоль) та безводного K_2CO_3 (1,19г, 8,60ммоль) в ацетоні (30мл) нагрівали у колбі із зворотним холодильником протягом 8 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, охолоджують та розчиняють водою. Утворену при цьому тверду фракцію фільтрують, промивають водою та залишають сушитися протягом ночі з метою отримання 1,81г (90%) необхідного продукту. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,86 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 7,80 (t, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,45 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,27 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 7,17 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 6,58 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 5,13 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Приготування 4-(4-амінофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурана

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 4-(4-нітрофеноксіметил)-2-

метоксікарбоніл-фуран відновлюють з утворенням 4-(4-амінофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурану. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,15 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,05 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,50 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 6,37-6,27 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

7.2.45 Приготування 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну



Приготування 1-(метоксікарбоніл)метил-6-нітроіндазоліну

До розчину 6-нітроіндазоліну (2,0г, 12,25ммоль) в безводнім ДМФ додають K_2CO_3 (1,84г, 13,31ммоль) та метил-2-бромацетат (2,04г, 13,33ммоль). Отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, швидко охолоджують водою і отриману тверду фракцію збирають за допомогою фільтрації, промивають у надлишку води і сушать на відкритому повітрі. Зібрану тверду фракцію жовтого кольору очищають за допомогою силікагельної колонної хроматографії використовуючи градієнтну суміш розчинників з утворенням двох продуктів. Необхідний продукт (1,12г, 41%) з високим значенням R_f на ТСХ отримують за допомогою суміші 30% EtOAc та гексанів.

Аналогічно відновленню диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(метоксікарбоніл)метил-6-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,73 (d, 1H, $J=1,1\text{Гц}$), 7,35 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,49 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,8\text{Гц}$), 6,39 (s, 1H), 5,34 (br s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Приготування 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітроіндазоліну

Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбоніл)метил-6-нітроіндазоліну, 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітроіндазолін отримують в результаті реакції алкілювання 5-нітроіндазоліну з метил-2-бромацетатом в присутності K_2CO_3 . Необхідний продукт (1,34г, 46%) з високим значенням R_f на TLC в 30%-ном EtOAc: гексані збирають за допомогою очищення використовуючи силікагельну колонну хроматографію. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,75 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 8,30 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 8,26 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 5,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Приготування 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,15 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,95 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,88 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 5,09 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Приготування 1-нітроіндазоліна

Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбоніл)метил-6-нітроіндазоліну, 1-(етоксікарбоніл)етил-6-нітроіндазолін отримують в результаті реакції алкілювання 6-нітроіндазоліну з етил 3-бромпропіонатом в присутності K_2CO_3 . Необхідний продукт (58%) з високим значенням R_f на TLC в 30%-ном розчині EtOAc: гексан збирають за допомогою очищення використовуючи колонну хроматографію над силікагелем. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$), 7,82 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,74 (t, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 4,09 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,03 (t, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 1,18 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$).

Приготування 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліна

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(2-етоксікарбонілетил)-6-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,60 (app s, 1H), 6,55 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 4,51 (t, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 4,11 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,52 (br s, 2H), 2,91 (t, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,18 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$).

Приготування 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазоліну

Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітроіндазоліну, 1-(етоксікарбоніл)етил-5-нітроіндазолін отримують в результаті реакції алкілювання 5-нітроіндазоліну та етил-3-бромпропіонату в присутності K_2CO_3 . Необхідний продукт (43%) з високим значенням R_f на TLC в 30%-ному розчині EtOAc: гексан збирають за допомогою очищення використовуючи колонну хроматографію над силікагелем. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 8,27 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 8,20 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,59 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,70 (t, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 4,07 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,01 (t, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 1,16 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$).

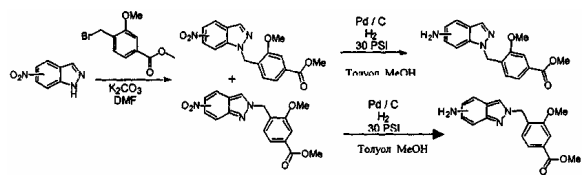
Приготування 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліна

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,91 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,87 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 4,59 (t, 2H, $J=6,4\text{Гц}$), 4,08 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 3,02 (br s, 2H), 2,92 (t, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,16 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$).

Приготування 5-аміно-2-метиліндазоліна

Аналогічно приготуванню диетил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, комерційно доступний 2-метил-5-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 5-аміно-2-метиліндазоліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,81 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 6,75 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 4,13 (s, 3H), 3,85 (br s, 2H).

7.2.46 Приготування метил 3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоата



Аналогічно приготуванню 1-(метоксикарбоніл)метил-6-нітро-індазоліну, метил-3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоат отримують в результаті алкілювання 6-нітроіндазоліну з метил-(4-бромметил)-3-метоксibenзоатом в присутності K_2CO_3 . Необхідний продукт (48%) з високим значенням R_f на TLC в 30%-ном розчині EtOAc: гексан збирають за допомогою очищення використовуючи колонну хроматографію над силікагелем. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,50 (d, 1H, $J=1,7$ Гц), 8,14 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, $J=1,8$ та 8,8Гц), 7,82 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,56 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,07 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 5,70 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). Низьке значення R_f метил 3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-2-іл)метил]бензоат: 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,68 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, $J=1,8$ та 9,0Гц), 7,72 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,61 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 5,69 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

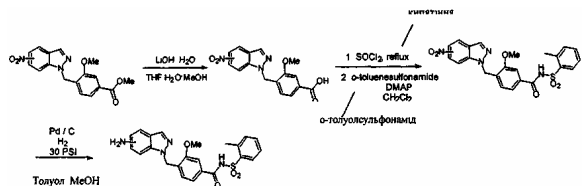
Приготування метил-4-[(6-аміноіндазол-1-іл)метил]бензоата

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофенокси)малонату, метил-3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоат відновлюють з метою утворення метил 4-[(6-аміноіндазол-1-іл)метил]бензоату. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,88 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,50 (d, 1H, $J=1,7$ Гц), 6,67 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,56 (dd, 1H, $J=1,7$ та 8,8Гц), 6,45 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 5,50 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (br s, 2H).

Приготування метил 4-[(6-аміноіндазол-2-іл)метил]бензоату

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофенокси)малонату, метил 3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-2-іл)метил]бензоат відновлюють з метою утворення метил 4-[(6-аміноіндазол-2-іл)метил]бензоату. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,98 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,81 (app s, 1H), 6,58 (dd, 1H, $J=1,8$ та 8,8Гц), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

7.2.47 Приготування 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліну



Приготування 6-нітро-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліну

Складний зфірний гідроліз метил-3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоату в присутності $LiOH:H_2O$ приводить до утворення відповідної кислоти. Отриману таким образом кислоту (1,65г, 5,04ммоль) перетворюють у кислий хлорид в

результаті реакції с $SOCl_2$ (3,68мл, 50,45ммоль) при температурі дефлегмування протягом 5 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, охолоджують до кімнатної температури та концентрують у вакуумі. До концентрату кислого хлориду, розчиненому у безводнім CH_2Cl_2 (75мл), послідовно додають о-толуілбензолсульфонамід (0,95г, 5,54ммоль) та 4-(діметиламіно)-піридин (0,67г, 5,54ммоль) при кімнатній температурі, після чого перемішують протягом 12 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, концентрують, розчиняють у EtOAc (700мл) та послідовно обробляють розчином 2N HCl (2x100мл), водою (150мл) та сольовим розчином (100мл). Типова обробка та очищення за допомогою силікагельної колонної хроматографії дозволяють отримати кінцевий продукт (1,57г, 64%). 1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 8,75 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,46-7,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 5,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Приготування 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліна

Аналогічно приготуванню диетил-2-метил-2-(3-нітрофенокси)малонату, 6-нітро-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазолін відновлюють з утворенням 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліну. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,96 (dd, 1H, $J=1,2$ та 8,2Гц), 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,51-6,47 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Приготування метил 3-метоксі-4-[(5-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоату

Аналогічно приготуванню метил-3-метоксі-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоату, метил-3-метоксі-4-[(5-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоат отримують в результаті реакції алкілювання 5-нітроіндазоліну та метил-(4-бромметил)-3-метоксibenзоату в присутності K_2CO_3 . Необхідний продукт (47%) з високим значенням R_f на ТСХ в 30%-ному розчині EtOAc:гексан отримують при очищенні за допомогою силікагельної колонної хроматографії. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,73 (d, 1H, $J=1,8$ Гц), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J=1,8$ та 8,2Гц), 7,49 (d, 1H, $J=9,4$ Гц), 6,98 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 5,66 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). Низьке значення R_f метил-3-метоксі-4-[(5-нітроіндазол-2-іл)метил]бензоат.

Приготування 5-нітро-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліна

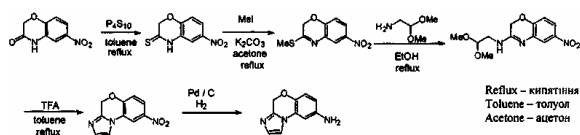
Аналогічно приготуванню 6-нітро-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліну, 5-нітро-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазолін готують із метил-3-метоксі-4-[(5-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоата. 1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 8,81 (d, 1H, $J=2,3$ Гц), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, $J=1,8$ та 8,8Гц), 7,87 (dd, 2H, $J=3,6$ та 8,8Гц), 7,48 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,39 (dd, 1H, $J=1,2$ та 8,2Гц), 7,33-7,15 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 5,65 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Приготування 5-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбокси)бензил]індазоліну

Аналогічно приготуванню 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну, 5-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін отримують в результаті відновлення 5-нітро-1-[2-метоксі-4-(о-толуилсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: 57,87 (dd, 1H, J=1,2 та 7,7Гц), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 6,78 (d, 1H, J=1,8Гц), 6,75 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,44 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

7.2.48 Приготування 8-аміно-4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазину



7.3 Синтез 2,4-піримідиндіамінів

Велика кількість 2,4-піримідиндіамінів згідно з наданим винаходом була синтезована із вищенаведених початкових матеріалів та проміжних сполук, а також інших реагентів. Умови, що підходять для синтезу сполук N2,N4-біс-заміщеного-2,4-піримідиндіаміна (умови "загальної SNAr" - ароматичної нуклеофільної реакції заміщення), описані на прикладах N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R926069) та N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R921218). Умови, що підходять для синтезу асиметричних N2,N4-двозаміщених - 2,4-піримідиндіамінов, також описані на прикладі N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R26210).

7.3.1 N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926069)

До розчину 2,4-діхлорпіримідину (0,015г, 0,1ммоль) у EtOH (1мл) додають 4-етоксіанілін (0,034г, 0,025ммоль) та підігрівають у герметично зачиненій трубці при температурі 70-80°C протягом 24 годин. Після охолодження продукти реакції розчиняють водою (10мл), підкислюють розчином 2N HCl, і отриману в результаті тверду фракцію фільтрують, промивають водою і висушують з утворенням N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R926069). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,63 (d, 1H), 7,45 (d, 2H, J=9Гц), 7,32 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,95 (d, 2H, J=6,9Гц), 6,87 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,23 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,04 (m, 4H), 1,38 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 25,91 хвилин; чистота: 99,5%; MC (маса/заряд): 351 (MH⁺).

7.3.2 N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R921218)

Суміш 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (0,0167г, 0,1ммоль) та 3-амінофенолу (0,033г, 0,3ммоль) у MeOH:H₂O (1,8:0,2мл за об'ємом) струшують у герметично зачиненій трубці при температурі 100°C протягом 24 годин (або при температурі 80°C протягом 3 днів), охолоджують до кімнатної температури, розчиняють водою (15мл) і підкислюють розчином 2N HCl (pH>2). Після насичення хлоридом натрію суміш екстрагують за

допомогою етилацетата (3x20мл) та висушують над безводним сульфатом натрію, та видоляють розчинник. Утворений залишок фільтрують через силікагельну прокладку (щільність клітинок - 200-400меш), використовуючи CH₂Cl₂ -> >10%-ний розчин MeOH у CH₂Cl₂ з утворенням необхідного N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R921218). При достатньо великому масштабі реакції, тверду фракцію отриманого продукту можна відділити за допомогою фільтрації. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,73 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,12-6,90 (m, 6H), 6,64 (dd, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 6,53 (dd, 1H, J=1,2 та 5,7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 16,12 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 313 (MH⁺).

7.3.3 N2,N4-біс(4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926017)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-метоксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,67 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,43 (d, 2H, J=9,3Гц), 7,67 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,87 (d, 2H, J=9,6Гц), 6,83 (d, 2H, J=8,7Гц), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 22,53 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 341 (MH⁺).

7.3.4 N2,N4-біс(3-фтор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926018)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фтор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-фтор-4-трифторметиланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H, J=3Гц), 7,77 (m, 3H), 7,61 (dt, 1H, J=4,2 та 3Гц), 7,20 (t, 1H, 8,7Гц), 7,12 (t, 1H, J=9,3Гц), 6,95 (s, 1H), 6,82 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -17505 (s, 3F), -17517 (s, 3F), -17525 (s, F), -17537 (s, F), -46835 (s, 1F); PX/MC: тривалість утримання: 32,39 хвилин; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 453 (MH⁺).

7.3.5 N2,N4-біс(3,4-тетрафторетилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926037)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-тетрафторетилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,4-тетрафторетилendioксаніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,71 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,70 (1H, d, J=2,4Гц), 7,18 (dd, 2H, J=2,4 та 6Гц), 7,07 (d, 2H, J=1,8Гц), 7,00 (1H, bs), 6,81 (d, 1H, J=2,7Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -26029 (sept, 8F), -46791 (s, C5-F); PX/MC: тривалість утримання: 38,20 хвилин; чистота: 85%; MC (маса/заряд): 541 (MH⁺).

7.3.6 N2,N4-біс(3-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926038)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-трифторметоксіаніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,03 (bd, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,48 (bd, 1H), 7,39 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,01

(m, 2H), 6,88 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -16447 (s, 3F), -16459 (s, 3F), -46738 (s, 1F); PX/MC: тривалість утримання: 33,77 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 449 (MH^+).

7.3.7 N2,N4-біс(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926039)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-хлор-3-трифторметиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,05 (bs, 1H), 7,89 (bd, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J=2,4$ та 9Гц), 7,65 (dd, 1H, $J=2,4$ та 8,7Гц), 7,49 (d, $J=8,1$ Гц), 7,40 (d, 1H, $J=6,2$ Гц), 7,03 (s, 1H), 6,91 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ -17864 (s, 3F), -17894 (s, 3F), -46550 (s, 1F); PX/MC: тривалість утримання: 38,81 хвилин; чистота: 75%; MC (маса/заряд): 485 (MH^+).

7.3.8 N2,N4-біс(3-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926064)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-етоксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,96 (1H, d, $J=4,8$ Гц), 7,22 (m, 6H), 7,07 (t, 1H, $J=1,8$ Гц), 6,95 (dt, 1H, $J=1,2$ та 7,2Гц), 6,77 (m, 2H), 3,88 (q, 4H, $J=6,3$ Гц), 1,33 (two t, 6H, $J=6,3$ Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 46175; PX/MC: тривалість утримання: 26,86 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 369 (MH^+).

7.3.9 N2,N4-біс(3-гідроксі-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926339)

Аналогічно приготуванню to N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксі-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метоксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,82 (d, 1H $J=4$ Гц), 7,18 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,83 (m, 2H) 3,93 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 16,63 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 373 (MH^+).

7.3.10 N2,N4-біс(4-етоксикарбоніламіно-3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926340)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксикарбоніламіно-3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-етоксикарбоніламіно-3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H $J=4$ Гц), 7,67 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, $J=8$ Гц, $J=4,1$ Гц), 7,13 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,2 (m, 4H), 1,32 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 20,92 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 487 (MH^+).

7.3.11 N2,N4-біс(-3-гідроксі-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926341)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(-3-гідроксі-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метиланіліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,683 (d, 1H $J=4$ Гц), 7,11 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 2,19 (m, 6H);

PX/MC: тривалість утримання: 20,69 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 341 (MH^+).

7.3.12 N2,N4-біс[4-(2-метоксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926342)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(2-метоксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-(2-метоксіетиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,89 (d, 1H $J=4$ Гц), 7,54 (dd, 2H, $J=6,8$ та 2,7Гц), 7,38 (dd, 2H, $J=6,8$ та 2,7Гц), 6,87 (dd, 2H, $J=6,8$ та 2,7Гц), 6,82 (dd, 2H, $J=6,8$ та 2,7Гц) 4,6 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 3,35 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 21,76 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 429 (MH^+).

7.3.13 N2,N4-біс(дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909237)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,99 (d, 1H $J=4$ Гц), 7,22 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 3,22 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 23,80 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 438 (MH^+).

7.3.14 N2,N4-біс(3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926065)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-метоксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 7,24 (m, 6H), 7,06 (t, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,00 (dt, 1H, $J=1,2$ Гц), 6,79 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ - 46112; PX/MC: тривалість утримання: 23,46 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 341 (MH^+).

7.3.15 N2,N4-біс[4-(N,N-діметиламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926086)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N,N-діметиламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-N,N-діметиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,43 (d, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,34 (d, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,25 (s, 1H), 6,73 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,90 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 47770; PX/MC: тривалість утримання: 12,48 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 367 (MH^+).

7.3.16 N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926109)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,23 (d, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,15 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,00 (dd, 1H, $J=3$ та 8,1Гц), 6,98 (dd, 1H, $J=3$ та 8Гц), 6,83 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,81 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,7(s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 4,24(m, 4H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ - 47445; PX/MC:

тривалість утримання: 21,81 хвилин; чистота: 96%;
МС (маса/заряд): 397 (МН⁺).

7.3.17 N2,N4-біс(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926110)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,4-диметоксіаніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,90 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,13 (d, 2H, J=4,8Гц), 7,08 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,94 (d, 2H, J=10,5Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,70 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -47433; РХ/МС: тривалість утримання: 19,64 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 401 (МН⁺).

7.3.18 N2,N4-біс[4-(N-морфолін)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926114)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-N-морфолініл]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-N-морфолініланіліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H, частково заміщений), 7,76 (bs, 1H, частково заміщений), 7,53 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,39 (d, 2H, J=9Гц), 6,93 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,86 (bd, 2H), 3,84 (m, 8H), 3,11 (m, 8H); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ -47697; РХ/МС: тривалість утримання: 18,15 хвилин; чистота: 99,55%; МС (маса/заряд): 451 (МН⁺).

7.3.19 N2,N4-біс(4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926206)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-хлораніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,80 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,45 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,33 (d, 2H, J=9Гц), 7,20 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,14 (d, 2H, J=9,6Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 28,84 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 349 (МН⁺).

7.3.20 N2,N4-біс(3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926209)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлораніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,08 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,70 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,57 (t, 1H, J=1,2Гц), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,28 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J=1,8Гц); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -43631; РХ/МС: тривалість утримання: 28,99 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 349 (МН⁺).

7.3.21 N2,N4-біс(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926222)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-трет-бутиланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,77 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,47 (d, 2H, J=9Гц), 7,38 (m, 4H), 7,30 (d, 2H, J=8,7Гц), 1,34 (s, 9H), 1,32

(s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 34,09 хвилин; чистота: 93%; МС: 393 (МН⁺).

7.3.22 N2,N4-біс(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926223)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-фтораніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,81 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,0 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 28,98 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 385 (МН⁺).

7.3.23 N2,N4-біс(4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926224)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-фтораніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,79 (d, 2H, J=5,4Гц), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,90 (m, 4H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -32425 (s, 1F), -32940 (s, 1F), -45525 (s, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 23,53 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 317 (МН⁺).

7.3.24 N2,N4-біс(4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926225)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-метиланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,73 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,43 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,36 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,14 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,10 (d, 2H, J=8,1Гц), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,81 хвилин; чистота: 99,65%; МС (маса/заряд): 309 (МН⁺).

7.3.25 N2,N4-біс[(4-метоксікарбонілметіленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926240)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метоксікарбонілметіленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,8 (bs, 1H), 7,50 (d, 2H, J=9,3Гц), 7,32 (d, 2H, J=8,41Гц), 6,88 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -47570; РХ/МС: тривалість утримання: 21,17 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 457 (МН⁺).

7.3.26 (±)-N2,N4-біс[4-метоксікарбоніл(α-метил)метіленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926254)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2,N4-біс[4-метоксікарбоніл(α-метил)метіленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (±)-етил 2-(4-амінофеноксі)пропіонату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (bs, 1H), 7,48 (dd, 2H, J=2,4 та 6,9Гц), 7,40 (dd, 2H, J=1,8 та 6,9Гц), 6,85 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,75 (hex, 2H, J=6,3Гц), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,62 (t, 6H, J=7,5Гц); РХ/МС: тривалість

утримання: 23,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 485 (МН⁺).

7.3.27 N2,N4-біс[(3-метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926255)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(3-метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та етил 3-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,71 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,44 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, J=1,2 та 7,8Гц), 6,86 (d, 1H, J=3Гц), 6,53 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,79 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,72 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 457 (МН⁺).

7.3.28 N2,N4-біс(3-ацетилноксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926387)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(3-ацетоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-ацетоксіаніліну. В альтернативному випадку N2,N4-біс[(3-ацетоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін може бути отриманий за допомогою ацетилювання N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну ацетилхлоридом в присутності суміші піридину та CH₂Cl₂. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,00 (bs, 1H), 7,51-7,25 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,14min; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 397 (МН⁺).

7.3.29 N2,N4-біс(3-бензилоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926394)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-бензилоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-бензилоксіаніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,98 (bs, 1H), 7,42-6,99 (m, 16H), 6,75 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,71 (m, 1H), 6,60 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 6,32 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,94 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,56 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 493 (МН⁺).

7.3.30 N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926398)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-фенілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-феніланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 58,35 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45-7,00 (m, 18H); РХ/МС: тривалість утримання: 30,29 хвилин; чистота: 68%; МС (маса/заряд): 433 (МН⁺).

7.3.31 (R926404) N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-амінобіфенілу та 2,4-діхлор-5-метилпіримідину. РХ/МС: тривалість утримання: 30,47 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 429 (МН⁺).

7.3.32 N2,N4-біс[(4-метоксі-3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926399)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метоксі-3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-метоксі-3-феніланіліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,83 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,57 (bd, 1H, J=8,7Гц), 7,48 (d, 1H, J=2,7Гц), 7,47-7,22 (m, 12H), 6,85 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,78 (d, 1H, 9,3Гц), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 29,97 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 493 (МН⁺).

7.3.33 N2,N4-біс[(2-метоксі-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926400)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метоксі-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-метоксі-5-феніланіліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,03 (d, 1H, J=6,6Гц), 7,76 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,28-7,10 (m, 13H), 7,07 (d, 1H, J=9Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,1Гц), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,58 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): МН⁺).

7.3.34 N2,N4-біс[(2-метоксі-5-метил-4-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926401)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метоксі-5-метил-4-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-метоксі-5-метил-4-феніланіліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,00 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43-7,24 (m, 9H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,98 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 521 (МН⁺).

7.3.35 N2,N4-біс[(2-метил-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926402)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метил-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-метил-5-феніланіліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,84 (bd, 1H), 7,51-7,20 (m, 16H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,57 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 461 (МН⁺).

7.3.36 N2,N4-біс[(3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926403)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-феніланіліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,02 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,82 (t, 1H, J=1,5Гц), 7,67 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,58 (dd, 1H, J=1,2 та 7,2Гц), 7,42-7,24 (m, 15H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,06 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 433 (МН⁺).

7.3.37 N2,N4-біс(4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926405)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-ацетоксіаніліну. Після завершення реакції було помічено, що ацетоксі-група гидрується, що приводить до утворення N2,N4-біс(4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну замість відповідної сполуки ацетату. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,74 (d, 1H, J=5,6Гц), 7,43 (dd, 2H, J=2,1 та 6,6Гц), 7,28 (dd, 2H, J=2,4 та 6,3Гц), 6,74 (dd, 2H, J=2,4 та 6,3Гц), 6,66 (dd, 2H, J=2,4 та 7,2Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -48116 (d, 1F); PX/MC: тривалість утримання: 16,15min; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 313 (MH^+).

7.3.38 N2,N4-біс(4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926469)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-гідроксі-3-метиланіліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,64 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,11 (t, 2H, J=9Гц), 6,70-6,45 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -46278; PX/MC: тривалість утримання: 15,53; чистота: 84%; MC (маса/заряд): 341 (MH^+).

7.3.39 N2,N4-біс(4-(трет-бутоксікарбонілметиленоксі)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926574)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-(трет-бутоксікарбонілметиленоксі)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та трет-бутил-4-амінофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,86 (m, 4H), 4,52 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 28,48 хвилин; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 541 (MH^+).

7.3.40 N2,N4-біс(індол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926582)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(індол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміноіндолу. PX/MC: тривалість утримання: 20,26 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 359 (MH^+).

7.3.41 N2,N4-біс(4-ціанметилфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926319)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміна, N2,N4-біс(4-ціанметилфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілгаримідину та 4-ціанметиланіліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,72 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,21 (d, 2H, J=8,4Гц), 4,3 (q, 2H, J=7,0Гц), 3,97 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,32 (3H, J=7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 30,83 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 413 (MH^+).

7.3.42 N2,N4-біс(3-індазол-6-іл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926320)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(6-індазолил)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-

етоксікарбонілпіримідину та 6-аміноіндазолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=8,8), 7,54 (m, 4H), 7,36 (d, 2H, J=9,5Гц), 4,3 (q, 2H, J=7,0Гц), 1,34 (3H, J=7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 27,59 хвилин; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 415 (MH^+).

7.3.43 N2,N4-біс(3-індазол-7-іл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926321)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(7-індазолил)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 7-аміноіндазолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,70 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,37 (m, 6H), 4,3 (q, 2H, J=7,0Гц), 1,33 (3H, J=7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 23,61 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 415 (MH^+).

7.3.44 N2,N4-біс[6-(1,4-бензоксазин-3-онил)]-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926325)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[6-(1,4-бензоксазин-3-онил)]-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазин-3-он. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,66 (s, 1H), 7,21 (dd, 2H, J=8,8 та J=2,2Гц), 6,89 (d, 2H, J=8,4Гц), 4,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,3 (q, 2H, J=7,0Гц), 1,33 (3H, J=7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 23,08 хвилин; чистота: 88%; MC (маса/заряд): 477 (MH^+).

7.3.45 N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926331)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбоніламінофеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 4-етоксікарбонілметиленаміноаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,28 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,05 (d, 2H, J=8,4Гц), 6,82 (d, 2H, J=8,4Гц), 4,5 (m, 4H), 4,23 (m, 6H), 1,53 (m, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 18,08 хвилин; чистота: 85%; MC (маса/заряд): 537 (MH^+).

7.3.46 N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-6-метоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926058)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-6-метоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-6-метоксікарбонілпіримідину та 4-етоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (bs, 1H), 7,35 (bd, 4H), 6,85 (bs, 1H), 6,75 (bd, 4H), 3,97 (q, 4H, J=4,8Гц), 3,92 (s, 3H), 1,36 (t, 6H, J=6,3Гц); PX/MC: тривалість утримання: 27,47 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 409 (MH^+).

7.3.47 N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926068)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-метилпіримідину та 4-етоксіаніліну. ^1H ЯМР

(CD₃OD): δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,21 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,90 (dd, 4H, J=8,7Гц), 4,04 (q, 4H, J=6,6Гц), 2,17 (m, 6H); PX/МС: тривалість утримання: 26,51 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 365 (МН⁺).

7.3.48 N2,N4-біс(4-етоксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіамін (R926072)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4,6-трихлорпіримідину та 4-етоксіаніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,42 (d, 2H, J=9Гц), 7,18 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,89 (d, 2H, J=6,3Гц), 6,84 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,58 (bs, 1H), 4,02 (m, 4H), 1,43 (m, 6H); PX/МС: тривалість утримання: 83,21 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 385 (МН⁺).

7.3.49 N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926242)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-метилпіримідину та 3,4-етиленоксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,75 (bs, 1H), 7,06 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,96 (d, 1H, J=2,1Гц), 6,94 (d, 1H, J=2,1Гц), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J=9Гц), 4,23 (s, 4H), 4,19 (s, 4H), 2,09 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 22,01 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 393 (МН⁺).

7.3.50 N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926243)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3,4-етиленоксіаніліну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,95 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,84 (bd, 2H), 7,24 (bd, 2H), 6,79 (bd, 2H), 6,40 (bd, 2H), 4,24 (s, 8H); PX/МС: тривалість утримання: 21,68 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺).

7.3.51 N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926248)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-метилпіримідину та 3-гідроксіаніліну. PX/МС: тривалість утримання: 16,76 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 309 (МН⁺).

7.3.52 N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926249)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-гідроксіаніліну. PX/МС: тривалість утримання: 16,21 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 295 (МН⁺).

7.3.53 N2,N4-біс[(4-метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926256)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-

2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та метил 4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,7 (bs, 1H), 10,28 (bs, 1H), 7,84 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,48 (bd, 2H), 7,35 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,95 (d, 2H, J=9Гц), 6,90 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,35 (d, 1H, J=6,9Гц), 4,81 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 21,27 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺).

7.3.54 (±)-N2,N4-біс[4-метоксікарбоніл(альфа-метил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926257)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2,N4-біс[4-метоксікарбоніл(альфа-метил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та (±)-метил 2-(4-амінофеноксі)пропіонату. PX/МС: тривалість утримання: 24,09 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 467 (МН⁺).

7.3.55 N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926258)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-метилпіримідину та метил-4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,21 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H, J=2,7 та 8,7Гц), 7,28 (dd, 2H, J=8,1Гц), 6,94 (d, 2H, J=8,47Гц), 6,85 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,82 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 21,76 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 453 (МН⁺).

7.3.56 (±)-N2,N4-біс[4-етоксікарбоніл(альфа-метил)метиленоксіфеніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926259)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2,N4-біс[4-етоксікарбоніл(альфа-метил)метиленоксіфеніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-метилпіримідину та (±)-етил 2-(4-амінофеноксі)пропіонату. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,9 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H, J=3,6 та 8,7Гц), 7,32 (d, 2H, J=7,5Гц), 6,86 (d, 2H, J=9Гц), 6,78 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,95 (q, 1H, J=7,2Гц), 4,90 (q, 1H, J=7,2Гц), 4,12 (2q, 4H, J=5,7Гц), 2,10 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J=6,3Гц), 1,47 (d, 3H, J=6,3Гц), 1,16 (2t, 6H, J=5,7Гц); PX/МС: тривалість утримання: 27,41 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 509 (МН⁺).

7.3.57 N2,N4-біс[2-(4-гідроксіфеніл)етил]-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926397)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(4-гідроксіфеніл)етил]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-метилпіримідину та 2-(4-гідроксіфеніл)етиламіну. PX/МС: тривалість утримання: 19,94 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 365 (МН⁺).

7.3.58 N2,N4-біс(3,4-диметоксіфеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940089)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(3,4-диметоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та 3,4-диметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 28,30 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 428 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 10,30 (1H, s), 9,14 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,08 (3H, m), 7,00 (1H, d, J=8,4Гц), 6,84 (1H, d, J=8,4Гц), 6,76 (1H, d, J=8,4Гц), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,60 (3H, s).

7.3.59 N2,N4-біс-(4-етоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940090)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(4-етоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та 4-етоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 35,91 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 396 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 10,25 (1H, s), 9,11 (1H, s), 7,44 (2H, d, J=8,6Гц), 7,37 (2H, d, J=9Гц), 6,88 (2H, d, J=8,6Гц), 6,80 (2H, d, J=8,6Гц), 4,06 (2H, q, J=7,2Гц), 4,02 (2H, q, J=7,2Гц), 1,45 (3H, t, J=7,2Гц), 1,42 (3H, t, J=7,2Гц).

7.3.60 N2,N4-біс-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940095)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 30,78 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 424 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 10,21 (1H, s), 9,10 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,11-6,71 (6H, m), 4,29 (4H, s), 4,25 (4H, s).

7.3.61 N2,N4-біс-[(4-етоксикарбонілметиленоксі)феніл]-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940096)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-[(4-етоксикарбонілметиленоксі)феніл]-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та етил-4-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 32,48 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 512 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 10,22 (1H, s), 9,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=8,7Гц), 7,38 (2H, d, J=8,7Гц), 6,93 (2H, d, J=8,7Гц), 6,83 (2H, d, J=8,7Гц), 4,67 (2H, s), 4,63 (2H, s), 4,29 (2H, q, J=7,2Гц), 4,28 (2H, q, J=7,2Гц), 1,31 (3H, t, J=7,2Гц), 1,30 (3H, t, J=7,2Гц).

7.3.62 N2,N4-біс-(2,2-діфтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940100)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(2,2-діфтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-нітропіримідину та 2,2-діфтор-5-аміно-1,3-бензодіоксолу. РХ/МС: тривалість утримання: 38,15 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 467 (М⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 10,76 (1H, s), 10,49 (1H, s), 9,20 (1H, s), 7,74 (2H, s), 7,56 (1H, d, J=11,4Гц), 7,33 (2H, m), 7,20 (1H, m).

7.3.63 N2,N4-біс-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940215)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,26 хвилин; чистота: 88%; МС (маса/заряд): 450 (М⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,96 (1H, s), 9,59 (1H, s), 9,47 (ш, s), 9,37 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=3,6Гц), 7,79 (2H, s), 7,74 (2H, s).

7.3.64 N2,N4-біс-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940216)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,55 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 410 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,23 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=3,6Гц), 7,59 (2H, t, J=3,1Гц), 7,50 (1H, d, J=2,3Гц), 7,34 (1H, d, J=2,3Гц), 2,27 (3H, s), 2,18 (3H, s).

7.3.65 N2,N4-біс-(2,3-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940217)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(2,3-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2,3-діметил-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,07 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 369 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,21 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=3,6Гц), 6,94 (1H, d, J=8,5Гц), 6,85 (1H, d, J=8,5Гц), 6,70 (1H, d, J=8,5Гц), 6,58 (1H, d, J=8,5Гц), 2,12 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,94 (3H, s).

7.3.66 N2,N4-біс-(4-ацетамідофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940222)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(4-ацетамідфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-ацетаміданіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,82 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 395 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,33 (1H, s), 10,14 (1H, s), 10,07 (2H, s), 8,39 (1H, d, J=5,1Гц), 7,64 (8H, m), 2,15 (3H, s), 2,13 (3H, s).

7.3.67 N2,N4-біс(3-ізопропілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940297

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(3-ізопропілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-ізопропіланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 29,58 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 365 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,5 (1H, s), 10,34 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=5,1Гц), 7,62 (1H, d, J=8,1Гц), 7,53 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=8,1Гц), 7,37 (2H, m), 7,29 (1H, t, J=8,1Гц), 7,19 (1H, d, J=7,8Гц), 7,08 (1H, d, J=7,8Гц), 2,88 (2H, m), 1,25 (6H, d, J=7,2Гц), 1,201 (6H, d, J=7,2Гц).

7.3.68 N2,N4-біс(3,4,5-триметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926688)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4,5-триметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,4,5-триметоксифеніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,55 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 461 (МН⁺).

7.3.69 N2,N4-біс(2-метил-5-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін R925800

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метил-5-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 5-феніл-орто-толуїдину. РХ/МС: тривалість утримання: 19,54 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 422 (МН⁺).

7.3.70 N2,N4-біс(2-метоксі-5-метил-4-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925801)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксі-5-метил-4-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 5-метил-4-феніл-орто-анізидину. РХ/МС: тривалість утримання: 20,99 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 583 (МН⁺).

7.3.71 N2,N4-біс(індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926594)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 22,39 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 359 (МН⁺).

7.3.72 N2,N4-біс(2-метоксикарбоніл бензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926604)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксикарбоніл бензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофурану. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,3 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J=5,4Гц), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77-7,49 (m, 5H), 7,36 (bs, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

7.3.73 N2,N4-біс[4-метоксикарбонілметил феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926605)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(метоксикарбонілметил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та етил 4-амінофенілацетату. Також була помічена реакція перехресної естерифікації етилового ефіру з утворенням метилового ефіру. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,62 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J=4,5Гц), 7,53 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,43 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,30 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,20 (d, 2H, J=8,4Гц), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,63 (s, 2H).

7.3.74 N2,N4-біс(2-етоксикарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926616)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-

біс(2-етоксикарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-етоксикарбоніл-5-індоламіну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,83 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,49-7,22 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,29 (q, 4H, J=7,2Гц), 1,32 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,74 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 503 (МН⁺).

7.3.75 N2,N4-біс(кумарин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926617)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(кумарин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-амінокумарину. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,17 (d, 2H, J=3,6Гц), 7,97-7,74 (m, 5H), 7,40 (1H, d, J=8,7Гц), 7,30 (d, 1H, J=9Гц), 6,50 (d, 1H, J=10,2Гц), 6,40 (d, 1H, J=9,3Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,05 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 417 (МН⁺).

7.3.76 N2,N4-біс(4-Метоксиметил)кумарин-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926620)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(кумарин-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-4-метоксиметилкумарину. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,38 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J=3Гц), 8,28 (m, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,77-7,50 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); РХ/МС: МС (маса/заряд): 505 (МН⁺).

7.3.77 N2,N4-біс(3-(гідроксиметил)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925757)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-(гідроксиметил)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-амінобензилового спирту. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,90 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,50 (d, 1H, J=6,0), 7,47 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,22 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,10 (d, 1H, J=6,9), 6,97 (d, 1H, J=7,5Гц), 4,63 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 15,36 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 342 (МН⁺).

7.3.78 N2,N4-біс[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925767)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (1R,2S)-(-)-норфедріну. ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 7,49-7,42 (m, 4H), 7,38-7,19 (m, 6H), 6,09 (d, 1H, J=9,0Гц), 5,73 (d, 1H, J=7,5Гц), 5,61 (d, 1H, J=9,3Гц), 5,04 (d, 1H, J=3,6Гц), 4,97 (d, 1H, J=2,7Гц), 4,74 (bs, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 1,09 (d, 1H, J=6,9Гц), 1,03 (d, 1H, J=6,6Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 21,56 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 397 (МН⁺).

7.3.79 N2,N4-біс(2-гідроксі-2-фенілетил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925768)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-

біс(2-гідроксі-2-фенілетил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-аміно-1-фенілетанолу. ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,15 (s, 1H), 7,46-7,22 (m, 10H), 5,01 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,78 (dd, 1H), 3,86-3,18 (m, 5H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,64 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 369 (МН $^+$).

7.3.80 N2,N4-біс(фурфурил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925769)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(фурфурил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та фурфуриламину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,72 (bs, 1H), 7,38 (dd, 2H, J=1,8 та 7,5Гц), 6,34-6,30 (m, 2H), 6,22 (dd, 2H, J=2,4 та 9,9Гц), 5,163 (bs, 2H), 4,63 (d, 2H, J=6,0), 4,54 (d, 2H, J=6,0); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -48621; РХ/МС: тривалість утримання: 97,27хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 289 (МН $^+$).

7.3.81 N2,N4-біс(піпероніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925770)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(піпероніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та піпероніламіна. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,60 (bs, 1H), 6,78-6,69 (m, 6H), 5,93 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,51 (d, 2H, J=5,7Гц), 4,43 (d, 2H, J=5,1Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -45257; РХ/МС: тривалість утримання: 22,06 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 397 (МН $^+$).

7.3.82 N2,N4-добензил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925772)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(бензил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та бензиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,69 (bs, 1H), 7,35-7,24 (m, 10H), 5,63 (bs, 1H), 5,27 (bs, 1H), 4,61 (d, 2H, J=6,0Гц), 4,55 (d, 2H, J=6,0Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -48580; РХ/МС: тривалість утримання: 23,73 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 309 (МН $^+$).

7.3.83 N2,N4-біс(3,4-метилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925776)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-метилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3,4-метилendioксаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,86 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (dd, 2H, J=2,1 та 8,1Гц), 6,80 (dd, 2H, J=1,8 та 8,1Гц), 6,73 (t, 2H, J=8,1Гц), 5,97 (s, 2H), 5,92 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47591; РХ/МС: тривалість утримання: 21,74 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 369 (МН $^+$).

7.3.84 N2,N4-біс[2-(4-гідроксіфеніл)етил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925791)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)етилі-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та тіраміну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,17 (bs, 1H), 8,22 (bs, 1H), 6,99 (d, 4H,

J=8,1Гц), 6,65 (d, 4H, J=8,1Гц), 3,48-3,43 (m, 4H), 2,72 (t, 4H, J=7,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,19 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 369 (МН $^+$).

7.3.85 N2,N4-біс(4-ціанфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945057)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-ціанфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-амінобензонітрилу та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,26 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,36 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,86 (d, J=3,6Гц, 1H), 9,9 (br, 1H, NH), 9,51 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -161,48; LC: 27,15 min.; 100%; МС (маса/заряд): 331,00 (МН $^+$).

7.3.86 N2,N4-біс(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926234)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-етиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,83 (bs, 1H), 7,77 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,48 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,31 (bs, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,11 (d, 2H, J=8,7Гц), 2,68-2,61 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 29,17 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 337(МН $^+$).

7.3.87 N2,N4-біс(3-хлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926675)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,83 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,59 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,53 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,40 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,20 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,89 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47862; РХ/МС: тривалість утримання: 17,89 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 382 (МН $^+$).

7.3.88 N2,N4-біс[3-хлор-4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926676)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-хлор-4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-(етоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (CH_2Cl_2): δ 7,93 (bs, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J=3,0 та 9,3Гц), 7,26 (dd, 1H, J=2,7 та 9,3Гц), 6,92-6,85 (m, 3H), 6,69 (d, 1H, J=2,4Гц), 4,71 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 6H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47274; РХ/МС: тривалість утримання: 27,51 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 553 (М $^+$).

7.3.89 N2,N4-біс(3-фтор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926681)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фтор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції

2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-фтор-4-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,83 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,22 (dq, 1H), 7,03 (dq, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -390060, -39165, -47835; РХ/МС: тривалість утримання: 15,27 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 349 (MH^+).

7.3.90 N2,N4-біс(3-ацетамідофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926682)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-ацетамідофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-амінацетаніліду. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,24 (bs, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,91 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,43 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 15,10 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 395 (MH^+).

7.3.91 N2,N4-біс(2-фтор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926683)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фтор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-фтор-4-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H, $J=2,4$ та $12,3\text{Гц}$), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,39 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,7\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 15,52 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 349 (MH^+).

7.3.92 N2,N4-біс(4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926701)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-ізопропоксаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (bs, 1H), 7,47 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,38 (d, 2H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,87 (d, 2H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,83 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 27,51 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 397 (MH^+).

7.3.93 N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925771)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,07 (bs, 1H), 7,16 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 7,10 (d, 1H, $J=2,7\text{Гц}$), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,90-6,75 (m, 3H), 4,28-4,21 (m, 8H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,61 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 458 (MH^+).

7.3.94 N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925778)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,99bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,94-6,92

(m, 2H), 6,80 (bs, 1H), 6,62 (s, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,43 (d, 1H, $J=7,8\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 18,48 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 374 (MH^+).

7.3.95 N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925779)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (d, 4H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,89 (d, 2H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,71 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 4,78 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H), 1,23-1,16 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,82 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 546 (MH^+).

7.3.96 N2,N4-біс[2-(4-гідроксіфеніл)етил]-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925792)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(4-гідроксіфеніл)етил]-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та тираміну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,83 (s, 1H), 6,96 (d, 4H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,63 (d, 4H, $J=8,1\text{Гц}$), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 4H); тривалість утримання: 20,10 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 430 (MH^+).

7.3.97 N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925798)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 2-амінобіфенілу. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,34 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 8,27 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 8,00 (s, 1H), 7,51-7,18 (m, 17H), 6,95 (s, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,87 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 495 (MH^+).

7.3.98 N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925799)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 5-феніл-орто-анізидину. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,26 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 12H), 7,17 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 7,11 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,05 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,51 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 554 (MH^+).

7.3.99 N2,N4-біс(4-метоксі-3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925802)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксі-3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 3-феніл-орто-анізидингідрохлориду з додатком триетиламіну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,26 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 12H), 7,18 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 7,12 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,05 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 36,77 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 554 (MH^+).

7.3.100 N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925803)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-діхлорпіримідину та 3-амінобіфенілу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,86 (bs, 1H), 9,20 (bs 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,48-7,23 (m, 1H), 7,17-7,04 (m, 2H); PX/MC: тривалість утримання: 19,52 хвилини; чистота: 80%; MC (маса/заряд): 494 (MH^+).

7.3.101 N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R925773)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,69 (bs, 1H), 9,28 (bs, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,16-6,89 (m, 4H), 6,79 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,65 (bs, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,16 (s, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 24,42 хвилини; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 404 (MH^+).

7.3.102 N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R925774)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,73 (bs, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,33 (bs, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,11 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 6,37 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,4\text{Гц}$); PX/MC: тривалість утримання: 19,71 хвилини; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 320 (MH^+).

7.3.103 N2,N4-біс[4-етоксікарбонілметиленоксі]феніл]-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R925775)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, 4H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,90 (4H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,82-6,75 (m, 2H), 4,60 (bs, 4H), 4,29-4,25 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 5H); PX/MC: тривалість утримання: 28,50 хвилини; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 493 (MH^+).

7.3.104 R935192: N2,N4-біс(1-метиліндазолін-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(1-метиліндазолін-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фторпіримідину та 1-метил-5-аміноіндазолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,65 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, $J=9,4\text{Гц}$), 7,69-7,54 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, $J=1,7$ та $9,4\text{Гц}$), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). PX/MC: тривалість утримання: 16,86 хвилини; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 389 (MH^+).

7.3.105 R935205: N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метиліндазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метиліндазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,59 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,58 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,48 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$), 7,32 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,17 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). PX/MC: тривалість утримання: 17,80 хвилини; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 505 (MH^+).

7.3.106 R935211: N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метиліндазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метиліндазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H). PX/MC: тривалість утримання: 17,06 хвилини; чистота: 96%; MC (маса/заряд): 505 (MH^+).

7.3.107 R935188: N2,N4-біс(індазолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(індазолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміноіндазоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,57 (d, 1H, $J=8,3\text{Гц}$), 7,54 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$), 7,29 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$); PX/MC: тривалість утримання: 15,17 хвилини; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 361 (MH^+).

7.3.108 R935189: N2,N4-біс(індазолін-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(індазолін-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміноіндазолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,52 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,34 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$); PX/MC: тривалість утримання: 14,33 хвилини; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 361 (MH^+).

7.3.109 N2,N4-біс(1-етоксікарбоніл-2-метилпропіл)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R925814)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(1-етоксікарбоніл-2-метилпропіл)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та валінетилового ефіру. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (s, 1H), 6,10 (d, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 5,67 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 4,66-4,62 (m, 1H),

4,50-4,46 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 6H), 1,00-0,94 (m, 12H); PX/MC: тривалість утримання: 30,41 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 392 (MH⁺).

7.3.110 N2,N4-біс(1-метоксикарбоніл-3-метилбутил)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R925815)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(1-метоксикарбоніл-3-метилбутил)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та лейцінметилового ефіру. ¹H ЯМР (CDCl₃): суміш ротамерів δ 8,15 (s, 1H), 6,10 та 5,49 (2d, 1H, J=8,1Гц), 5,53 (d, 1H, J=8,4Гц), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,78-1,60 (m, 6H), 0,97-0,89 (m, 12H); PX/MC: тривалість утримання: 30,33 хвилин; чистота: 91%; MC (маса/заряд): 392 (MH⁺).

7.3.111 N2,N4-біс(метоксикарбонілбензил)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R925819)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(метоксикарбонілбензил)-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та фенолглицинметилового ефіру. ¹H ЯМР (CDCl₃): суміш ротамерів δ 8,15 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 10H), 6,20 та 5,73 (2d, 1H, J=6,6Гц), 6,14 та 5,65 (2d, 1H, J=6,3Гц), 5,55 (d, 1H, J=6,3Гц), 5,39 (t, 1H, J=7,2Гц), 3,79 та 3,78 (2s, 3H), 3,67 та 3,65 (2s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 30,22 хвилин; чистота: 91%; MC (маса/заряд): 432 (MH⁺).

7.3.112 N2,N4-біс[4-(етоксикарбонілметил)феніл]-5-ціан-2,4-піримідиндіамін (R926662)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксикарбонілметил)феніл]-5-ціан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-ціанпіримідину та етил 4-амінофенілацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,29 (bs, 1H), 7,46 (2d, 4H, J=7,8Гц), 7,28 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,19 (d, 2H, J=8,1Гц), 4,16 (2q, 4H, J=6,3Гц), 3,64 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,30-1,23 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 29,29 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 461 (MH⁺).

7.3.113 R935000: N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-феніл-2-анізидину та 2,4-діхлор-5-метилпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,76 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,02-6,85 (m, 8H), 6,86-6,80 (m, 4H), 6,72 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 31,53 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 489 (MH⁺).

7.3.114 R935001: N2,N4-біс[(2-метил-5-феніл)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метил-5-феніл)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-феніл-2-толуїдина та 2,4-діхлор-5-метилпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J=3,6Гц), 7,26-7,17 (m, 6H), 7,09-

6,98 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21(s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 32,44 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 457 (MH⁺).

7.3.115 R935002: N2,N4-біс[(4-метоксі-3-феніл)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метоксі-3-феніл)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-феніл-4-анізидин гідрохлориду та 2,4-діхлор-5-метилпіримідину з додатком діізопропілетиламіну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,76 (t, 1H, J=2,3Гц), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,16 -7,03 (m, 8H), 6,98-6,81 (5H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 32,01 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 489 (MH⁺).

7.3.116 R935003: N2,N4-біс[(4-феніл-2-метоксі-5-метил)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-феніл-2-метоксі-5-метил)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-метил-4-феніл-2-анізидину та 2,4-діхлор-5-метилпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,25 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (t, 1H, J=6,4Гц), 7,66 (s, 2H), 7,43-7,25 (m, 10H), 6,79 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 31,10 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 517 (MH⁺).

7.3.117 R935004: N2,N4-біс[ди-(4-метоксифеніл)]метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[ди-(4-метоксифеніл)]метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 1,1-ди(4-анізидил)метиламіну та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,91 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,18 (d, 8H, J=9,0Гц), 6,85 (d, 8H, J=9,0Гц), 6,40 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,39 (d, 1H, J=7,1Гц), 3,81 (s, 6H), 3,78 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 32,76 хвилин; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 581 (MH⁺).

7.3.118 R935005: N2,N4-біс(дифенілметил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(дифенілметил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 1,1-дифенілметиламіну та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,91 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,39-7,25 (m, 20H), 6,51 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,77 (d, 1H, J=7,0Гц); PX/MC: тривалість утримання: 33,46 хвилин; чистота: 92%; MC (маса/заряд): 461 (MH⁺).

7.3.119 R935006: N2,N4-біс[ди-(4-хлорфеніл)метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[ди-(4-хлорфеніл)метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції бензгідриламіну та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,94 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,40-7,20 (m, 16H), 6,46 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,69 (d, 1H, J=7,0Гц); PX/MC: тривалість утримання: 32,83 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 599 (MH⁺).

7.3.120 R935016: N2,N4-біс[1(R)-4-метоксифенілетил]-5-бром-2,4-піримідинамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1(R)-4-метоксифенілетил]-5-бром-2,4-піримідинамін отримують в результаті реакції (R)-(+)-1-(4-метоксифеніл)етиламіну та 5-бром-2,4-діхлорпіримідину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,25 (d, 4H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,86 (app t, 4H, $J=8,4$ та $8,7\text{Гц}$), 5,27-5,20 m (2H), 5,09 (dq, 1H, $J=6,4$ та $7,0\text{Гц}$), 4,89 (dq, 1H, $J=6,4$ та $7,0\text{Гц}$), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,40 (d, 6H, $J=7,0\text{Гц}$).

7.3.121 R935075: N2,N4-біс[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-(3-амінофенокси)етанолу. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,50 (br s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,44 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,26-7,19 (m, 4H), 7,10 (t, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,65 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 6,50 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,2\text{Гц}$), 5,0 (br s, 2H), 3,91 (t, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 3,85 (t, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 3,68 (qt, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 3,66 (qt, 2H, $J=5,2\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 15,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 401 (MH^+).

7.3.122 R935076: N2,N4-біс[3-(2-метоксіетил)оксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-(2-метоксіетил)оксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-(2-метоксіетоксі)аніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,96 (d, 1H, $J=2,9\text{Гц}$), 7,36 (t, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,28 (t, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,98 (br s, 1H), 6,75 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,70 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,2\text{Гц}$), 6,58 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,2\text{Гц}$), 4,08-4,03 (m, 4H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,01 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 429 (MH^+).

7.3.123 R935077: N2,N4-біс(5-гідроксі-2-ізопропілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(5-гідроксі-2-ізопропілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-аміно-4-ізопропілфенолу та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,79 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,13 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,06 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,05 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,89 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,66 (d, 1H, $J=2,3$ та $8,7\text{Гц}$), 6,57 (d, 1H, $J=2,3$ та $8,7\text{Гц}$), 2,96 (m, 2H), 1,25 (d, 6H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,13 (dd, 6H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 24,27 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 397 (MH^+).

7.3.124 R935114: N2,N4-біс(3-метоксікарбонілметилефеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-метоксікарбонілметилефеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції, 4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-(метоксікарбонілметилефеніл)аніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-$

d_6): δ 10,23 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J=4,6\text{Гц}$), 7,64 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,51 (br s, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,33 (br s, 1H), 7,29 (t, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,20 (t, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,06 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,93 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,74 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 425 (MH^+).

7.3.125 R935162: N2,N4-біс(3,4-пропілендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-пропілендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (3,4-пропілендіоксі)аніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,8 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,8 (dd, 1H, $J=2$, та $8,6\text{Гц}$), 7,5 (d, 1H, $J=2,6\text{Гц}$), 7,3 (d, 1H, $J=2,6\text{Гц}$), 7,8 (dd, 1H, $J=2$, та $8,6\text{Гц}$), 6,0 (d, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,0 (d, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 4,1-3,8 (m, 8H), 2,09-2,01 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,40 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 425 (MH^+).

7.3.126 R935163: N2,N4-біс(3-хлор-4-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлор-4-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-фтораніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,58 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,38 (t, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,26 (t, 1H, $J=8,8\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 27,83 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 386 (MH^+).

7.3.127 N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R925849)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,56 (bs, 1H), 10,32 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,32 (bs, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, $J=9,3\text{Гц}$), 6,43 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 4,35 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 1,30 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 26,01 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 412 (MH^+).

7.3.128 N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R9258S2)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,52 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,7\text{Гц}$), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,33 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 4,24 (s, 4H), 4,17 (s, 4H), 1,29 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 30,40 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 496 (MH^+).

7.3.129 N2,N4-біс(етоксікарбонілметил)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R925864)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(етоксікарбонілметил)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та глицинетилового ефіру гідрохлориду після додатку триетиламіна. ¹H ЯМР (CDCl₃): суміш ротамерів δ 8,99 та 8,80 (2bs, 1H), 6,22 та 6,00 (2bs, 1H), 4,45 (t, 2H, J=7,2Гц), 4,31-4,21 (m, 6H), 4,14 (d, 2H, J=5,1Гц), 1,39 (t, 3H, J=7,2Гц), 1,34-1,28 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 26,06 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 400 (MH⁺).

7.3.130 N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-2,4-піримідиндіамін (R925790)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та тіраміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,56 (bs, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,89 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,60 (d, 1H, J=6,9Гц), 6,99 (d, 4H, J=8,1Гц), 6,65 (d, 4H, J=8,1Гц), 6,00 (d, 1H, J=7,2Гц), 3,59-3,42 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 17,93 хвилин; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 351 (MH⁺).

7.3.131 N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925804)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 2-амінобіфенілу. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,97 (d, 1H, J=5,7Гц), 7,80 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,50-7,21 (m, 15H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,91 (bs, 1H), 6,38 (bs, 1H), 6,07 (d, 1H, J=6,0Гц); PX/MC: тривалість утримання: 29,94 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 415 (MH⁺).

7.3.132 N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925805)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 5-феніл-орто-анізидину. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,88-7,84 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,30-7,14 (m, 14H), 7,10 (dd, 2H, J=3,0 та 8,1Гц), 6,48 (d, 1H, J=6,9Гц), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 30,09 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 476 (MH⁺).

7.3.133 N2,N4-біс(3-карбокси-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945041)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-карбокси-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (235мг, 98%) отримують в результаті реакції 5-аміно-2-гідроксibenзойної кислоти (458мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 6,76 (d, J=9,0Гц, 1H), 6,88 (d, J=9,6Гц, 1H), 7,75 (dd, J=3,0, 9,0Гц, 1H), 7,90-7,94 (m, 3H), 8,02 (d, J=3,9Гц, 1H), 9,04 (s, 1H, NH), 9,28 (s, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, DMCO-d₆): δ -165,79; LC (жидкостная хроматографія): 16,02 хвилин, 86,82%; MS (m/z): 400,94 (MH⁺).

7.3.134 N2,N4-біс(4-метоксі-3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925806)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксі-3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-феніл-пара-анізидингідрохлориду після додатку триетиламіна. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,93 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,88 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,29 (dd, 1H, J=1,8 та 9,0Гц), 7,26-7,18 (m, 13H), 7,10 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,46 (d, 1H, J=7,2Гц), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 29,99 хвилин; чистота: 92%; MC (маса/заряд): 476 (MH⁺).

7.3.135 N2,N4-біс(2-метил-5-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925807)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метил-5-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 5-феніл-орто-толуїдину. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,45 (bs, 1H), 10,01 (bs, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,69-7,22 (m, 17H), 2,28 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 18,69 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 443 (MH⁺).

7.3.136 N2,N4-біс(2-метоксі-5-метил-4-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925808)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксі-5-метил-4-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 5-метил-4-феніл-орто-анізидину. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,99 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H, J=6,3Гц), 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,29 (m, 10H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J=5,4Гц), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 19,69 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 503 (MH⁺).

7.3.137 N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін (R925862)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-трифторметилпіримідину та етил-4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,64 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,31 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,93 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,70 (d, 2H, J=9,0Гц), 4,80 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,18 (q, 2H, J=6,9Гц), 4,15 (q, 2H, J=6,9Гц), 1,20 (t, 3H, J=6,9Гц), 1,19 (t, 3H, J=6,9Гц); ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆): -16932; PX/MC: тривалість утримання: 26,33 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 535 (MH⁺).

7.3.138 N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін (R925863)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-трифторметилпіримідину та 3-амінофенолу. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,82 (bs, 1H), 8,88 (bs, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,96 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 6,38 (d, 1H, J=8,1Гц); ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆): -16979; PX/MC:

тривалість утримання: 19,04 хвилин; чистота: 95%;
MC (маса/заряд): 363 (МН⁺).

7.3.139 N₂,N₄-біс[4-(етоксикарбонілметил)феніл]-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін (R926663)

Аналогічно приготуванню N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N₂,N₄-біс[4-(етоксикарбонілметил)феніл]-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-трифторметилпіримідину та етил-4-амінофенілацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,45 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,30 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,18 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,16 (bs, 1H), 6,82 (bs, 1H), 4,16 (2q, 4H, J=7,8Гц), 3,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,27 (t, 3H, J=7,8Гц), 1,26 (t, 3H, J=7,8Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -17223; PX/MC: тривалість утримання: 28,07 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 504 (МН⁺).

7.3.140 N₂,N₄-біс(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926623)

Аналогічно приготуванню N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N₂,N₄-біс(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2,5-діметил-4-гідроксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,63 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,64 (1H), 6,54 (s, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -48488; PX/MC: тривалість утримання: 18,28; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 369 (МН⁺).

7.3.141 N₂,N₄-біс(3-натрийфенокси)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926461)

N₂,N₄-біс(3-натрийфенокси)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2 еквівалентів метилата натрію у метанолі після видалення розчинника. ¹H ЯМР (D₂O): δ 7,65 (bd, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J=1,2 та 6,3Гц), 6,31 (bd, 1H, J=8,1Гц), 6,23 (bd, 1H, J=8,7Гц); ¹⁹F ЯМР (D₂O): -47016; PX/MC: тривалість утримання: 15,68 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 313 (МН⁺).

7.3.142 N₂,N₄-біс(3-ціанфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945051)

Аналогічно приготуванню N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N₂,N₄-біс(3-ціанфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (75мг, 76%) отримують в результаті реакції 3-амінобензонітрилу (177мг, 1,5ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (50мг, 0,3ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 7,33 (dt, J=1,8, 7,8Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,59 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,90 (ddd, J=0,9,2,1 та 8,4Гц, 1H), 8,09 (ddd, J=1,2,2,4 та 8,4Гц, 1H), 8,17 (d, J=3,3Гц, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,35 (t, J=2,1Гц, 1H), 8,98 (br, 1H, NH), 9,02 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -165,80; PX/MC: 24,64 хвилин; чистота: 98,02%; MC (маса/заряд): 331,01 (МН⁺).

7.3.143 N₂,N₄-біс(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945145)

Аналогічно приготуванню N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N₂,N₄-біс(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції

бензотіофен-3-ілметиламіну та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,82 (dd, J=0,9 та 5,7Гц, 2H), 4,86 (dd, J=0,9 та 5,7Гц, 2H), 5,14 (br, 2H), 7,31-7,40 (m, 6H), 7,75-7,89 (m, 5 H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -172,12; PX/MC: 27,79 хвилин; чистота: 96,47%; MC (маса/заряд): 420,92 (МН⁺).

7.3.144 N₂,N₄-біс [4-(Рі-бензилпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945152)

Аналогічно приготуванню N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N₂,N₄-біс[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (120мг, 64%) отримують в результаті реакції 4-(N-бензилпіперазин)аніліну (400мг, 1,5ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (50мг, 0,3ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,63 (p, J=2,4Гц, 8H), 3,14 (t, J=4,8Гц, 4H), 3,19 (t, J=4,8Гц, 4H), 3,58 (s, 4H), 6,58 (d, 1H, NH), 6,67 (br, 1H, NH), 6,87 (d, J=9,3Гц, 2H), 6,90 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,33-7,39 (m, 12H), 7,46 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,87 (d, J=3,3Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -169,06; PX/MC: 16,82 хвилин; чистота: 96,88%; MC (маса/заряд): 629,12 (МН⁺).

7.3.145 N₂,N₄-біс(3-гідроксі-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945038)

Аналогічно приготуванню N₂,N₄-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N₂,N₄-біс(3-гідроксі-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180мг, 88%) отримують в результаті реакції 3-гідроксі-2-метиланіліну (369мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 6,61 (d, J=8,1Гц, 1H), 6,78 (t, J=8,7Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,8Гц, 1H), 6,99 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,13 (dd, J=3,9, 8,4Гц, 1H), 8,24 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,32 (br, 1H, NH), 8,57 (br, 1H, NH); PX/MC: тривалість утримання: 16,51 хвилин; чистота: 90,47%; MC (маса/заряд): 341,07 (МН⁺).

7.3.146 N₂,N₄-біс(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950160)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (4,7г, 28,1ммоль) розчиняють у суміші MeOH (150мл) та H₂O (15мл). 3-нітроанілін (15,5г, 112ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 20 годин (температура масляної ванни - 100°C). Далі, суміш охолоджують до 22°C та фільтрують. Залишок обережно промивають у 200мл розчину MeOH-H₂O (1:1 за об'ємом) та висушують у вакуумі. В результаті одержують 7,89г (76%) N₂,N₄-біс(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у формі кристалів жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+D₂O): δ 8,63 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,41Гц), 7,88 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,79 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,70 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,57 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,45 (t, 1H, J=8,4Гц); PX/MC: чистота: 100%; MC (маса/заряд): 371,30 (М⁺, 100).

7.3.147 N₂,N₄-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R921302)

N₂,N₄-біс(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (4,0г, 10,8ммоль) та 10%-ний Pd/C (1,2г, містить 50% води) поміщають в формі суспензії у 300мл EtOH-10%-ного водного розчину HCl (1:1) та гидрують в апараті Парра протягом 6 годин (22°C, 50фунтів/кв. дюйм). Утворену в

результаті суспензію фільтрують через целіт та бережно промивають у 20мл розчину ДМФ-Н₂O (1:1 за об'ємом), і потім у 50мл Н₂O. Отримані фільтрати концентрують при зниженому тиску до утворення масла блідо-жовтого кольору, яке потім розтирали з MeOH з метою отримання продукту у формі тонких білих голок. Залишок фільтрують та промивають спочатку розчином MeOH, а потім - розчином Et₂O. Кристали, що залишилися, висушують у вакуумі і одержують 4,00г чистого матеріалу (100%) відповідно до результату РХ/МС аналізу. Вільний амін одержують при додатку 10мл 1N NaOH до розчину 1г солі HCl у 5мл Н₂O. Утворений в результаті залишок фільтрують, промивають водою та висушують у вакуумі протягом 24 годин з метою отримання N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (770мг) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,92 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,31 (t, 1H, J=2,1Гц), 7,21 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,08, (t, 1H, J=8,1Гц), 6,99 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,88 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,34 (m, 1H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (маса/заряд): 311,07 (M⁺, 100).

7.3.148 N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950122)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 1,4-діамінобензолу. РХ/МС: тривалість утримання: 11,15 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 311,09 (M⁺).

7.3.149 N2,N4-біс[3-(діметиламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950182)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,30ммоль) розчиняють у суміші MeOH (0,3мл) та Н₂O (0,03мл). N,N-3-діметилдіаміноанілін (163мг, 1,2ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 2:1) з метою отримання N2,N4-біс[3-(діметиламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС чистота: 99,0%; МС (маса/заряд): 367,13 (M⁺, 100).

7.3.150 N2,N4-біс(3-аміно-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950130)

2,4-діхлорпіримідин (45мг, 0,30ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та Н₂O (0,1мл). 3-аміно-4-метиланілін (146мг, 1,2ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 20 годин (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 2:1) з метою отримання N2,N4-біс(3-аміно-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,13 (s, 1H), 6,95 (d, 2H, J=7,5Гц), 6,82 (d, 2H, J=1,8Гц), 6,60 (dd, 2H, J=1,8, 7,5Гц), 6,17 (s, 1H), 2,12 (s, 6H); РХ/МС чистота: 97,3%; МС (маса/заряд): 321,09 (M⁺, 100).

7.3.151 N2,N4-біс(3-аміно-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950129)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,30ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та Н₂O (0,1мл). 3-аміно-4-метиланілін (146мг, 1,2ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 20 годин (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 2:1) з метою отримання N2,N4-біс(3-аміно-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,11 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,98 (bs, 1H) (7,68 (dd, 1H, J=2,4, 8,1Гц), 7,40-7,55 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95,0%; МС (маса/заряд): 338,66 (M⁺, 70).

7.3.152 N2,N4-біс[4-(метилсульфониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950083)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,30ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та Н₂O (0,1мл). 4-метилсульфониламіноанілін (335мг, 1,8ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної ванни - 100°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C. Залишок обережно промивають розчином MeOH-Н₂O (1:1) та висушують у вакуумі з метою отримання N2,N4-біс[4-(метилсульфониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,39 (bs, 1H), 7,32 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,12 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,98 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,62 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,52 (d, 1H, J=8,7Гц), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96,8%; МС (маса/заряд): 466,94 (M⁺, 100).

7.3.153 N2,N4-біс(4-бензилоксі-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950090)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,30ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та Н₂O (0,1мл). 4-бензилоксі-3-трифторметиланілін (481мг, 1,8ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс(4-бензилоксі-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38-7,64 (m, 5H), 6,94-7,14 (m, 11H), 6,44-6,73 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 4,79 (s, 2H); РХ/МС чистота: 94,7%; МС (маса/заряд): 628,93 (M⁺, 100).

7.3.154 N2,N4-біс(3-ціан-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950092)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,30ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та Н₂O (0,1мл). 3-ціан-4-гідроксіанілін (241мг, 1,8ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів (температура масляної ванни - 70°C). Після чого суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс(4-гідроксі-3-ціанфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,82 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,79 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,71 (dd, 1H, J=3,0,

8,8Гц), 7,54 (dd, J=3,0, 8,8Гц), 6,94 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (d, 1H, J=8,8Гц); РХ/МС: чистота: 97,2%; МС (маса/заряд): 362,98 (M⁺, 100).

7.3.155 N2,N4-біс[3-метилсульфониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950100)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,3ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та H₂O (0,1мл). 3-метилсульфониламініланін (300мг, 1,75ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс[3-метилсульфониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+CD₃OD): δ 8,01 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,46-7,68 (m, 4H), 7,49 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,13 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,89 (dd, 1H, J=2,4, 8,2Гц), 6,72 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97,2%; МС (маса/заряд): 466,89 (M⁺, 100).

7.3.156 N2,N4-біс[3-(трет-бутоксікарбониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950108)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (75мг, 0,45ммоль) розчиняють у суміші MeOH (2мл) та H₂O (0,2мл). 3-трет-бутоксікарбониламіноанілін (374мг, 1,8ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 40 годин (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс[3-(трет-бутоксікарбониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+CD₃OD): δ 7,96 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,83 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,93 (d, 1H, J=8,2Гц), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 93,2%; МС (маса/заряд): 511,06 (M⁺, 100).

7.3.157 N2,N4-біс[4-(трет-бутоксікарбониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950120)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (75мг, 0,45ммоль) розчиняють у суміші MeOH (2мл) та H₂O (0,2мл). 4-трет-бутоксікарбониламіноанілін (374мг, 1,8ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс[4-(трет-бутоксікарбониламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+CD₃OD): δ 7,96 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,63 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,49 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,37 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,24 (d, 2H, J=8,8Гц), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (маса/заряд): 511,04 (M⁺, 100).

7.3.158 N2,N4-біс[2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл]-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950170)

N2,N4-біс[2-(етоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (10мг, 0,02ммоль) розчиняють у EtOH, додають N-метил-1,2-аміноетан (0,1мл; 0,1мл) та нагрівають суміш у колбі із зворотним холодильником протягом 3 днів (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, розчиняють водою та фільтрують. Залишок піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 2:1) з метою отримання N2,N4-біс[2-(2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+CD₃OD): δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,35-7,68 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 84,2%; МС (маса/заряд): 561,08 (M⁺, 100).

7.3.159 N2,N4-біс[2-(2-гідроксіетиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950167)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[2-(2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(2-гідроксіетиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[2-(етоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміноетанолу. РХ/МС: тривалість утримання: 14,22 хвилин; чистота: 95,7%; МС (маса/заряд): 535,01 (MH⁺).

7.3.160 N2,N4-біс[2-(2-аміноетиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950168)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[2-(2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(2-аміноетиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[2-(етоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1,2-діаміноетану. РХ/МС: тривалість утримання: 13,15 хвилин; чистота: 95,8%; МС (маса/заряд): 532,99 (MH⁺).

7.3.161 N2,N4-біс[2-(2-(N-бензиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950169)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[2-(2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(2-(N-бензиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[2-(етоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та N-бензил-1,2-діаміноетану. РХ/МС: тривалість утримання: 13,15 хвилин; чистота: 95,8%; МС (маса/заряд): 713,10 (MH⁺).

7.3.162 N2,N4-біс[2-(N-морфолінокарбоніл)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950172)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[2-(2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(N-морфолінокарбоніл)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[2-(етоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆+CD₃OD): δ 8,13 (d, 1H, J=2,7Гц), 8,06 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,03 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,63 (dd, 1H,

J=2,4, 8,8Гц), 7,57 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,49 (dd, 1H, J=2,4, 8,4Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,25 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); PX/МС: тривалість утримання: 18,04 хвилин; чистота: 83,2%; МС (маса/заряд): 587,04 (МН⁺).

7.3.163 N2,N4-біс[2-(2-N-морфолінетиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950173)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[2-[2-(метиламіно)етиленамінокарбоніл]-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(2-N-морфолінетиленамінокарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[2-(етоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та N-(2-аміноетиленаміно)морфоліну. ¹H ЯМР (DMSO-d₆+CD₃OD): δ 8,16 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, J=1,8, 8,8Гц), 7,56 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J=6,3Гц), 2,28 (t, 2H, J=6,3Гц); PX/МС: тривалість утримання: 12,85 хвилин; чистота: 93,8%; МС (маса/заряд): 673,35 (МН⁺).

7.3.164 N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950135)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (50мг, 0,3ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та H₂O (0,1мл). 3-аміно-4-нітроанілін (184мг, 1,2ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 3 днів (температура масляної ванни - 70°C). Після цього суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колоній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна. ¹H ЯМР (DMSO-d₆+CD₃OD): δ 8,21 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,89 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J=2,3; 9,4Гц); PX/МС: чистота: 91,1%; МС (маса/заряд): 401,00 (М⁺, 100).

7.3.165 N2,N4-біс(3-аміно-2,4-діфторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950138)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-2,4-діфторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-2,4-діфтораніліну. PX/МС: тривалість утримання: 16,98 хвилин; чистота: 91,7%; МС (маса/заряд): 382,97 (М⁺).

7.3.166 N2,N4-біс(3-аміно-4-етоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950139)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-4-етоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-4-етоксіаніліну. PX/МС: тривалість утримання: 14,29 хвилин; чистота: 93,4%; МС (маса/заряд): 399,09 (МН⁺).

7.3.167 N2,N4-біс(3-аміно-5-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950134)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-

піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-5-метоксікарбоніланіліну. PX/МС: тривалість утримання: 14,72 хвилин; чистота: 93,8%; МС (маса/заряд): 427,02 (МН⁺).

7.3.168 N2,N4-біс(3-аміно-5-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950140)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-5-трифторметиланіліну. PX/МС: тривалість утримання: 23,35 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 446,92 (МН⁺).

7.3.169 N2,N4-біс(3-аміно-5-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950141)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-5-хлораніліну. PX/МС: тривалість утримання: 19,25 хвилин; чистота: 99,3%; МС (маса/заряд): 378,91 (МН⁺).

7.3.170 N2,N4-біс(4-гідроксі-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950093)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-гідроксі-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-гідроксі-3-трифторметиланіліну. PX/МС: тривалість утримання: 22,06 хвилин; чистота: 99,1%; МС (маса/заряд): 448,88 (МН⁺).

7.3.171 N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін-хлористоводнева сіль (R950107)

N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін обробляють двома еквівалентами HCl в діоксані. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску з утворенням N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін-HCl солі. PX/МС: тривалість утримання: 9,74 хвилин; чистота: 91,3%; МС (маса/заряд): 311,06 (МН⁺).

7.3.172 N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін-хлористоводнева сіль (R950121)

N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін обробляють 2 еквівалентами HCl в діоксані. Леткі речовини удалялись при зниженому тиску з утворенням N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін- HCl соли. PX/МС: тривалість утримання: 11,15 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 311,09 (МН⁺).

7.3.173 N2,N4-біс(3-амінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950109)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-амінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміноаніліну. PX/МС: тривалість утримання: 8,90 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 293,06 (МН⁺).

7.3.174 N2,N4-біс(3-аміно-2,4-діфторфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950131)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-2,4-діфторфеніл)-2,4-тримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміно-2,4-діфтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 16,62 хвилини; чистота: 96,7%; МС (маса/заряд): 364,99 (МН⁺).

7.3.175 N2,N4-біс(3-аміно-4-етоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950142)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-4-етоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміно-4-етоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,38 хвилини; чистота: 99,7%; МС (маса/заряд): 381,07 (МН⁺).

7.3.176 N2,N4-біс(3-аміно-5-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950132)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміно-5-метоксикарбоніланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 15,25 хвилини; чистота: 93,6%; МС (маса/заряд): 409,02 (МН⁺).

7.3.177 N2,N4-біс(3-аміно-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950143)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміно-5-трифторметиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,23 хвилини; чистота: 99,1%; МС (маса/заряд): 428,95 (МН⁺).

7.3.178 N2,N4-біс(3-аміно-5-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950133)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміно-5-хлораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,45 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 360,93 (МН⁺).

7.3.179 N2,N4-біс[3-аміно-4-(N-феніламіно)-феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950125)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-аміно-4-(N-феніламіно)-феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-4-(N-феніламіно)-аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,67 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 476,36 (МН⁺).

7.3.180 N2,N4-біс[3-аміно-4-(N-феніламіно)-феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950123)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-аміно-4-(N-феніламіно)-феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлорпіримідину та 3-аміно-4-(N-феніламіно)-аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,77

хвилин; чистота: 77,8%; МС (маса/заряд): 475,04 (МН⁺).

7.3.181 N2,N4-біс(5-аміно-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950157)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(5-аміно-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 10,61 хвилини; чистота: 83,4%; МС (маса/заряд): 339,13 (МН⁺).

7.3.182 N2,N4-біс(5-аміно-2-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950158)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(5-аміно-2-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2-фтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 11,48 хвилини; чистота: 95,6%; МС (маса/заряд): 347,04 (МН⁺).

7.3.183 N2,N4-біс(3-аміно-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950159)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-4-фтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,74 хвилини; чистота: 95,6%; МС (маса/заряд): 347,29 (МН⁺).

7.3.184 N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950146)

2,4-діхлор-5-фторпіримідин (33мг, 0,2ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1мл) та H₂O (0,1мл). 2-метил-5-нітроанілін (122мг, 0,8ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів (температура масляної ванни - 70°C). Після чого суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃-ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-тримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆+CD₃OD): δ 8,31 (d, 1H, J=2,3Гц), 8,20 (d, 1H, J=2,3Гц), 8,06 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,91 (dd, 1H, J=2,3; 8,2Гц), 7,65 (dd, 1H, J=2,9; 8,8Гц), 7,41 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J=8,2Гц), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); РХ/МС чистота: 87,4%; МС (маса/заряд): 399,20 (М⁺, 100).

7.3.185 N2,N4-біс(2-фтор-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950147)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фтор-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-тримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 2-фтор-5-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 31,07 хвилини; чистота: 93,6%; МС (маса/заряд): 407,14 (МН⁺).

7.3.186 N2,N4-біс(4-фтор-3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950148)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-фтор-3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-тримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-

дихлор-5-фторпіримідину та 4-фтор-3-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 27,17 хвилин; чистота: 94,3%; МС (маса/заряд): 406,96 (МН⁺).

7.3.187 N2,N4-біс(4-метил-3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950144)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метил-3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-метил-3-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 27,40 хвилин; чистота: 96,6%; МС (маса/заряд): 399,00 (МН⁺).

7.3.188 N2,N4-біс(4-хлор-3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950149)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-хлор-3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-хлор-3-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 35,63 хвилин; чистота: 98,9%; МС (маса/заряд): 439,09 (МН⁺).

7.3.189 N2,N4-біс(2-гідроксietiленаміно-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950150)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-гідроксietiленаміно-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-гідроксietiленаміно-5-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,90 хвилин; чистота: 97,8%; МС (маса/заряд): 489,19 (МН⁺).

7.3.190 N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950151)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метоксі-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-метоксі-5-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 31,46 хвилин; чистота: 95,9%; МС (маса/заряд): 431,22 (МН⁺).

7.3.191 N2,N4-біс(4-фтор-3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950152)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-фтор-3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 4-фтор-3-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 30,92 хвилин; чистота: 94,4%; МС (маса/заряд): 389,31 (МН⁺).

7.3.192 N2,N4-біс(4-метил-3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950153)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метил-3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 4-метил-3-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 31,22 хвилин; чистота: 99,6%; МС (маса/заряд): 381,35 (МН⁺).

7.3.193 N2,N4-біс(4-хлор-3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950154)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-хлор-3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін

отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 4-хлор-3-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 37,24 хвилин; чистота: 99,1%; МС (маса/заряд): 421,30 (МН⁺).

7.3.194 N2,N4-біс(2-гідроксі-5-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950155)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-гідроксі-5-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 2-гідроксі-5-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,26 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 385,33 (МН⁺).

7.3.195 N2,N4-біс(2-гідроксietiленаміно-5-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950156)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-гідроксietiленаміно-5-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 2-гідроксietiленаміно-5-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,87 хвилин; чистота: 97,2%; МС (маса/заряд): 470,99 (МН⁺).

7.3.196 N2,N4-біс[3-(N-ізопропіл)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950166)

N2,N4-біс[3-(N-ізопропіл)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, ацетону та ціаноборогідриду натрію. РХ/МС: тривалість утримання: 14,07 хвилин; чистота: 90,3%; МС (маса/заряд): 395,14 (МН⁺).

7.3.197 N2,N4-біс[3-N-(2-гідроксі-1-метилетил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950171)

N2,N4-біс[3-N-(2-гідроксі-1-метилетил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 1-гідроксіацетону та ціаноборогідриду натрію. РХ/МС: тривалість утримання: 11,97 хвилин; чистота: 79,01%; МС (маса/заряд): 427,12 (МН⁺).

7.3.198 N2,N4-біс(3-трет-бутоксикарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950177)

N2,N4-біс(3-трет-бутоксикарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та трет-бутилбромацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 29,34 хвилин; чистота: 97,2%; МС (маса/заряд): 427,07 (МН⁺).

7.3.199 N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-трет-бутоксикарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950178)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксикарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін та трет-бутилбромацетат вступають в сумісну реакцію з утворенням N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-трет-бутоксикарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,33 хвилин; чистота: 94,5%; МС (маса/заряд): 369,09 (МН⁺).

7.3.200 N2-(3-амінофеніл)-N4-(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950179)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-амінофеніл)-N4-(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та трет-бутилбромацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 18,82 хвилини; чистота: 85,8%; МС (маса/заряд): 369,11 (МН⁺).

7.3.201 N2,N4-біс(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950184)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та етилбромацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 23,41 хвилини; чистота: 96,3%; МС (маса/заряд): 483,08 (МН⁺).

7.3.202 N2,N4-біс(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(етоксікарбонілметил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950183)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N2-(етоксікарбонілметил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та етилбромацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 25,65 хвилини; чистота: 92,5%; МС (маса/заряд): 569,08 (МН⁺).

7.3.203 N2-(3-амінофеніл)-N4-(3-гідроксietиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін та N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-гідроксietиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950180)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, нероздільну суміш N2-(3-амінофеніл)-N4-(3-гідроксietиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна та N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-гідроксietиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бром-2-гідроксietану. РХ/МС: тривалість утримання: 9,84 хвилини; чистота: 89,5%; МС (маса/заряд): 355,10 (МН⁺).

7.3.204 N2,N4-біс(3-гідроксietиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950181)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксietиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бром-2-гідроксietану. РХ/МС: тривалість утримання: 11,46 хвилини; чистота: 83,3%; МС (маса/заряд): 399,12 (МН⁺).

7.3.205 N2,N4-біс(3-(N-бензилоксietиленаміно)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950174)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-(N-бензилоксietиленаміно)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бензилоксiet-2-брометану. РХ/МС: тривалість утримання: 32,92 хвилини; МС (маса/заряд): 579,17 (МН⁺).

7.3.206 N2-(3-амінофеніл)-N4-[3-(N-бензилоксietиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950175)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-амінофеніл)-N4-[3-(N-бензилоксietиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бензилоксiet-2-брометану. РХ/МС: тривалість утримання: 23,79 хвилини; МС (маса/заряд): 445,11 (МН⁺).

7.3.207 N4-(3-амінофеніл)-N4-[3-(N-бензилоксietиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950176)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-амінофеніл)-N2-[3-(N-бензилоксietиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бензилоксiet-2-брометану. РХ/МС: тривалість утримання: 23,64 хвилини; МС (маса/заряд): 445,13 (МН⁺).

7.3.208 N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926210)

До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміна (0,028г, 0,1ммоль) у MeOH:H₂O (1,8:0,2мл) додають 3-гідроксietанолін (0,033г, 0,3ммоль) та підігрівають суміш у герметично зачиненій трубці при температурі 100°C протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняють водою (10мл), підкислюють розчином 2N HCl (pH>2), насичують та фільтрують утворену тверду фракцію з метою отримання необхідного продукту-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміна (R926210). Очищення може бути здійснено шляхом фільтрації через силікагельну прокладку з використанням 1-5%-ного розчину MeOH у CH₂Cl₂, або за допомогою кристалізації з використанням відповідної системи розчинників. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,76 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,10 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,89 (dd, 2H, J=2,4 та 9Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,42 (dd, 1H, J=2,4 та 9Гц), 4,22 (m, 4H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): -47196; РХ/МС: тривалість утримання: 19,55 хвилини; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 355 (МН⁺).

Примітка: якщо субстрат має властивості етилового, бутилового, бензилового та їм подібного ефіру, та реакція проходить у метанолі, що грає роль розчинника, спостерігається

перехресна етерифікація, що веде до утворення метилового ефіру.

7.3.209 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R925758)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,78 (bs, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J=7,2Гц), 6,94 (bs, 1H), 6,81-6,75 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (s, 4H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47438; PX/MC: тривалість утримання: 17,73 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 369 (MH^+).

7.3.210 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(гідроксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R925760)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(гідроксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гідроксиметил)феніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (bs, 1H), 7,62 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,36 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,19 (d, 1H, J=2,1), 6,87 (dd, 1H, J=2,7 та 8,7Гц); 6,79 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,68 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -4,7466; PX/MC: тривалість утримання: 17,86 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 369 (MH^+).

7.3.211 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксі-2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін (R925765)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксі-2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-2-фенілетил)-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 5H), 6,89-6,71 (m, 3H), 5,41-5,38, 4,97 (dd, 1H, J=3,6 та 7,5Гц), 4,28-4,22 (m, 4H), 3,88 (ddd, 1H, J=4,2; 7,2, та 14,1), 3,64-3,55 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47910; PX/MC: тривалість утримання: 20,47 хвилин; чистота: 88%; MC (маса/заряд): 383 (MH^+).

7.3.212 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетіл]-2,4-піримідиндіамін (R925766)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетіл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетіл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,80 (bs, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,36-7,23 (m, 6H), 6,91 (dd, 1H, J=3,0 та 9,0Гц), 6,80 (d, 1H, J=9,0Гц), 5,17 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,01 (d, 1H, J=3,0Гц), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 1,10 (d, 3H, J=6,3Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3):

-47840; PX/MC: тривалість утримання: 21,43 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 397 (MH^+).

7.3.213 N4-циклогексил-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925794)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклогексил-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-циклогексил-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,62 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,31 (d, 1H, J=2,1Гц), 6,86 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,68 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,23-4,16 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 1H), 2,03 (dd, 2H, J=2,1 та 12,3Гц), 1,80 (dt, 2H, J=3,0 та 13,5Гц), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,49-1,20 (m, 5H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -48332; PX/MC: тривалість утримання: 24,54 хвилин; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 345 (MH^+).

7.3.214 N4-(4-карбоксіциклогексил)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925795)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-карбоксіциклогексил)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-карбоксіциклогексил)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,62 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,31 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,84 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,70 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,23-4,18 (m, 4H), 3,99-4,08 (m, 1H), 2,59 (t, 1H, J=3,9Гц), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -48152; PX/MC: тривалість утримання: 19,31 хвилин; чистота: 96%; MC (маса/заряд): 389 (MH^+).

7.3.215 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925796)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 9,30 (s, 1H), 9,12 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J=9,0), 6,46 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4Гц), 4,18-4,12 (m, 4H); ^{19}F ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): -46594; PX/MC: тривалість утримання: 18,43 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 355 (MH^+).

7.3.216 N2-аліл-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925823)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-аліл-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та аліламіну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,71 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,07 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,75 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,98-5,85 (m, 1H), 5,19 (dq, 1H, J=1,8 та 16,8Гц), 5,06 (dq, 1H, J=1,8 та 10,5Гц), 4,24-4,18 (m, 4H), 3,92-3,68 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -

48552; РХ/МС: тривалість утримання: 19,36 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 303 (МН⁺).

7.3.217 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926237)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 4-етиланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,87 (bs, 1H), 7,42 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,26 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,82 (d, 1H, J=9,0Гц), 6,60 (bs, 1H), 4,23 (s, 4H), 2,59 (q, 2H, J=7,5Гц), 1,20 (t, 3H, J=7,5Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -47549; РХ/МС: тривалість утримання: 2531хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 367 (МН⁺).

7.3.218 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926690)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,68 (bs, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,27 (bs, 1H), 7,10 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,80 (d, 1H, J=8,1Гц), 4,21 (s, 4H), 3,88 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,22 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.219 5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926704)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(ізопропоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,04 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,14 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,70 (bs, 1H), 4,56 (2q, 1H, J=5,7Гц), 3,98 (s, 3H), 1,37 (d, 6H, J=5,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,52 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.220 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-гідроксietил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926376)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-гідроксietил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 4-(2-гідроксietилоксі)аніліну. ¹H ЯМР (D₂O): δ 58,40 (d, 1H J=4Гц), 7,57 (m, 6H), 7,12 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 4,40 (m, 4H) 2,2 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 13,61 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 357 (МН⁺).

7.3.221 N2-[4-(2-N,N-діметиламіно)етоксифеніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909236)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2-N,N-діметиламіно)етоксифеніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 4-(2-N,N-діметиламіно)етоксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,80 (d, 1H J=4Гц), 7,47 (dd, 1H, J=6,8Гц, 2,7Гц), 7,44 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,55 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 12,74 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 384 (МН⁺).

7.3.222 N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909238)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазин-3-он. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,18 (d, 1H J=4Гц), 7,17 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,52 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,18 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 368 (МН⁺).

7.3.223 N2-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909241)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 6-аміно-1,4-бензоксазину. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,82 (d, 1H, J=4Гц), 7,15 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,37 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,42 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 354 (МН⁺).

7.3.224 N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909242)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,2 (d, 1H, J=4Гц), 7,15 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J=7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,6 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺).

7.3.225 N2-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909243)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N4-хлор-5-фтор-4-

піримідинуміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,83 (d, 1H, $J=4\text{Гц}$), 7,18 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,24; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 354 (MH^+).

7.3.226 N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909245)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-диметоксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,12 (d, 1H, $J=4\text{Гц}$), 6,80 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,31 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,38 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 398 (MH^+).

7.3.227 N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909246)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-трет-бутиланіліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,03 (d, 1H, $J=4\text{Гц}$), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,2 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,64 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 508 (MH^+).

7.3.228 N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксietил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909248)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксietил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідиніаміну та 4-(2-гідроксietил)оксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,98 (d, 1H, $J=4\text{Гц}$), 7,52 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,31 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,67 хвилин; чистота: 93%; МС (м/e): 399 (MH^+).

7.3.229 N2-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909250)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиніаміну та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,15 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,39 хвилин; МС (маса/заряд): 338 (MH^+).

7.3.230 N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909255)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,89 (d, 1H, $J=4\text{Гц}$), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,05 хвилин; чистота: 99%; МС (м/e): 402 (MH^+).

7.3.231 5-фтор-N4-(23-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926706)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,12 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 6,87 (d, 2H, $J=9,6\text{Гц}$), 6,80 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,63 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 5,21 (dd, 1H, $J=6,3$ та $10,5\text{Гц}$), 4,53 (2q, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 3,80 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, $J=10,5$ та $15,9\text{Гц}$), 3,35 (dd, 1H, $J=6,3$ та $15,9\text{Гц}$), 1,34 (d, 6H, $J=5,7\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47664; РХ/МС: тривалість утримання: 23,78 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 439 (MH^+).

7.3.232 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-[2-(N-морфолін)етіленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926699)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-[2-(N-морфолін)етіленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідиніаміну та 4-[2-(N-морфоліно)етіленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,17 (bs, 1H), 8,95 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 7,53 (d, 2H, $J=9,0\text{Гц}$), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,79 (d, 2H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,47 (dd, 1H, $J=1,2$ та $5,7\text{Гц}$), 4,00 (t, 2H, $J=6,0\text{Гц}$), 3,56 (t, 4H, $J=4,5\text{Гц}$), 2,64 (t, 2H, $J=6,0\text{Гц}$), 2,44 (t, 4H, $J=4,5\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (DMCO-d_6): -46715; РХ/МС: тривалість утримання: 12,66 хвилин; чистота: 95; МС (маса/заряд): 426 (MH^+).

7.3.233 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфолін)етіленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926709)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-[2-(N-морфоліно)етіленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-[2-(N-морфоліно)етіленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,80 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,72 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,41 (d, 1H, $J=9,3\text{Гц}$), 7,24 (d, 1H, $J=5,4\text{Гц}$), 7,05 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 6,84 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,75 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 4,24 (bs, 4H), 4,11 (t, 2H, $J=5,4\text{Гц}$), 3,74-3,69 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, $J=5,4\text{Гц}$), 2,62-2,58

(m, 4H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47912; PX/MC: тривалість утримання: 15,16 хвилин; чистота: 91%; MC (маса/заряд): 468 (MH^+).

7.3.234 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926710)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-4-піримідиндіаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,84 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,60 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,09 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,93 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,40 (dt, 1H, J=1,8 та 7,5Гц), 4,15 (t, 2H, J=5,4Гц), 3,75-3,70 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, J=5,1Гц), 2,63-2,59 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 14,16 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 426 (MH^+).

7.3.235 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926711)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-4-піримідиндіаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,80 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,56 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,13 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,91 (d, 2H, J=9,6Гц), 6,86 (dd, 1H, J=2,4 та 9,0Гц), 6,67 (d, 1H, J=9,0Гц), 4,23-4,18 (m, 4H), 4,14 (t, 3H, J=5,4Гц), 3,74-3,70 (m, 4H), 2,82 (t, 3H, J=5,4Гц), 2,64-2,59 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47914; PX/MC: тривалість утримання: 15,97 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 468 (MH^+).

7.3.236 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(тетрагідро-(1H)-пірол-1-ілсульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926716)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(тетрагідро-(1H)-пірол-1-ілсульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 4-(тетрагідро-(1H)-пірол-1-ілсульфоніл)аніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,11 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,82 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,62 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,27 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,08 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,85 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,23 (s, 4H), 3,10-3,06 (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 22,68 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 472 (MH^+).

7.3.237 N2-[3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)піперазин]пропіл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926717)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)піперазин]пропіл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-

етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)піперазин]пропіламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,79 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,37 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,56 (d, 1H, J=2,7Гц), 5,48 (bs, 1H), 4,27-4,21 (m, 4H), 3,70 (d, 2H, J=1,8Гц), 3,36 (q, 2H, J=6,3Гц), 2,68-2,35 (m, 10H), 1,75 (q, 2H, J=6,3Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -31693, -48483; PX/MC: тривалість утримання: 18,20 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 532 (MH^+).

7.3.238 N2-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926719)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,16 (bs, 1H), 9,84 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,56 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,13 (dd, 1H, J=1,8 та 8,7Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,35 (dd, 1H, J=6,6 та 10,5Гц), 3,52 (dd, 1H, J=10,5 та 16,5Гц), 3,20 (dd, 1H, J=6,6 та 16,5Гц), 1,27 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 26,52 хвилин; чистота: 96%; MC (маса/заряд): 437 (MH^+).

7.3.239 N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926721)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (d, 1H, J=1,8Гц), 8,02 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,97 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,63 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H, J=1,8 та 9,3Гц), 7,07 (bs, 1H), 6,85 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,77 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,14 (s, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 25,89 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 444 (MH^+).

7.3.240 N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926722)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,47 (bs, 1H), 9,33 (bs, 1H), 8,78 (bs, 1), 8,11 (d, 1H, J=2,1Гц), 8,02 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,98 (d, 1H, J=4,5Гц), 7,69 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J=1,8; 8,1Гц), 7,07 (bs, 1H), 6,92 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,82 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,34 (d, 1H, J=6,9Гц), 4,80 (s, 1H), 4,78 (s, 1H); PX/MC: тривалість утримання: 23,32 хвилин; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 402 (MH^+).

7.3.241 N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926723)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-5-фтор-4-піримідинаміну та 1,4-бензодіоксан-6-аміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,09 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,87 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 6,68 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,11 (s, 4H), 3,83 (d, 2H, $J=1,2\text{Гц}$), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, $J=7,5\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 25,17 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 466 (МН $^+$).

7.3.242 N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-6-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945168)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-6-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-6-іл-метиламіну. ^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 4,24 (s, 4H), 4,45 (d, $J=6,0\text{Гц}$, 2H), 6,55 (ddd, $J=0,9$; 2,4 та $8,4\text{Гц}$, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 7,14 (t, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,86 (d, $J=3,3\text{Гц}$, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl $_3$) δ -170,44; РХ/МС: тривалість утримання: 18,33 хвилин; чистота: 96,75%; МС (маса/заряд): 369,03 (МН $^+$).

7.3.243 N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926724)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (сульфоксид метилу- d_6): δ 9,76 (bs, 1H), 9,42 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=5,1\text{Гц}$), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, $J=4,6\text{Гц}$), 3,82 (d, 2H, $J=1,2\text{Гц}$), 3,68-3,61 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, $J=7,2\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 23,00 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 424 (МН $^+$).

7.3.244 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-феніл-5-метилзоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926743)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-феніл-5-метилзоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-метил-3-феніл-4-ізоксазоламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,90 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 420 (МН $^+$).

7.3.245 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діметилізоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926744)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діметилізоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметил-4-ізоксазоламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,89 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 358 (МН $^+$).

7.3.246 N2-[2-(етоксікарбонілметилентіо)піридин-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926727)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(етоксікарбонілметилентіо)піридин-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(етоксікарбонілметилентіо)піридину. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, $J=6,0\text{Гц}$), 4,22 (bs, 4H), 4,07 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 3,95 (s, 2H), 1,14 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 21,60 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 458 (МН $^+$).

7.3.247 N2-[2-(етоксікарбонілметиленоксі)піридин-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926740)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(етоксікарбонілметиленоксі)піридин-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(етоксікарбонілметиленоксі)піридину. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,54 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,54 (dd, 1H, $J=2,7$ та $10,2\text{Гц}$), 7,22 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,10 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,7\text{Гц}$), 6,75 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 6,40 (d, 1H, $J=9,9\text{Гц}$), 4,55 (s, 2H), 4,20 (bs, 4H), 4,10 (q, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 1,18 (t, 2H, $J=7,2\text{Гц}$).

7.3.248 5-бром-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925797)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-бром-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 9,33 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,94 (bs, 1H), 6,61 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,54-6,50 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,01 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 416 (МН $^+$).

7.3.249 N2-аліл-5-бром-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925822)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-аліл-5-бром-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та аліламіну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,08 (s, 1H), 7,21 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 5,91-5,77 (m, 1H), 5,19-5,09 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,33 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 322 (MH^+).

7.3.250 5-ціан-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-(метоксикарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін (R925820)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-ціан-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-(метоксикарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-ціан-N4-(метоксикарбонілбензил)-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 5H), 7,01 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 6,86-6,71 (m, 3H), 6,54 (bs, 1H), 5,48 (d, 1H, $J=6,3\text{Гц}$), 4,31 (bs, 4H), 3,68 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,53 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 418 (MH^+).

7.3.251 (R935172): N4-[4-етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[4-етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,70 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,29 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,23 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,98 (dd, 1H, $J=2,1$ та $8,8\text{Гц}$), 6,66 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 24,51 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.252 (R935173): N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-піримідин-2,4-діаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті відновлення N4-[4-етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну за допомогою діізобутилалюмінійгідриду DIBALH. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,23 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,63 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H, $J=2,9$ та $8,8\text{Гц}$), 6,65 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,65 (t, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,39 (d, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 1,20 (s, 6H), 8,9Гц), РХ/МС: тривалість утримання 19,52 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 411 (MH^+).

7.3.253 R935182: 5-фтор-N4-[4-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-(метоксикарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,51 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,37 (d, 1H, $J=2,9\text{Гц}$), 7,32 (dd, 1H, $J=2,9$ та $8,8\text{Гц}$), 6,98 (d, 1H, $J=8,3\text{Гц}$), 6,80 (d, 2H, $J=8,3\text{Гц}$), 4,70 (s, 2H), 4,12-4,05 (app qt, 4H, $J=5,3\text{Гц}$), 3,68 (s, 3H), 2,07 (q, 2H, $J=5,3\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 20,51 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 441 (MH^+).

7.3.254 R935185: 5-фтор-N4-[3-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метоксикарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,90 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,43 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 4,65 (s, 2H), 4,11-4,04 (app q, 4H, $J=5,3\text{Гц}$), 3,67 (s, 3H), 2,06 (q, 2H, $J=5,3\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 20,57 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 441 (MH^+).

7.3.255 R935187: N4-[3-(1-біс(етоксикарбоніл)етоксі)феніл]-5-фтор-N2-[4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(1-біс(етилетоксикарбоніл)етоксі)феніл]-5-фтор-N2-[4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-[1-біс(етоксикарбоніл)етоксі]аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,08 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,55 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,25 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,15 (d 1H, $J=8,3\text{Гц}$), 7,13 (d, 1H, $J=8,3\text{Гц}$), 6,91 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,51 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,3\text{Гц}$), 4,56 (q, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 4,19 (qt, 4H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,61 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$), 1,14 (t, 6H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 15,23 хвилини; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 527 (MH^+).

7.3.256 R935190: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,33-7,31 (m 1H), 7,24

(dd, 2H, J=1,7 та 8,8Гц), 6,79 (d, J=8,8Гц), 4,20 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,66 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺)

7.3.257 R935191: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, реакції 5-фтор N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,74 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,52 (dd, 1H, J=2,3 та 8,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 15,27 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 337 (МН⁺)

7.3.258 R935193: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,42 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J=5,2Гц), 7,92 (s, 1H), 7,86 (app s, 1H), 7,61 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,38 (dd, 1H, J=2,3 та 9,3Гц), 7,21 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,09 (dd, 1H, J=2,3 та 8,8Гц), 6,79 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,20 (s, 4H), 4,02 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,09 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 393 (МН⁺)

7.3.259 R935194: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,56 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=5,2Гц), 7,98 (d, 1H, J=1,7Гц), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,36 (dd, 1H, J=1,7 та 8,8Гц), 7,10 (br m, 3H), 6,66 (td, 1H, J=1,7 та 7,0Гц), 4,01 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 16,62 хвилини; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 351 (МН⁺)

7.3.260 R935197: 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=4,6Гц), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=9,8Гц), 7,46 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,34 (dd, 1H, J=1,7 та 9,8Гц), 6,83 (d, 2H, J=9,8Гц), 4,55 (q, 1H, J=5,8Гц), 1,24 (d, 6H, J=5,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 18,96 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺)

7.3.261 R935198: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,6Гц), 7,94 (app s, 2H), 7,47 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,36 (dd, 1H, J=1,7 та 8,8Гц), 7,23 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,13(dd, 1H, J=2,3 та 8,8Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,20 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,17 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺)

7.3.262 R935199: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазолу. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,6Гц), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,38 (dd, 1H, J=1,7 та 8,8Гц), 7,17 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J=1,1 та 8,2Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,79 хвилини; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 337 (МН⁺)

7.3.263 R935203: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-індазолін-5-іл)-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,57 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,55 (dd, 1H, J=1,7 та 8,8Гц), 7,30 (d, 2H, J=9,4Гц), 6,82 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,53 (q, 1H, J=6,4Гц), 4,02 (s, 3H), 1,22 (d, 6H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 20,56 хвилини; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 393 (МН⁺)

7.3.264 R935204: 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-індазолін-5-іл)-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. РХ/МС: тривалість утримання: 15,55 хвилини; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 351 (МН⁺)

7.3.265 R935207: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксикарбоніл-фур-4-іл)метилendioксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксикарбоніл-фур-4-іл)метилendioксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(4-амінофеноксиметил)-2-метоксикарбоніл-фурану.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J=3,4$ Гц), 7,37-7,10 (m, 6H), 6,74 (d, 2H, $J=8,2$ Гц), 6,61 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 5,00 (s, 2H), 4,19 (br s, 4H), 3,79 (s, 3H). PX/МС: тривалість утримання: 22,85 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 493 (MH^+).

7.3.266 R935208: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,39 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,32 (d, 2H, $J=8,9$ Гц), 7,22 (dd, 1H, $J=2,9$ та 8,2Гц), 6,78 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 5,06 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,61 (s, 3H). PX/МС: тривалість утримання: 19,39 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.267 R935209: 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-індазолін-5-іл)-4-піримідинаміну та 4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,92 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,50 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 6,73 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 4,69 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). PX/МС: тривалість утримання: 17,60 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 423 (MH^+).

7.3.268 R935214: 5-фтор-N2-(3,5-диметоксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3,5-диметоксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-індазолін-5-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-диметоксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J=5,3$ Гц), 8,07 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,90 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 6,89 (d, 2H, $J=1,7$ Гц), 6,02 (t, 1H, $J=2,3$ Гц), 4,02 (s, 3H), 3,54 (s, 6H). PX/МС: тривалість утримання: 18,81 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 395 (MH^+).

7.3.269 R93521S: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну

та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. PX/МС: тривалість утримання: 16,08 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 408 (MH^+).

7.3.270 R935218: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=4,1$ Гц), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,50-7,46 (m, 3H), 6,74 (d, 2H, 8,8Гц), 5,26 (s, 2H), 4,47 (q, 1H, $J=5,8$ Гц), 3,62 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, $J=5,8$ Гц). PX/МС: тривалість утримання: 21,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.271 R935219: N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, $J=2,3$ Гц), 6,99 (d, 1H, $J=2,3$ та 8,2Гц), 6,67 (dd, 1H, $J=2,3$ та 8,8Гц), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,62 (s, 3H). PX/МС: тривалість утримання: 18,99 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.272 R935220: 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,49-7,45 (m 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, $J=7,6$ Гц), 6,95 (app t, 1H, $J=7,6$ та 8,2Гц), 6,31 (dd, 1H, $J=1,7$ та 7,6Гц), 5,29 (s, 2H), 3,62 (s, 3H). PX/МС: тривалість утримання: 16,16 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 409 (MH^+).

7.3.273 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-(3-фуранилметилен)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950203)

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(3-фуранилметилен)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінометилеифурану. PX/МС:

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-

2,4-піримідиндіаміну, N2-(етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксietiламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-етоксікарбонілметиленамінофеніланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 16,37 хвилин; чистота: 78,3%; МС (маса/заряд): 441,03 (МН⁺).

7.3.285 5-ціан-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(метоксікарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін (R925821)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-ціан-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(метоксікарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-ціан-N4-(метоксікарбонілбензил)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,27 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, J=6,6Гц), 3,55 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,18 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 376 (МН⁺).

7.3.286 5-фтор-N4-[2-фтор-4-(метоксіметиленоксі)феніл]-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926680)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-фтор-4-метоксіметиленоксіфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-фтор-4-метоксіметиленоксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну.

7.3.287 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926748)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 20,37 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 378 (МН⁺).

7.3.288 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926749)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 17,31 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 366 (МН⁺).

7.3.289 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926750)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 20,80 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 378 (МН⁺).

7.3.290 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926751)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 18,13 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 336 (МН⁺).

7.3.291 N4-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945063)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (75мг, 76%) отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну (110мг, 1ммоль) та N4-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (80мг, 0,27ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 4,51 (s, 2H), 6,64 (dm, J=8,4Гц, 1H), 7,06-7,14 (m, 5H), 7,70 (dd, J=2,4 та 9,0Гц, 2H), 8,27 (d, J=6,0Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -164,00; РХ/МС: тривалість утримання: 14,66 хвилин; чистота: 88,63%; МС (маса/заряд): 370,00 (МН⁺).

7.3.292 N4-[4-(ціанометиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945071)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(ціанометиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (65мг, 64%) у формі твердої фракції грязно-білого кольору отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну (94мг, 0,86ммоль) та 2-хлор-N4-[4-(ціанометиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну (80мг, 0,29ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 6,64 (ddd, J=1,8; 2,4 та 7,5Гц, 1H), 7,03 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,19 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,77 (d, J=9,3Гц, 2H), 8,30 (d, J=5,4Гц, 1H), 10,04 (s, 1H, NH), 11,33 (s, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -163,52; РХ/МС: тривалість утримання: 17,08 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 352,13 (МН⁺).

7.3.293 N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945109)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 3-амінобензонітрил (142мг, 1,2ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідин (100мг, 0,6ммоль) утворюють 2-хлор-N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (128мг, 86%) у формі твердої фракції білого кольору. N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50мг, 0,2ммоль) та 3-амінофенолу (66мг, 0,6ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 6,48 (ddd, J=0,9; 2,4 та 7,8Гц, 1H), 7,10 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,18 (ddd, J=1,2; 2,1 та 8,1Гц, 1H), 7,33 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,45 (dt, J=1,2 та 7,8Гц, 1H), 7,54 (t, J=8,1Гц, 1H), 8,08 (d, J=3,3Гц, 1H), 8,14 (ddd, J=1,5; 2,7 та 8,4Гц, 1H), 8,39 (t, J=2,1Гц, 1H), 8,58 (s, 1H, NH), 8,84 (s, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -167,41; РХ/МС:

тривалість утримання: 17,75 хвилин; чистота: 92,39%; МС (маса/заряд): 322,59 (МН⁺).

7.3.294 N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945110)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (30мг, 38%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50мг, 0,2ммоль) та 4-(метоксикарбонілметиленоксі)аніліну (109мг, 0,6ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 3,74 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,93 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,46 (dt, J=1,5 та 7,5Гц, 1H), 7,54 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,8 та 9,0Гц, 2H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,48 (br, 1H, NH), 8,80 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -168,2; РХ/МС: тривалість утримання: 20,24 хвилин; чистота: 94,79%; МС (маса/заряд): 393,98 (МН⁺).

7.3.295 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(індол-3-іл)етил]-2,4-піримідиндіамін (R945117)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(індол-3-іл)етил]-2,4-піримідиндіамін (40мг, 53%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну (50мг, 0,21ммоль) та триптаміну (100мг, 0,62ммоль). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3,01 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,61 (t, J=7,2Гц, 2H), 6,51 (ddd, J=0,9; 2,1 та 8,1Гц, 1H), 6,96 (td, J=0,9 та 7,2Гц, 1H), 7,03-7,09 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,53 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,72 (d, J=4,5Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -171,72; РХ/МС: тривалість утримання: 20,17 хвилин; 95,66%; МС (маса/заряд): 364,05 (МН⁺).

7.3.296 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945118)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (130мг) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну (80мг, 0,33ммоль) та 3-метоксикарбонілметиленоксіаніліну (180мг, 0,99ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 3,74 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 6H), 8,32 (d, J=5,1Гц, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,37 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 384,70 (МН⁺).

7.3.297 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945124)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (90мг, 74%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (80мг, 0,28ммоль) та 3-метоксикарбонілметиленоксіаніліну (154мг,

0,85ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H), 4,27 (q, J=0,9Гц, 4H), 4,58 (s, 2H), 6,54 (ddd, J=0,9; 2,7 та 8,1Гц, 1H), 6,65 (d, J=2,7Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,98 (dd, J=2,4 та 8,4Гц, 1H), 6,98 (br, 1H), 7,09 (ddd, J=1,2; 2,1 та 8,1Гц, 1H), 7,18 (t, J=8Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,32 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,92 (d, J=3,3Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -167,52; РХ/МС: тривалість утримання: 21,64 хвилин; чистота: 98,07%; МС (маса/заряд): 426,99 (МН⁺).

7.3.298 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945125)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (80мг, 66%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну (80мг, 0,28ммоль) та метил 3-амінофеноксіацетату (154мг, 0,85ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,52 (p, J=6,0Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,53 (ddd, J=0,9; 2,4 та 8,1Гц, 1H), 6,69 (d, J=2,4Гц, 1H), 6,90 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,16 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,32 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,92 (d, J=3,0Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -167,64; РХ/МС: тривалість утримання: 24,70 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 427,00 (МН⁺).

7.3.299 N2-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945064)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (60мг, 41%) отримують в результаті реакції 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (198мг, 1,2ммоль) та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну (95мг, 0,4ммоль). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 4,55 (s, 2H), 6,75 (dm, J=7,5Гц, 1H), 7,08 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,0Гц, 2H), 8,09 (d, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 14,38 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 370,00 (МН⁺).

7.3.300 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945132)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (490мг, 2,4ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (200мг, 1,2ммоль). Після чого 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (30мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну (40мг, 0,12ммоль) та 3-амінофенолу (40мг, 0,36ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,61 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,50 (ddd, J=0,9; 2,4 та 7,8Гц, 1H), 6,76 (ddd, J=0,6; 2,4

та 9,0Гц, 1H), 6,80-6,85 (m, 3H), 7,12 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,23 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,94 (d, J=3,3Гц, 1H), 7,98 (t, J=2,4Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -167,19; РХ/МС: тривалість утримання: 18,88 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 408,97 (MH^+).

7.3.301 N2-[4-(амінокарбонілметоксі)феніл]-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945133)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (10мг, 24%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідиндіаміну (30мг, 0,09ммоль) та 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (45мг, 0,27ммоль). ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 2,62 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,77 (ddd, J=1,2; 2,4 та 8,1Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,25 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,34 (ddd, J=0,9; 1,8; 9,0Гц, 1H), 7,68 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,81 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,99 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,45 (br, 1H, NH), 8,57 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -168,20; РХ/МС: тривалість утримання: 16,80 хвилин; чистота: 84,91%; МС (маса/заряд): 466,05 (MH^+).

7.3.302 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945128)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (30мг, 47%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну (40мг, 0,14ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (87мг, 0,42ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,62 (s, 3H), 4,26 (q, J=2,1Гц, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,63-6,67 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,09 (dt, J=0,9 та 6,9Гц, 1H), 7,19 (t, J=8,4Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,42 (t, J=2,4Гц, 1H), 7,92 (d, J=3,0Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -167,47; РХ/МС: тривалість утримання: 21,26 хвилин; чистота: 96,72%; МС (маса/заряд): 451,01 (MH^+).

7.3.303 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945129)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (40мг, 63%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідиндіаміну (40мг, 0,14ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (87мг, 0,42ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,32 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,52 (p, J=6,0Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,64 (ddd, J=1,2; 2,7 та 8,1Гц, 1H), 6,70 (d, J=2,4Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,16 (t, J=8,1Гц,

1H), 7,38 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,91 (d, J=3,3Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -167,55; РХ/МС: тривалість утримання: 24,49 хвилин; 96,15%; МС (маса/заряд): 451,08 (MH^+).

7.3.304 N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945137)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідиндіаміну (40мг, 0,12ммоль) та 3,4-етилendioксіаніліну (55мг, 0,36ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,60 (s, 3H), 4,24 (q, J=2,7Гц, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,90 (dd, J=1,2, 7,8Гц, 1H), 7,01 (dd, J=2,4 та 8,4Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,4Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,94 (d, J=3,3Гц, 1H), 7,98 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -168,23; РХ/МС: тривалість утримання: 21,20 хвилин; чистота: 91,09%; МС (маса/заряд): 450,99 (MH^+).

7.3.305 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945138)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідиндіаміну (40мг, 0,12ммоль) та 4-ізопропоксіаніліну (55мг, 0,36ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,31 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,48 (p, J=6,0Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,87 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,92 (dd, J=1,2 та 8,4Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,4Гц, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,94 (d, J=3,0Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -168,46; РХ/МС: тривалість утримання: 24,95 хвилин; чистота: 73,74%; МС (маса/заряд): 451,06 (MH^+).

7.3.306 N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945139)

Використовуючи загальні умови гідрування, 2,6-діметил-4-нітрофенол відновлюють до 4-аміно-2,6-діметилфенола. Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-аміно-2,6-діметилфенолу (823мг, 6ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (500мг, 3ммоль). Після цього, N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (500мг, 65%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну (500мг, 1,87ммоль) та 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну (500мг, 2,76ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,16 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,79 (ddd, J=0,9; 2,4 та 8,1Гц,

1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,26 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,93 (d, J=5,7Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -163,31; РХ/МС: тривалість утримання: 20,44 хвилини; чистота: 84,25%; МС (маса/заряд): 413,03 (МН⁺).

7.3.307 N4-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945146)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(бензотіофен-3-ілметил)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції бензотіофен-3-ілметиламіну (244мг, 1,5ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (50мг, 0,3ммоль). Після цього, N4-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 36%) отримують в результаті реакції N4-(бензотіофен-3-ілметил)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу (200мг, 1,83ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,45 (br, 1H), 4,95 (dd, J=1,2 та 5,4Гц, 2H), 5,33 (br, 1H), 6,40 (ddd, J=1,2; 2,4 та 8,1Гц, 1H), 6,85 (ddd, J=0,9; 2,1 та 8,1Гц, 1H), 6,91 (br, 1H), 7,05 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,81 (dd, J=1,2 та 5,1Гц, 1H), 7,84 (d, J=3,3Гц, 1H), 7,92 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -168,89; РХ/МС: тривалість утримання: 21,91 хвилини; чистота: 99,34%; МС (маса/заряд): 366,96 (МН⁺).

7.3.308 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (R945147)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-піридилметил)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3-піридилметиламіну (162мг, 1,5ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (50мг, 0,3ммоль). Після чого 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 43%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-піридилметил)-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу (200мг, 1,83ммоль). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 4,71 (s, 2H), 6,38 (ddd, J=0,9; 2,4 та 8,1Гц, 1H), 6,88 (ddd, J=0,9; 2,1 та 8,1Гц, 1H), 7,00 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,14 (t, J=2,4Гц, 1H), 7,37 (dd, J=4,8 та 7,8Гц, 1H), 7,73 (d, J=3,6Гц, 1H), 7,87 (dt, J=2,1 та 7,5Гц, 1H), 8,39 (dd, J=1,2 та 7,8Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,1Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -170,99; РХ/МС: тривалість утримання: 8,82 хвилини; чистота: 92,90%; МС (маса/заряд): 312,05 (МН⁺).

7.3.309 N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945148)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину. Після чого N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (850мг, 55%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну з 3-метоксикарбонілметиленоксіаніліном (1,95г, 11ммоль). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,22 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,50 (dt, J=2,7 та 6,3Гц, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,24 (t, J=1,8Гц, 1H), 7,30 (t, J=1,2Гц,

1H), 7,49 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,88 (d, J=3,9Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -168,70; РХ/МС: тривалість утримання: 20,63 хвилини; чистота: 98,56%; МС (маса/заряд): 432,96 (МН⁺).

7.3.310 N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945151)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції (2,5-діметил-3-фурил)метиламіну (188мг, 1,5ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (50мг, 0,3ммоль). Після цього, N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (50мг, 51%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу (200мг, 1,83ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,39 (d, J=5,1Гц, 2H), 5,24 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,52 (d, J=6,6Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,13 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,71 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -167,84; РХ/МС: тривалість утримання: 19,83 хвилини; чистота: 96,32%; МС (маса/заряд): 329,05 (МН⁺).

7.3.311 N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945153)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[3-метоксі-4-(метоксикарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 2,6-діметил-1-метоксі-4-нітробензол отримують в результаті реакції 2,6-діметил-4-нітрофенолу (1,67г, 10ммоль), карбонату калію (13г, 0,1 моль) та йодометану (2,5 л, 50ммоль). Після цього, 3,5-діметил-4-метоксіанілін отримують в результаті гідрування 2,6-діметил-1-метоксі-4-нітробензола. Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3,5-діметил-4-метоксіаніліну (400мг, 2,6ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (200мг, 1,2ммоль). N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (180мг, 35%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метоксикарбонілметиленоксі)аніліну (650мг, 3,6ммоль). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,76 (ddd, J=0,9; 2,4 та 8,4Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,96 (d, J=5,4Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -162,92; РХ/МС: тривалість утримання: 23,13 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 427,04 (МН⁺).

7.3.312 N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945155)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (40мг, 63%) отримують в результаті реакції N4-[4-

(N-бензилпіперазин)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (50мг, 0,12ммоль) та 3,4-етилendioксифенілу (0,045 мл, 0,36ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,64 (t, J=4,8Гц, 4H), 3,20 (t, J=4,8Гц, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,24 (m, 4H), 6,61 (d, 1H, NH), 6,68 (br, 1H, NH), 6,76 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,88 (dd, J=2,4 та 8,7Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,19 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,47 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,87 (d, J=3,3Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): δ -168,66; РХ/МС: тривалість утримання: 18,05 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 513,10 (MH^+).

7.3.313 N2-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945162)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 59%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50мг, 0,21ммоль) та (2,5-діметил-3-фурил)метиламіну (80мг, 0,63ммоль). ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 2,14 (s, 6H), 4,37 (d, J=4,2Гц, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,77 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,8Гц, 1H), 9,05 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц , ацетон- d_6): δ -165,77; РХ/МС: тривалість утримання: 19,23 хвилин; чистота: 94,89%; МС (маса/заряд): 329,08 (MH^+).

7.3.314 N2-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945163)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (30мг, 33%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50мг, 0,18ммоль) та 4-(4-бензилпіперазин)аніліну (142мг, 0,53ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,63 (t, J=4,8Гц, 4H), 3,16 (t, J=4,8Гц, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,27 (m, 4H), 6,56 (d, 1H, NH), 6,70 (br, 1H, NH), 6,82 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,96 (dd, J=2,7 та 8,7Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,7Гц, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,39 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,88 (d, J=3,3Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): δ -168,94; РХ/МС: тривалість утримання: 18,12 хвилин; чистота: 98,42%; МС (маса/заряд): 512,95 (MH^+).

7.3.315 N2-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945164)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 53%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50мг, 0,21ммоль) та бензотіофен-3-іл-метиламіну (100мг, 0,61ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,82 (d, J=6,0Гц, 2H), 6,45 (dd, J=8,1Гц, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,03 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): δ -

170,02; РХ/МС: тривалість утримання: 21,29 хвилин; чистота: 92,97%; МС (маса/заряд): 367,03 (MH^+).

7.3.316 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-піриділметил)-2,4-піримідиндіамін (R945165)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-піриділметил)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50мг, 0,21ммоль) та 3-піриділметиламіну (68мг, 0,63ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,40 (d, J=6,3Гц, 2H), 5,60 (br, 1H), 6,62-6,70 (m, 3H), 7,05 (br, 1H), 7,14 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,30 (dd, J=5,1 та 7,8Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,80 (d, J=3,3Гц, 1H), 8,49 (d, J=4,5Гц, 1H), 8,66 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): δ -169,52; РХ/МС: тривалість утримання: 9,41 хвилин; чистота: 99,25%; МС (маса/заряд): 312,01 (MH^+).

7.3.317 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-піриділметил)-2,4-піримідиндіамін (R945166)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-піриділметил)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50мг, 0,21ммоль) та 2-піриділметиламіну (68мг, 0,63ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,73 (d, J=6,3Гц, 2H), 5,85 (t, J=6,0Гц, 1H, NH), 6,48 (d, J=6,9Гц, 1H), 6,61 (dd, J=2,7 та 8,1Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,13 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,21 (dd, J=5,1 та 7,5Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,69 (td, J=1,8 та 7,8Гц, 1H), 7,85 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,38 (br, 1H), 8,56 (dd, J=1,2 та 3,9Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): δ -170,49; РХ/МС: тривалість утримання: 10,10 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 312,08 (MH^+).

7.3.318 N4-(3,5-диметоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926802)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксифенілу. РХ/МС: тривалість утримання: 18,98 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 357 (MH^+).

7.3.319 N4-(3,5-диметоксифеніл)-N2-(2-етоксикарбоніліндол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926803)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметоксифеніл)-N2-(2-етоксикарбоніліндол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-етоксикарбоніл-7-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 24,21 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 452 (MH^+).

7.3.320 N2-(3,4-диметоксифеніл)-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926108)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-

2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-диметоксифеніл)-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-диметоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H, J=3Гц), 7,45 (bd, 2H, J=9Гц), 7,20 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,96-6,77 (m, 5H), 6,63 (bs, 1H), 4,03 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J=7,2Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47473.

7.3.321 N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926146)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,79 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,54 (dd, 2H, J=2,4 та 7,2Гц), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, 2H, J=2,4 та 4,2Гц), 6,41 (m, 1H), 4,02 (q, 2H, J=6,6Гц), 1,38 (t, 3H, J=6,9Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47444; PX/MC: тривалість утримання: 21,15 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 341 (MH^+).

7.3.322 N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926213)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксифеніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H, J=3Гц), 7,47 (dd, 2H, J=2,4 та 5,1Гц), 7,18 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,91-6,85 (m, 3H), 6,79-6,73 (m, 2H), 6,64 (bs, 1H), 4,25 (bs, 4H), 4,05 (q, 2H, J=6,9Гц), 1,43 (t, 3H, J=7,2Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47467; PX/MC: тривалість утримання: 24,32 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 383 (MH^+).

7.3.323 N4-(3,4-диметоксифеніл)-N2-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926145)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-диметоксифеніл)-N2-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-етоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (bs, 1H), 7,37 (dd, 2H, J=2,4 та 6,3Гц), 7,21 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,03 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 6,86-6,80 (m, 4H), 6,65 (bs, 1H), 4,00 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J=6,9Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47501; PX/MC: тривалість утримання: 22,69 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 385 (MH^+).

7.3.324 N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926147)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,77 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,15 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,05 (dd, 1H, J=2,4

та 8,4Гц), 7,00-6,90 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,40 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,20 (t, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47223; PX/MC: тривалість утримання: 17,94 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 357 (MH^+).

7.3.325 N2-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926113)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-диметоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H, J=6,6Гц), 7,59 (bs, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,00-6,75 (m, 4H), 6,59 (bd, 1H, J=7,8Гц), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47229; PX/MC: тривалість утримання: 17,77 хвилин; чистота: 78%; MC (маса/заряд): 357 (MH^+).

7.3.326 N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926395)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та етил-4-амінофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,35 (dd, 2H, J=2,1 та 7,2Гц), 7,13 (t, 1H, J=7,2Гц), 7,10 9d, 1H, J=6,6Гц), 6,96 (dd, 2H, J=2,4 та 7,2Гц), 6,67 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,29 (t, 3H, J=7,2Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -21885; PX/MC: тривалість утримання: 20,18 хвилин; чистота: 92%; MC (маса/заряд): 399 (MH^+).

7.3.327 5-бром-N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926396)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-бром-N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та етил-4-амінофеноксіацетату. PX/MC: тривалість утримання: 21,64 хвилин; чистота: 92%; MC (маса/заряд): 459 (MH^+).

7.3.328 N2-(4-етоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926211)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-етоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (bs, 1H), 7,40 (bd, 2H, J=8,7Гц), 7,27 (bd, 2H, J=6,3Гц), 6,95 (dd, 1H, J=3 та 9Гц), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,28 (bs, 4H), 4,01 (q, 2H, J=6,9Гц), 1,40 (t, 3H, J=6,9Гц); PX/MC: тривалість утримання: 24,46 хвилин; чистота: 90%; MC (маса/заряд): 383 (MH^+).

7.3.329 N2-(3,4-диметоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926212)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-диметоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-диметоксіаніліну. PX/MC: тривалість утримання: 20,98 хвилин; чистота: 74%; MC (маса/заряд): 399 (MH⁺).

7.3.330 N2-(3-хлор-4-фторфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926218)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-фторфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-фтораніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,75 (bd, 1H), 7,70 (bd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,20 (bs, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 25,04 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 392 (MH⁺).

7.3.331 N2-(4-трет-бутилфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926219)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-трет-бутилфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-трет-бутиланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,85 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,44 (bdd, 2H, J=6,3Гц), 7,35-7,31 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H, J=2,7 та 8,7Гц), 6,83 (d, 1H, J=9Гц), 6,80 (bs, 1H), 4,23 (s, 4H), 1,28 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 27,67 хвилин; чистота: 98%; MC (маса/заряд): 395 (MH⁺).

7.3.332 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926220)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-фтораніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,92 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,60 (bd, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,80 (bs, 1H), 6,65 (bs, 1H), 4,25 (s, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 22,87 хвилин; чистота: 97%; MC (маса/заряд): 357 (MH⁺).

7.3.333 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(3-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926221)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(3-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-фтораніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,76 (d, 1H, J=5,6Гц), 7,39 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J=9Гц), 4,21 (s, 4H);

PX/MC: тривалість утримання: 22,60 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 357 (MH⁺).

7.3.334 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксietил)-2,4-піримідиндіамін (R926229)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксietил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-метоксietиламіну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,81 (bs, 1H), 7,33 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,93 (dd, 1H, J=2,4Гц та 9Гц), 6,81 (d, 1H, J=9Гц), 6,53 (s, 1H), 4,25 (bs, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,36 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 18,01 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 321 (MH⁺).

7.3.335 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксibензил)-2,4-піримідиндіамін (R926230)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксibензил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-метоксibензиламіну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H, J=2,7Гц), 7,27 (m, 3H), 6,86 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,46 (d, 2H, J=5,4Гц), 4,24 (s, 4H), 3,78 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 23,06 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 383 (MH⁺).

7.3.336 N2-(2,2-діфторбензодіоксол-5-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926386)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,2-діфторбензодіоксол-5-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,2-діфтор-5-амінобензодіоксолу. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=5,6Гц), 7,87 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,80 (d, 1H, J=9Гц), 4,21 (bs, 4H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -14012 та -46487; PX/MC: тривалість утримання: 25,32мин.; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 419 (MH⁺).

7.3.337 N2-(2-етоксикарбоніліндол-5-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926476)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксикарбоніліндол-5-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-етоксикарбоніліндол-5-аміноіндолу. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,84 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,76 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,50 (d, 1H, J=9Гц), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,03 (bd, 1H, J=8,7Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,38 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,22 (s, 4H), 1,41 (t, 3H, J=6,9Гц); PX/MC: тривалість утримання: 23,58хв.; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 451 (MH⁺).

7.3.338 N2-(4-ціанометиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926480)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-ціанометиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 4-ціанометиленоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,52 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,38 (bs, 1H), 7,28 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,96-6,86 (m, 3H), 6,65 (bd, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,29 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47416; PX/MC: тривалість утримання: 20,49 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 394 (MH^+).

7.3.339

N2-(3-

етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926482)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та етил-3-амінофеноксацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,19-7,02 (m, 5H), 6,86 (d, 1H, 9Гц), 6,71 (dd, 1H, J=1,8 та 9Гц), 4,51 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,29 (t, 3H, J=7,5Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -45640; PX/MC: тривалість утримання: 22,71 хвилин; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 441 (MH^+).

7.3.340

N2-(3-етоксикарбонілфеніл)-N4-(3,4-

етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925745)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксикарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-етоксикарбоніланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,04 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,68 (bd, 1H, J=7,5Гц), 7,35 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,28 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J=3 та 8,7Гц), 6,83 (d, 1H, J=9Гц), 6,64 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,26 (s, 4H), 1,35 (t, 3H, J=7,5Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47247; PX/MC: тривалість утримання: 15,88 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 411 (MH^+).

7.3.341 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксietил)-2,4-піримідиндіамін (R925746)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксietил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 2-гідроксietиламіну. ^1H ЯМР (CD_3OD): 57,7 (bs, 1H), 7,32 (d, Ш, J=2,4Гц), 7,05 (dd, Ш, J=2,4 та 9Гц), 6,75 (d, 1H, J=8,9Гц), 4,21 (s, 4H), 3,67 (t, 2H, J δ 5,7Гц), 3,38 (t, 2H, J=5,4Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -48518; LCMD: тривалість утримання: 15,54 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 307 (MH^+).

7.3.342

N2-(4-

етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-

етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925747)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та етил-4-амінофеноксацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (bs, 1H), 7,42 (dd, 2H, J=2,4 та 6,9Гц), 7,28 (d, 1H, J=3Гц), 6,95-6,81 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (s, 4H), 4,28 (q, 2H, J=6,2Гц), 1,30 (t, 3H, J=6,1Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47570; PX/MC: тривалість утримання: 22,74 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 441 (MH^+).

7.3.343 N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940233)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. PX/MC: тривалість утримання: 19,20 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 360 (M^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,93 (1H, d, J=3,1Гц), 7,54 (1H, d, J=2,6Гц), 7,30 (1H, t, J=2,1Гц), 7,21 (1H, t, J=7,9Гц), 7,02 (3H, m), 6,78 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=7,9Гц, J=2,1Гц), 2,26 (3H, s).

7.3.344 N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940235)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-гідроксіаніліну. PX/MC: тривалість утримання: 18,20 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 360 (M^+); ^1H NMR (DMCO-d_6): δ 9,26 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,14 (1H, d, J=4,5Гц), 7,66 (1H, d, J=2,1Гц), 7,60 (1H, d, J=2,1Гц), 7,29 (1H, d, J=8,4Гц), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, t, J=8,4Гц), 6,41 (1H, d, J=8,4Гц), 2,30 (3H, s).

7.3.345 N2-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолініл)пропіл]оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940250)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолініл)пропіл]оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолініл)пропіл]оксифеніл]-4-піримідиндіаміну та 3,4-диметоксіаніліну. PX/MC: тривалість утримання: 14,72 хвилин; чистота: 94%; MC (маса/заряд): 484 (MH^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (1H, d, J=3,3Гц), 7,47 (2H, d, J=9Гц), 7,22 (1H, d, J=2,2Гц), 6,93-6,76 (5H, m), 6,64 (1H, d, J=2,2Гц), 4,01 (2H, t, J=5,6Гц), 3,86 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,71 (4H, m), 2,58-2,44 (6H, m), 1,97 (2H, m).

7.3.346 N2-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолініл)пропіл]оксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940251)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолініл)пропіл]оксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолініл)пропіл]оксіфеніл]-4-піримідиндіаміну та 2-хлор-4-гідрокси-5-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 15,19 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 488 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (1H, d, J=3,3Гц), 7,52 (1H, d, J=2,5Гц), 7,44 (2H, d, 8,7Гц), 6,97 (1H, d, J=2,5Гц), 6,91 (2H, d, 9Гц), 6,71 (1H, s), 6,64 (1H, 2,5Гц), 4,03 (2H, t, J=6,03Гц), 3,74 (4H, t, J=4,65Гц), 2,60-2,43 (6H, m), 2,23 (3H, s), 1,49 (2H, m).

7.3.347 N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940253)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 21,79 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 427 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,80 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=4,5Гц), 7,37-7,17 (5H, m), 6,66 (1H, d, J=9Гц), 4,73 (2H, s), 4,25 (2H, q, J=7,2Гц), 2,23 (6H, s), 1,29 (3H, t, J=7,0Гц).

7.3.348 N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін (R940266)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 28,17 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 439 (M⁺), 440 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,40 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=3,6Гц), 7,78 (1H, d, J=8,5Гц), 7,60 (2H, m), 7,48 (1H, t, J=2Гц), 7,31 (1H, t, J=8,5Гц), 7,25 (1H, t, J=8,5Гц), 7,02 (1H, d, J=8,5Гц), 6,70 (1H, dd, J=8,5 та 2Гц), 4,79 (2H, s), 4,26 (2H, q, J=7,2Гц), 1,33 (9H, s), 1,29 (3H, t, J=7,2Гц).

7.3.349 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та 5-фтор-N2-(2-етоксікарбонілбензофур-5-іл)-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940284

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, суміш 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 5-фтор-N2-(2-етоксікарбонілбензофур-5-іл)-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-4-піримідиндіаміну та етил-3-

амінофеноксіацетату. (R=CO₂Me). РХ/МС: тривалість утримання: 25,41 хвилин; чистота: 60,61%; МС (маса/заряд): 411 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,9Гц), 7,85 (1H, d, J=9,3Гц), 7,58 (1H, t, J=1,6Гц), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, J=8,2Гц), 7,05 (1H, d, J=7,8Гц), 6,53 (1H, dd, J=8,4Гц, J=2,1Гц), 4,72 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,95 (1H, квинтуплекс J=7,2Гц), 1,26 (6H, d, J=7,2Гц) (R=CO₂Et) РХ/МС: тривалість утримання: 26,99 хвилин; чистота: 39%; МС (маса/заряд): 425 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,9Гц), 7,85 (1H, d, J=9,3Гц), 7,58 (1H, t, J=1,6Гц), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, J=8,2Гц), 7,05 (1H, d, J=7,8Гц), 6,53 (1H, dd, J=8,4 та 2,1Гц), 4,71 (2H, s), 4,25 (2H, q, J=7,2Гц), 2,95 (1H, квинтуплекс, J=7,2Гц), 1,31 (3H, t, J=7,2Гц), 1,26 (6H, d, J=7,2Гц).

7.3.350 N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940281

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. РХ/МС: тривалість утримання: 26,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 435 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,41 (2H, si), 8,27 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=3,9Гц), 7,98 (1H, m), 7,77-7,60 (3H, m), 7,37 (1H, t, J 8,1Гц), 7,22 (1H, d, J 8,1Гц), 3,98 (3H, s), 1,34 (9H, s).

7.3.351 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940283

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-4-піримідиндіаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. РХ/МС: тривалість утримання: 26,05 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 420 (M⁺), 422 (МН⁺); ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,00 (1H, s), 9,95 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=4,8Гц), 8,11 (1H, s), 7,74 (3H, m), 7,35 (1H, s), 7,35 (1H, t, J=7,2Гц), 7,12 (1H, d, J=7,2Гц), 3,99 (3H, s), 2,83 (1H, sept, J=6,9Гц), 1,20 (6H, d, J=6,9Гц).

7.3.352 N2-(1,1-дігідроізобензофур-1-он-6-іл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926786)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,1-дігідроізобензофур-1-он-6-іл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та сполуки 6-аміно-1,1-дігідроізобензофур-1-он. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,20 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,10 (d, 1H, J=1,2Гц), 7,86 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,54 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,22 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,13 (dd, 1H, J=2,1 та 9Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,34 (s, 2H), 4,20 (s, 4H); РХ/МС:

тривалість утримання: 17,40 хвилин; чистота: 83%; МС (маса/заряд): 395 (МН⁺).

7.3.353 N2-[3-(3-ацетамідфенокси)пропіл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926787)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(3-ацетамідфенокси)пропіл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-N-ацетамідфенокси-3-пропіламіну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,45 (bs, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J=3Гц), 7,31 (s, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, J=9Гц), 6,53 (d, 1H, J=6,6Гц), 4,18 (s, 4H), 3,95 (t, 2H, J=6Гц), 2,48 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (t, 3H, J=7,8Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,58 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 454 (МН⁺).

7.3.354 N2-[4-(4,5-діхлор-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926788)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4,5-діхлор-1H-імідазол-1-іл)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4,5-діхлор-1H-імідазоламіну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,10 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,2Гц), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,36 (d, 1H, J=9Гц), 7,25 (d, 1H, J=3Гц), 7,14 (dd, 1H, J=2,1 та 9Гц), 6,85 (d, 1H, J=8,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,59 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 474 (МН⁺).

7.3.355 N2-(2,4-диметоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926789)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,4-диметоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,4-диметоксіаніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,35 (s, 1H), 8,14 (bd, 1H), 7,38 (d, 1H, J=9Гц), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,79 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,66 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,49 (dd, 1H, J=2,4 та 9Гц), 4,22 (s, 4H), 3,77 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,93 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 399 (МН⁺).

7.3.356 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926790)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-ізопропіланіліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,37 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,26 (d, 1H, J=3Гц), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H, J=3,3 та 8,7Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,23 (s, 4H), 2,85 (септет, 1H, J=7,2Гц), 1,17 (d, 6H, J=6,9Гц); РХ/МС: тривалість

утримання: 24,91 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 381 (МН⁺).

7.3.357 N2-(3,5-диметоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926791)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-диметоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-диметоксіаніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,14 (dd, 1H, J=2,1 та 8,7Гц), 6,79 (d, 1H, J=9Гц), 6,72 (s, 1H), 6,20 (d, 1H, J=1,8Гц), 4,21 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,19 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 399 (МН⁺).

7.3.358 N2-(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926792)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,5-діметил-4-гідроксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,69 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,16 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,05 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,02 (d, 1H, J=1,2Гц), 6,66 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,19 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,80 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 383 (МН⁺).

7.3.359 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(5-метил-3-феніл-4-оксазолил)-2,4-піримідиндіамін (R926793)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-3-феніл-4-оксазолил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-метил-3-феніл-4-оксазолиламіну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,80-7,65 (m, 2H), 7,45 (bd, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,65 (bd, 1H), 4,20 (s, 4H), 2,35 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,61 хвилин; чистота: 78%; МС (маса/заряд): 420 (МН⁺).

7.3.360 N4-(3,5-диметоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926795)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіяцетату. РХ/МС: тривалість утримання: 21,02 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 429 (МН⁺).

7.3.361 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926797)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-

N2-(3-етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-диметоксіфеніл)-5-етоксикарбоніл-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 27,60 хвилин; чистота: 82%; МС (маса/заряд): 495 (МН⁺).

7.3.362 N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926798)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-етоксикарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 24,78 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 453 (МН⁺).

7.3.363 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926614)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофурану. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,59 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,53 (d, 1H, J=7,5Гц), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

7.3.364 N2-(2-етоксикарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926615)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксикарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 2-етоксикарбоніл-5-аміноіндолу. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,34 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (q, 1H, J=6,9Гц), 1,40 9t, 3H, J=7,5Гц).

7.3.365 N2-[4-(4,5-діхлор-1H-імідазол-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926777)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4,5-діхлор-1H-імідазол-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та (4,5-діхлор-N4-імідазол-1-іл)-4-аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,09 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 431 (МН⁺).

7.3.366 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926778)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 4-

ізопропіланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,08 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺).

7.3.367 5-фтор N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(5-метил-4-оксазоліл-2-феніл)-2,4-піримідиндіамін (R926779)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміна, 5-фтор N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(5-метил-4-оксазолілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 5-метил-4-оксазоліл-2-феніл-1-аміну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,08 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺). РХ/МС: тривалість утримання: 19,17 хвилин; чистота: 81%; МС (маса/заряд): 378 (МН⁺).

7.3.368 N2-(3,5-диметоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926780)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-диметоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3,5-диметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,61 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 357 (МН⁺).

7.3.369 N4-(4-трет-бутоксикарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926572)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутоксикарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та метил-4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,49 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,40 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,89 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,85 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,62 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,68 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 499 (МН⁺).

7.3.370 5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926487)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофурану. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,09 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,96 (d, 1H, J=3Гц), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,40 (dd, 1H, J=6,3Гц), 7,24 9 m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,74 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,68 (dd, 1H, J=2,1 та 6,9Гц), 4,49 (sept, 1H, J=5,7Гц), 3,98 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J=5,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,86 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.371 N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926474)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(трет-бутилкарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-тримідинаміну та 2-етоксікарбоніл-5-амінооліндолу. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,05 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,85 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,58 (d, 2H, J=9Гц), 7,36-7,10 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (bd, 1H), 6,84 (dd, 1H, J=7,2Гц), 4,36 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,40 (t, 3H, J=7,5Гц), 1,33 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 28,67 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 449 (MH^+).

7.3.372 N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926477)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(трет-бутилкарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,6 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,86 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,54-7,36 (m, 6H), 6,90 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47188; PX/MC: тривалість утримання: 29,69 хвилин; чистота: 84%; MC (маса/заряд): 393 (M-41).

7.3.373 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926485)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, M2-(3,4-етилendioксифеніл)-M4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,18 (s, 4H), 3,95 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 26,63 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 437 (MH^+).

7.3.374 N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926774)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,67 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (bd, 1H, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,25 (t, 3H, J=6,9Гц); PX/MC: тривалість утримання: 22,03 хвилин; чистота: 84%; MC (маса/заряд): 441 (MH^+).

7.3.375 N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926775)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3-гідроксаніліну. PX/MC: тривалість утримання: 19,50 хвилин; чистота: 84%; MC (маса/заряд): 399 (MH^+).

7.3.376 N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945171)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксаніліну. ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,4, 24-4,31 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 6,77 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,95 (dm, J=8,7Гц, 1H), 7,06 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,71 (d, J=9,0Гц, 2H), 8,15 (m, 1H); PX/MC: 15,23мин, 97,05%; MC (маса/заряд): 412,01 (MH^+).

7.3.377 (R935019): 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[ди-(4-хлорфеніл)метил]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[ди-(4-хлорфеніл)метил]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та N-(2-хлор-5-фтор-піримідинил)-1,1-ди-(4-хлорфеніл)метиламіну. PX/MC: тривалість утримання: 25,59 хвилин; чистота: 91%; MC (маса/заряд): 421 ($\text{MH}^+\text{-Cl}$).

7.3.378 (R935020): N4-(флуорен-9-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, N4-(флуорен-9-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(флуорен-9-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,74 (d, 2H, J=7,6Гц), 7,64 (d, 2H, J=7,6Гц), 7,41-7,28 (m, 6H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,28 (d, 1H, J=8,8Гц); PX/MC: тривалість утримання: 23,27 хвилин; чистота: 89%; MC (маса/заряд): 385 (MH^+).

7.3.379 (R935021): (\pm)-5-фтор-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, (\pm)-5-фтор-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та (\pm)-N-(2-хлор-5-фтор-піримідинил)-1-(4-фторфеніл)етиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,79 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,38-7,34 (dd, 2H, J=5,2 та 8,5Гц),

7,14 (t, 1H, J=4,5Гц), 7,09 (d, 1H, J=8,5Гц), 7,03 (d, 1H, J=8,5Гц), 6,84 (br s, 1H), 6,84-6,78 (ddd, 1H, S=0,8,2,0, та 8,2Гц), 6,46-6,42 (ddd, 1H, J=0,8; 2,0 та 8,2Гц), 5,26 (перекриваючися dq, 1H, J=7,1 та 7,9Гц), 5,18 (d, 1H, J=7,1Гц), 1,59 (d, 3H, J=7,1Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 21,52 хвилини; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 343 (МН⁺).

7.3.380 (R935023): (±)-5-бром-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну, (±)-5-бром-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та (±)-5-бром-2-хлор-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 4H), 6,82 (dd, 1H, J=2,2 та 8,2Гц), 6,46 (d, 1H, J=2,2 та 8,2Гц), 5,50 (br d, 1H, J=7,0), 5,27 (перекриваючися dq, 1H, J=7,1 та 7,9Гц), 1,58 (d, 3H, J=7,0Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,64 хвилини; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 404 (МН⁺)

7.3.381 (R935025): 5-бром-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-2-карбометоксіпірол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну, 5-бром-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-5-карбометоксіпірол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та 5-бром-2-хлор-N-(N-метил-2-карбометоксіпірол-4-іл)-4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,09 (d, 1H, J=8,5Гц), 7,04 (d, 1H, J=8,5Гц), 6,90 (d, 1H, J=4,5Гц), 6,81 (d, 1H, J=1,8Гц), 6,5 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,73 хвилини; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 419 (МН⁺)

7.3.382 (R935029): 4-аміно-5-бром-N2-(3-гідроксіфеніл)-2-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну, 4-аміно-5-бром-N2-(3-гідроксіфеніл)-2-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-аміно-5-бром-2-хлорпіримідину та 3-амінофенолу. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,33 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,14-6,06 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=1,7Гц), 6,54 (td, 1H, J=1,7Гц та 7,0Гц).

7.3.383 R935134: 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Реакцію між 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміном та 5-(4-амінофеноксіметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазолом проводять під впливом мікрохвиль при температурі 180°C протягом 10-20 хвилини при тиску 20бар. В результаті концентрування та додатку 2N HCl утворюють 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,21 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=5,2Гц), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,46 (br d, 2H, J=7,9Гц), 7,14-7,01 (m, 5H), 6,54

(app d, 1H, J=7,96Гц), 5,56 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,61 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 471 (МН⁺).

7.3.384 R935135: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 5-(4-амінофеноксіметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу у формі дрібних твердих пластівців. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,21 (br s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=5,2Гц), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,60-7,49 (m, 5H), 7,42 (app d, 2H, J=7,0Гц), 7,04 (d, 2H, J=9,4Гц), 6,89 (app d, 2H, J=9,4Гц), 5,56 (s, 2H), 4,58 (септет, 1H, J=6,4Гц), 1,23 (app d, 6H, J=6,4Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,90 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 513 (МН⁺).

7.3.385 R935136: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 5-(4-амінофеноксіметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу у формі дрібних твердих пластівців. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,18 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=4,7Гц), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,65-7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,56 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,90 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 513 (МН⁺).

7.3.386 R935137: 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-4-піримідиндіаміну та 5-(4-амінофеноксіметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,21 (br s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=4,7Гц), 8,09 (br s, 1H), 7,99 (dd, 2H, J=2,3 та 8,2Гц), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 4H), 7,44 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,02 (d, 2H, J=8,8Гц), 5,55 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,61 хвилини; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 553 (МН⁺).

7.3.387 R935138: 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-

N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу у формі дрібних твердих пластівців. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,12 (d, 1H, J=4,7Гц), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,69 (dd, 2H, J=3,5 та 8,8Гц), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, J=9,9Гц), 6,98 (m, 3H), 6,38 (br s, 1H), 5,58 (s, 2H). PX/МС: тривалість утримання: 24,83 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 471 (MH^+).

7.3.388 R935139: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксаніліну у формі дрібних твердих пластівців. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,21 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,7Гц), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 5H), 7,34 (d, 2H, J=7,6Гц), 7,07 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,86 (d, 2H, J=8,8Гц), 5,59 (s, 2H), 4,54 (sept, 1H, J=5,8Гц), 1,22 (d, 6H, J=5,8Гц); PX/МС: тривалість утримання: 29,64 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 513 (MH^+).

7.3.389 R935140: N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,31 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=4,7Гц), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,68-7,49 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,90 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,59 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 4H); PX/МС: тривалість утримання: 21,35 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 513 (MH^+).

7.3.390 R935141: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін в виде дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,91 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,7Гц), 7,43 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,96 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,58 (app d, 1H, J=7,6Гц), 5,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); PX/МС:

тривалість утримання: 18,68 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 409 (MH^+).

7.3.391 R935142: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу у формі дрібних твердих пластівців. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,16 (d, 1H, J=5,2Гц), 7,52 (dd, 2H, J=3,5Гц та 9,3Гц), 7,40 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,98 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,88 (d, 2H, J=9,3Гц), 5,44 (s, 2H), 4,58 (sept, 1H, J=5,8Гц), 2,34 (s, 3H), 1,24 (d, 6H, J=5,8Гц); PX/МС: тривалість утримання: 24,47 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.392 R935143: N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксі)феніл-4-піримідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу у формі дрібних твердих пластівців. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,12 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,55 (d, 2H, J=1,7 та 8,8Гц), 7,30 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,17 (td, 1H, J=2,9 та 8,8Гц), 6,88 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,77 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,38 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 21,34 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.393 R935144: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксаніліну у формі дрібних твердих пластівців. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,11 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H, J=5,3Гц), 7,61 (dd, 2H, J=8,8Гц), 7,34 (d, 2H, J=7,3Гц), 7,01 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,84 (d, 2H, J=8,8Гц), 5,47 (s, 2H), 4,54 (септет, 1H, J=5,8Гц), 2,34 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J=6,4Гц); PX/МС: тривалість утримання: 24,31 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.394 R935145: N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор(?) -2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-

оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,81 (br s, 1H), 9,67 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,63 (dd, 2H, $J=4,1$ та $8,8\text{Гц}$), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,89 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,76 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,46 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,54 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.395 R935146: 5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофурану. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,14 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,02 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,47 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,46 хвилини; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 491 (MH^+).

7.3.396 R935147: 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін в виде дрібних пластівців продукта отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,11 (d, 1H, $J=4,6\text{Гц}$), 7,66 (d, 2H, $J=5,8\text{Гц}$), 7,06-6,97 (m, 5H), 6,42-6,40 (?) (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,00 хвилини; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 409 (MH^+).

7.3.397 R935148: N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-[4-етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,70 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,29 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,23 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,98 (dd, 1H, $J=2,1$ та $8,8\text{Гц}$), 6,66 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 24,51 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.398 R935150: N2-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (або N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну), N2-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-4-піримідинаміну та 4-етоксикарбоніл(діметил)метиланіліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,18 (br s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,56 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,54 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,09 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,86 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,56 (септет, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 4,02 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,43 (s, 6H), 1,26 (d, 6H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,09 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 28,49 хвилини; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.399 R935179: N2-[4-(2,3-дігідроксіпропоксі)феніл]-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2,3-дігідроксіпропоксі)феніл]-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилendioксіфеніл)-4-піримідинаміну та 4-(2,3-дігідроксіпропоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,51 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,32 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,17 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 6,77 (dd, 3H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,90 (d, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 4,64 (t, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 4,23-4,19 (m, 4H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, $J=5,3\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 15,04 хвилини; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 429 (MH^+).

7.3.400 R935180: N2-[4-(2,3-дігідроксіпропоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2,3-дігідроксіпропоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 4-(2,3-дігідроксіпропоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,58 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,22 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,12 (dd, 2H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 6,79 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,45 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,91 (d, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 4,65 (t, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,44 (t, 2H, $J=5,3\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 12,79 хвилини; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 387 (MH^+).

7.3.401 R935175: N2-[4-(2,3-дігідроксіпропоксі)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2,3-дігідроксіпропоксі)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-

ізоргоксіфеніл)-4-піримідинаміну та 4-(2,3-дігідроксіпропоксі)аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,58 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,49 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,85 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,76 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$); 4,89 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 4,63 (t, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 4,56 (септет, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 3,90-3,89 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, $J=5,3\text{Гц}$), 1,25 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 17,48 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 429 (MH^+).

7.3.402 R935169: N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-4-пірімідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,87 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,56 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,35 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,91 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,83 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,50 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,2\text{Гц}$), 4,13 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,58 (s, 6H), 1,19 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 22,97 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 411 (MH^+).

7.3.403 R935164: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[(N-метил-2-метоксікарбоніл)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, необхідний продукт 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[(N-метил-2-карбометоксі)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та N-метил-2-метоксікарбоніл-4-амінопіролгідрохлориду з додатком діізопропілетиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (br s, 1H), 7,44 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,08 (br s, 1H), 6,99-6,85 (m, 3H), 6,70 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 6,63 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 4,52 (септет, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,34 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 23,89 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 400 (MH^+).

7.3.404 R935165: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[(N-метил-2-карбометоксі)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[(N-метил-5-карбометоксі)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-2-карбометоксі)пірол-4-іл)-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,36 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,22 (d, 1H, $J=1,1\text{Гц}$), 6,87 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,84 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 6,61 (br s, 1H), 4,49 (септет, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 3,82 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 23,36 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 400 (MH^+).

7.3.405 R935166: N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[(N-метил-2-метоксікарбоніл)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-[(N-метил-2-карбометоксі)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-2-метоксікарбоніл)пірол-2-іл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,76 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,58 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,02 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 400 (MH^+).

7.3.406 R935167: N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,68 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,46 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,22 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,75 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,48 (септет, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 4,04 (qt, 2H, $J=7,0\text{Гц}$), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$), 1,10 (t, 3H, $J=7,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 28,11 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.407 R935159: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-гідроксіфеніл]-піримідин-2,4-діаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та метил-4-амінофеноксіацетату. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,46 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,42 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,88 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 6,85 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 6,78 (br s, 1H), 6,63 (br d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 4,61 (s, 2H), 4,53 (септет, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 3,81 (s, 3H), 1,35 (d, 6H, $J=6,4\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 23,19 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 427 (MH^+).

7.3.408 R935157: N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-гідроксіфеніл]-піримідин-2,4-діаміну, N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР

(CDCl₃): δ 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,43 (d, 2H, J=9,3Гц), 7,33 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,87 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J=2,3Гц), 4,62 (s, 2H), 4,13 (qt, 2H, J=7,0Гц), 3,81 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, 7,0Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,20 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 483 (МН⁺).

7.3.409 R935152: N2-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-[4-(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 4-[1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]аніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,93 (d, 1H, J=7,6Гц), 6,68 (d, 2H, J=8,2Гц), 4,08 (qt, 2H, J=7,0Гц), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, J=7,0Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,15 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 411 (МН⁺).

7.3.410 N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940257)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,82 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 353 (МН⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,96 (1H, d, J=3Гц), 7,61 (1H, ddd, J=7,5; 2,2 та 0,9Гц), 7,49 (1H, t, J=2,5Гц), 7,27 (1H, m), 7,18 (1H, t, J=8,1Гц), 7,99 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J=7,5 та 2,5Гц), 6,80 (1H, d, J=7,5Гц), 6,72 (2H, m), 6,58 (1H, ddd, J=7,5; 2,5 та 0,9Гц), 6,52 (1H, ddd, J=7,5; 2,5 та 0,9Гц), 1,28 (9H, s).

7.3.411 N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін та N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940258)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, суміш N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-4-піримідиндіаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 20,34 хвилин; (CO₂Me); чистота: 17%; МС (маса/заряд): 432 (М⁺); РХ/МС: тривалість утримання: 21,83 хвилин; чистота 78%; МС (маса/заряд): 446 (М⁺).

7.3.412 N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940260)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-

(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-диметоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та етил-3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 24,87 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 397 (МН⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,92 (1H, d, J=3,4Гц), 7,50 (1H, d, J=8Гц), 7,28 (1H, t, J=2,3Гц), 7,21 (1H, d, J=8Гц), 7,18 (1H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,84 (2H, d, J=9,2Гц), 6,65 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,72 (3H, s), 1,26 (9H, s).

7.3.413 N2-[2-(N-бензилпіперазин)етил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940261)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N-бензилпіперазин)етил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 4-(N-бензилпіперазин)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,15 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 422 (М⁺), 423 (МН⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): 58,42 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=3,9Гц), 7,32-7,08 (6H, m), 6,73 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=8,1 та 2,1Гц), 6,51 (1H, d, J=7,5Гц), 5,18 (1H, s), 3,59 (2H, m), 3,02 (2H, m), 2,71-2,41 (3H, m), 2,10-1,16 (5H, m).

7.3.414 N2-[2-(N-бензилпіперазин)етил]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940262)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N-бензилпіперазин)етил]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-диметоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 4-(N-бензилпіперазин)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,48 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 466 (М⁺), 467 (МН⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,82 (1H, d, J=3,9Гц), 7,44 (1H, s), 7,33-7,10 (6H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,9 та 2,5Гц), 6,84 (1H, d, J=8,9Гц), 6,58 (1H, s), 5,40 (1H, s), 3,91 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,41 (2H, m), 2,87 (2H, m), 2,51 (3H, m), 1,80 (2H, m), 1,60 (4H, m), 1,30 (1H, m).

7.3.415 N2-[4-(N-бензилпіперидіно)]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940263)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-бензилпіперидіно)]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-диметоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та N-бензил-4-амінопіперидіну. РХ/МС: тривалість утримання: 15,52 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 438 (МН⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,81 (1H, d, 3,3Гц), 7,35-7,18 (5H, m), 7,10 (1H, dd, J=8,7 та 2,6Гц), 6,84 (1H, d, J=8,7Гц), 6,56 (1H, s), 4,73 (1H, d, J=6,9Гц), 3,89 (6H, s), 3,75 (1H, m), 3,51 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,66-1,44 (4H, m).

7.3.416 N2-[4-(N-бензилпіперидін)]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940264)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-

2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-бензилпіперидін-)]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та N-бензил-4-амінопіперидіну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,00 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 394 (M⁺), 395 (MH⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,81 (1H, d, J=3,6Гц), 7,40-7,28 (5H, m), 7,21-7,4 (2H, m), 6,69 (1H, m), 6,62 (1H, m), 6,59 (1H, m), 5,20 (1H, s), 3,65 (2H, s), 3,50 (1H, s), 3,03 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,13 (1H, m), 1,95-1,70 (1H, m), 1,58 (4H, m).

7.3.417 N4-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940270)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 27,30 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 439 (MH⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,50 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J=4,2 та 1,8Гц), 7,81 (1H, d, J=7,2Гц), 7,49 (1H, t, 2,4Гц), 7,30-7,28 (3H, m), 7,14-7,03 (2H, m), 6,46 (1H, d, J=7,8Гц), 4,57 (2H, s), 4,13 (2H, q, J=7,2Гц), 1,23 (9H, s), 1,18 (3H, t, J=7,2Гц).

7.3.418 N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940271)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 25,46 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 400 (M⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,63 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,9Гц), 7,92 (1H, d, J=8,8Гц), 7,58 (2H, m), 7,40-7,20 (3H, m), 2,22 (3H, s), 1,35 (9H, s).

7.3.419 N2-(3-трет-бутилкарбоніламінофеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940275)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилкарбоніламінофеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-бутилкарбоніламіноаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,19 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 396 (MH⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,42 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,21 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=3,9Гц), 7,90 (1H, s), 7,55 (1H, dt, J=6,9 та 2,1Гц), 7,51 (1H, dd, J=7,8 та 1,5Гц), 7,26-7,13 (4H, m), 6,57 (1H, dd, J=7,5 та 1,5Гц), 1,30 (9H, s).

7.3.420 N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940294

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-

2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-N4-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-метоксикарбоніл-5-амінобензофурану. РХ/МС: тривалість утримання: 21,34 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 434 (M⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,90 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,4-8,12 (4H, t), 7,35-7,67 (4H, t), 5,50 (2H, s), 3,98 (3H, s).

7.3.421 N2-[3-етоксикарбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940285

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, реакції N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 20,55 хвилин; чистота: 76%; МС (маса/заряд): 438 (M⁺), 440 (MH⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,70 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,23-8,06 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=8,1Гц), 7,30 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=8,1Гц), 6,43 (1H, d, J=8,1Гц), 5,37 (1H, s), 5,37 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,13 (2H, q, J=7,2Гц), 1,18 (3H, t, J=7,2Гц).

7.3.422 N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926804)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-диметоксифеніл)-N4-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-диметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 24,12 хвилин; чистота: 86%; МС (маса/заряд): 443 (MH⁺).

7.3.423 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926805)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-трифторметиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 25,88 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 407 (MH⁺).

7.3.424 N2-(2-етоксикарбоніліндол-7-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридин діамін (R926808)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксикарбоніліндол-7-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридин діамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-етоксикарбоніл-7-аміноіндолу. РХ/МС:

тривалість утримання: 24,11 хвилин; чистота: 88%, МС (маса/заряд): 450 (МН⁺).

7.3.425 N4-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-5-фтор-N2-(3-етоксікарбонілметиленаоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926809)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-5-фтор-N2-(3-етоксікарбонілметиленаоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[4-(4,5-дихлор-N4-імідазол-1-іл)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та етил-3-амінфеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 25,22 min, чистота: 77%; МС (маса/заряд): 519 (МН⁺).

7.3.426 N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926813)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(1,3-оксазол-5-іл)аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,25 хвилин; чистота: 81%, МС (маса/заряд): 406 (МН⁺).

7.3.427 N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піридин едіамін (R926814)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-5-фтор N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піридин едіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну та 2-етоксікарбоніл-7-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 25,4 хвилин; чистота: 91%.

7.3.428 N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950207)

N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін (50 мг, 0,18 ммоль) розчиняють у безводнім MeOH (1 мл), додають до отриманого розчину 3-аміноанілін (163 мг, 1,2 ммоль), та нагрівають суміш у колбі із зворотним холодильником протягом 4 днів (температура масляної ванни - 70°C). Після цього, суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:ацетон, 9:1) з метою утворення N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,66 (d, 1H, J=3,6 Гц), 7,18 (d, 1H, J=2,1 Гц), 7,09 (t, 1H, J=2,1 Гц), 6,80-6,90, (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,57 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,10 (m, 4H); РХ/МС чистота: 90,7%; МС (маса/заряд): 354,13 (М⁺, 100).

7.3.429 N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950186)

Аналогічно приготуванню N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-(3-

етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-етоксікарбонілметиленамінофеніланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,29 хвилин; чистота: 95,7%; МС (маса/заряд): 440,41 (МН⁺).

7.3.430 N4-(3,5-дихлор-4-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленаоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950185)

Аналогічно приготуванню N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-дихлор-4-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленаоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-дихлорфеніл-4-гідроксі)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 22,51 хвилин; чистота: 96,1%; МС (маса/заряд): 466,88 (МН⁺).

7.3.431 N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950162)

Суміш N4-(3-амінофеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну (10 мг, 0,06 ммоль) та 2-метоксікарбоніл-5-амінбензофурану (36 мг, 0,18 ммоль) нагрівають у колбі із зворотним холодильником у безводному MeOH (0,5 мл) протягом 2 днів (температура масляної ванни - 100°C). Після цього, суміш охолоджують до 22°C, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:ацетон, 9:1) з метою утворення N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, J=1,7; 3,5 Гц), 7,46-7,59 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H); РХ/МС чистота: 97,8%; MS (ES) m/e 394,02 (М⁺, 70).

7.3.432 N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950163)

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-амінофеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-гідроксіаніліну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,94 (d, 1H, J=4,1 Гц), 7,20 (m, 2H), 6,89-7,00 (m, 4H), 6,30 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 11,92 хвилин; чистота: 95,0%; МС (маса/заряд): 312,09 (МН⁺).

7.3.433 N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950164)

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-амінофеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-ізопропоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,52 хвилин; чистота: 98,9%; МС (маса/заряд): 354,13 (МН⁺).

7.3.434 N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950165)

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-

фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-амінофеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. ¹H ЯМР (DMCO-D6-MeOD, 300МГц): δ 7,90 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,47 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J=1,7Гц), 6,60-6,95 (m, 5H), 6,29 (m, 1H), 4,43 (септет, 1H, J=6,0Гц), 1,18 (d, 6H, J=6,0Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,11 хвилин; чистота: 88,4%; МС (маса/заряд): 354,09 (МН⁺).

7.3.435 N2-(3-фурилметиле)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950210)

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-фурилметиле)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-фурилметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 16,03 хвилин; чистота: 93,5%; МС (маса/заряд): 301,10 (МН⁺).

7.3.436 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(4-метоксифенілоксіетиленаміно)-2,4-піримідиндіамін (R950211)

Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(4-метоксифенілоксіетиленаміно)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-(4-метоксифеніл)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,88 хвилин; чистота: 97,6%; МС (маса/заряд): 371,09 (МН⁺).

7.3.437 N4-(3-амінофеніл)-N2-[[N3-[N4-(3-амінофеніл)]]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін]амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950137)

N4-(3-амінофеніл)-N2-[[N3-[N4-(3-амінофеніл)]]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін]амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-аміноаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 13,10 хвилин; чистота: 96,4%; МС (маса/заряд): 513,01 (МН⁺).

7.3.438 N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(гідроксіетиленаміно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950208)

N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-(гідроксіетиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2-брометанолу. РХ/МС: тривалість утримання: 15,44 хвилин; чистота: 98,6%; МС (маса/заряд): 398,05 (МН⁺).

7.3.439 N2-[3-біс(гідроксіетил)амінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950209)

N2-[3-біс(гідроксіетил)амінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2-брометанолу. РХ/МС: тривалість утримання: 15,64 хвилин; чистота: 97,8%; МС (маса/заряд): 442,06 (МН⁺).

7.3.440 6-етоксикарбоніл-N4-(етоксикарбонілметиле)-N2-(4-

етоксикарбонілметиле)-N2-(4-етоксикарбонілметиле)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R925858)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-гідроксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 6-етоксикарбоніл-N4-(етоксикарбонілметиле)-N2-(4-етоксикарбонілметиле)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-(2-хлор-6-етоксикарбоніл-5-нітро-4-піримідинил)глицинетилового ефіру та етил-4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,00 (bs, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,41 (d, 2H, J=9,0Гц), 6,89 (d, 2H, J=9,0Гц), 4,62 (s, 2H), 4,46 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,31-4,19 (m, 6H), 1,40 (t, 3H, J=7,2Гц), 1,33-1,25 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 30,00 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 492 (МН⁺).

7.3.441 N4-бензилоксі-5-етоксикарбоніл-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925837)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-бензилоксі-5-етоксикарбоніл-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-бензилоксі-2-хлор-5-етоксикарбоніл-4-піримідинаміната 1,4-бензодиоксан-6-аміна. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, J=8,4Гц), 4,98 (s, 2H), 4,23-4,17 (m, 6H), 1,26 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,4 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 423 (МН⁺).

7.3.442 N4-бензилоксі-5-етоксикарбоніл-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925824)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-бензилоксі-5-етоксикарбоніл-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-бензилоксі-2-хлор-5-етоксикарбоніл-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 24,28 хвилин; чистота: 88%; МС (маса/заряд): 381 (МН⁺).

7.3.443 N2,N4-біс[4-(амінокарбонілметиле)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін] (R945025)

Суміш 4-нітрофенола (7,65г, 55ммоль), 2-бромацетаміда (6,90г, 50ммоль) та K₂CO₃ (13,8г, 0,1моль) перемішують в ацетоні (50мл) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, розчиняють водою, а ацетон видаляють при зниженому тиску. Утворений залишок світло-жовтого кольору збирають за допомогою фільтрації, промивають водою та висушують з метою отримання 1-амінокарбонілметиле)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (8,28г, 84%).

Гідрування 1-амінокарбонілметиле)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (3г, 15ммоль) у метанолі (50мл), каталізованому завдяки 10%-ного Pd-C (500мг) та Na₂SO₄ (500мг) при тиску 50фунтів/кв. дюйм протягом 2 годин, приводить до утворення 4-(амінокарбонілметиле)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (2,59г, кількісний вихід).

4-(амінокарбонілметиле)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (500мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідин (200мг, 1,2ммоль) розчиняють у метанолі (10мл) та воді

(1мл) і перемішують при температурі 70°C протягом 24 годин. Після цього метанол видаляють при зниженому тиску. Водний розчин, що залишився, підкислюють за допомогою 1N HCl (80мл). Утворений залишок білого кольору збирають фільтрацією з метою отримання N2,N4-біс[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна (370мг, 72%). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 4,46 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,81 (br, NH, 2H), 6,91 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,98 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,20 (br, 2H, NH), 7,63 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,93 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,27 (br, 1H, NH); PX/MC: тривалість утримання: 13,91 хвилин; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 427,02 (MH⁺).

7.3.444 N2,N4-біс[4-(ціанметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945032)

К розчину N2,N4-біс[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна (200мг, 0,47ммоль) в ТГФ (10мл) при кімнатній температурі додають трифтороцтовий ангідрид (0,33мл, 2,35ммоль) та піридин (0,38мл, 4,7ммоль), після чого перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш розчиняють етилацетатом (80мл) та 1N HCl (80мл). Органічний шар промивають розчином 1N HCl (2x60мл), водою (2x60мл) та розсолем (60мл). Шар етилацетата висушують та випаровують. Залишок рекристалізують із етилацетата та гексана з метою утворення N2,N4-біс[4-(ціанметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна (159мг, 87%) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 5,09 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,08 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,17 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,63 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,77 (d, J=9,3Гц, 2H), 8,17 (d, J=4,8Гц, 1H), 9,55 (br, 1H, NH), 11,00 (br, 1H, NH); PX/MC: 21,47 min.; 96,11%; MC (маса/заряд): 391,20 (MH⁺).

7.3.445 N2,N4-біс[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945033)

До розчину N2,N4-біс[4-(ціанметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (100мг, 0,26ммоль) у ДМФ (10мл) додають NH₄Cl (136мг, 2,54ммоль), азид натрію (100мг, 1,54ммоль) та одну краплю оцтової кислоти, після чого отриманий розчин залишають перемішуватися при температурі 70°C протягом ночі. Далі, цей розчин титрують за допомогою етилацетата (80мл) з утворенням осаду. Цей осад збирають за допомогою фільтрації, промивають розчином 1N HCl та водою з метою отримання N2,N4-біс[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (66мг, 54%) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 5,31 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,93 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,00 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,04 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,57 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,81 (d, J=4,2Гц, 1H); PX/MC: 16,54 хвилин; чистота: 88,34%; MC (маса/заряд): 477,02 (MH⁺).

7.3.446 N2,N4-біс(4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945034)

Суміш 4-амінобензойної кислоти (410мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль) перемішують у метанолі (10мл) та воді (1мл) при температурі 100°C протягом 24 годин з

метою отримання N2,N4-біс(4-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, після чого видаляють метанол. Утворений осад знову розчиняють у ДМФ (10мл), додають карбонат калію (1,65г, 12ммоль) та йодометан (0,37мл, 6ммоль), перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розчиняють за допомогою 1N HCl (80мл) та етилацетату (80мл). Шар етилацетату промивають розчином 1N HCl (60мл) та води (60мл). Органічний шар відділяють, висушують, випаровують та рекристалізують утворений осад із етилацетату/гексану з метою утворення N2,N4-біс(4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (150мг, 63%). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,88-7,97 (m, 4H), 7,98-8,05 (m, 4H), 8,18 (d, J=3,0Гц, 1H), 9,00 (br, 1H, NH), 9,04 (br, 1H, NH); PX/MC: тривалість утримання: 27,07 хвилин; чистота: 95,54%; MC (маса/заряд): 397,04 (MH⁺).

7.3.447 N2,N4-біс(3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945035)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180мг, 76%) отримують в результаті реакції 3-амінобензойної кислоти (410мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,37 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,47 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,5Гц, 1H), 8,02 (d, J=6,3Гц, 1H), 8,10 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,24 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,36 (d, J=11,4Гц, 2H), 8,74 (br, 1H, NH), 8,82 (br, 1H, NH); PX/MC: тривалість утримання: 22,77 хвилин; чистота: 91,04%; MC (маса/заряд): 397,00 (MH⁺).

7.3.448 N2,N4-біс(3-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945036)

Розчин N2,N4-біс(3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (100мг, 0,25ммоль) та NaOH (140мг, 3,5ммоль) перемішують у суміші ТГФ:H₂O (по 5мл кожного розчинника) при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш, отриману в результаті реакції, розчиняють водою (60мл) та етилацетатом (60мл). Водний шар сепарують та підкислюють розчином 1N HCl до pH 3. Утворений осад збирають за допомогою фільтрації та рекристалізують із метанолу з метою отримання N2,N4-біс(3-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (54мг, 58%) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,31 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,61 (dm, J=7,8Гц, 1H), 7,76 (dm, J=8,4Гц, 1H), 7,89 (dm, J=7,2Гц, 1H), 7,98 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,37 (m, 1H); PX/MC: тривалість утримання: 15,77 хвилин; чистота: 98,84%; MC (маса/заряд): 369,03 (MH⁺).

7.3.449 N2,N4-біс(4-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945037)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-гіримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (55мг, 59%) отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-

піримідиндіаміну (100мг, 0,25ммоль) та NaOH (200мг, 5ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,77 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,92 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,94 (d, J=8,4Гц, 2H), 8,02 (d, J=8,7Гц, 2H), 8,07 (d, J=3,6Гц, 1H); PX/МС: тривалість утримання: 16,34 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 368,87 (MH^+).

7.3.450 N_2, N_4 -біс(3-ізопропіламінокарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926412)

N_2, N_4 -біс(3-ізопропіламінокарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 1 еквіваленту N_2, N_4 -біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 3 еквівалентів ізопропілізоціанату в присутності піридину у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі протягом 24 годин з послідовної екстракції використовуючи CH_2Cl_2 . ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,82 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,66 (bd, 1H), 7,48 (bd, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,76-6,76 (m, 2H), 6,56 (bd, 1H, J=8,1Гц), 6,45 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4Гц), 4,70 (m, 2H), 1,05 (d, 12H, J=6,3Гц); ^{19}F ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): -47206; PX/МС: тривалість утримання: 15,40 хвилин; чистота: 90%.

7.3.451 N_2, N_4 -біс[4-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945040)

Суміш 1,4-діамінбензолу (4г, 37ммоль), етилїзоціанату (1мл, 12,6ммоль) та карбонату калію (8,72г, 63ммоль) перемішують у ТГФ (20мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману в результаті реакції суміш розділяють у розчині 1N HCl (80мл) та етилацетаті (80мл). Водний шар екстрагують за допомогою етилацетата (4x80мл). З'єднані органічні шари висушують, випаровують та рекристалізують із суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексана з метою утворення 4-(етиламінокарбоніламіно)аніліна (1,4г, 62%) у формі твердої фракції сірувато-жовтого кольору.

Аналогічно приготуванню N_2, N_4 -біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N_2, N_4 -біс[4-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180мг, 66%) отримують в результаті реакції 4-(етиламінокарбоніламіно)аніліну (537мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,16 (t, J=7,2Гц, 6H), 3,24 (q, J=7,2Гц, 4H), 7,29 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,40 (t, J=9,0Гц, 4H), 7,55 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,87 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, NH); PX/МС: тривалість утримання: 16,93 хвилин; чистота: 93,43%; МС (маса/заряд): 453,03 (MH^+).

7.3.452 N_2, N_4 -біс[3-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945045)

Аналогічно приготуванню N_2, N_4 -біс[4-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 3-(етиламінокарбоніламіно)анілін (940мг, 83%) отримують в результаті реакції 1,3-діамінобензола (2г, 18,5ммоль), етил-ізоціанату (0,5мл, 6,3ммоль) та карбонату калію (4,36г, 31,5ммоль). N_2, N_4 -біс[3-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180мг, 66%) отримують в результаті реакції 3-(етиламінокарбоніламіно)аніліну (537мг, 3ммоль)

та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,14 (t, J=6,9Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,5Гц, 3H), 3,21 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,22 (q, J=7,5Гц, 2H), 7,06 (ddd, J=0,9, 2,1, 7,8Гц, 1H), 7,10-7,28 (m, 5H), 7,53 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,92 (d, J=5,7Гц, 1H); PX/МС: тривалість утримання: 17,17 хвилин; чистота: 89,63%; МС (маса/заряд): 453,38 (MH^+).

7.3.453 N_2, N_4 -біс(4-гідроксі-3-метоксикарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945043)

Розчин N_2, N_4 -біс(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (70мг, 0,17ммоль) та тіонілхлориду (0,04мл, 0,55ммоль) дефлегмують у MeOH (10мл) протягом ночі. Метанол видаляють in vacuo. Утворений осад розчиняють EtOAc (60мл) та розчином гідрокарбоната натрію (60мл). Шар EtOAc промивають водним розчином NaHCO_3 (60мл) та водою (60мл). Органічний шар висушують, випаровують та кристалізують із $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ з метою отримання N_2, N_4 -біс(4-гідроксі-3-метоксикарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (58мг, 77%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,69 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,81 (d, J=9,3Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,64 (dd, J=2,7; 9,0Гц, 1H), 7,84 (dd, J=2,1 та 8,4Гц, 1H), 8,03-8,07 (m, 3H), 9,14 (s, 1H, NH), 9,34 (s, 1H, NH), 10,16 (s, 1H, OH), 10,29 (s, 1H, OH); ^{19}F ЯМР (282МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -165,60; PX/МС: тривалість утримання: 22,24 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 428,98 (MH^+).

7.3.454 N_2, N_4 -біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945046)

i. 5-Фтор- N_2, N_4 -[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл], [4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945047)

ii. N_2, N_4 -біс[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945048)

Сполука N_2, N_4 -біс[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (30мг, 0,063ммоль), йодометану (0,024мл, 0,38ммоль) та K_2CO_3 (88мг, 0,64ммоль) перемішують у ДМФ (5мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Далі, цю сполуку розбавляють етилацетатом (50мл) та водою (50мл). Органічний шар промивають водою (50мл) та расолом (50мл). Після сепарації, цей шар етилацетату висушують, випаровують та очищують за допомогою колонної флеш-хроматографії (EtOAc /гексан = 2/1, 1/1, EtOAc) з метою отримання суміші наступних сполук: N_2, N_4 -біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну R945046 (6мг, 19%), ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,37 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,65 (d, J=3,0Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,98 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,04 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,42 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,51 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,90 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -168,52; PX/МС: тривалість утримання: 20,44 хвилин; чистота: 94,92%; МС (маса/заряд): 505,02 (MH^+); 5-фтор- N_2, N_4 -[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл], [4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну R945047 (8мг, 25%), ^1H ЯМР

(CDCl₃): δ 4,18 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,36 (s, 3H), 4,37 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,69 (br, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (d, J=9,3Гц, 2H), 6,98 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,99 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,04 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,41 (d, J=9,9Гц, 2H), 7,44 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,50 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,54 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,91 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -168,39, -168,16; РХ/МС: тривалість утримання: 19,42 хвилини; чистота: 91,18%; МС (маса/заряд): 504,99 (МН⁺); та N2,N4-біс[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну R945048 (6мг, 19%), ¹H ЯМР (CD₃OD+CDCl₃): δ 4,20 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,02 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,52 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,66 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,84 (d, J=3,6Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD+CDCl₃): δ -163,12; РХ/МС: тривалість утримання: 18,32 хвилини; чистота: 83,41%; МС (маса/заряд): 504,99 (МН⁺).

7.3.455 N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945052)

Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін (270мг, 76%) отримують в результаті реакції 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (398мг, 2,4ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (200мг, 1,2ммоль). Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (120мг, 80%) отримують в результаті реакції метил 4-амінофеноксіацетату (183мг, 1ммоль) та N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну (100мг, 0,34ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 3,25 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,45 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,49 (d, J=9,3Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,13 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,71 (d, J=5,1Гц, 1H), 9,46 (br, 1H, NH), 9,78 (br, 1H, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 16,65 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 442,01 (МН⁺).

7.3.456 N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945053)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (52мг, 68%) отримують в результаті реакції N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (80мг, 0,18ммоль), трифтороцтового ангідриду (0,13мл, 0,92ммоль) та піридину (0,15мл, 1,84ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,24 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,36 (d, J=9,3Гц, 2H), 6,59 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,06 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,28 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,58 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,59 (br, 1H, NH), 8,85 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ДМСО-d₆): δ -166,26; РХ/МС: тривалість

утримання: 21,37 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 424,01 (МН⁺).

7.3.457 N2,N4-біс[3-гідроксі-4-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945056)

Розчин 4-аміно-2-гідроксібензойної кислоти (1г, 6,5ммоль) у MeOH (15мл) та концентрованій сульфоновій кислоті (1мл) дефлегмують протягом ночі. Отриману в результаті реакції суміш швидко охолоджують за допомогою водного розчину NaHCO₃ (60мл) та EtOAc (60мл). Органічний шар сепарують, висушують та випаровують з метою отримання 3-гідроксі-4-метоксікарбоніланіліну.

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-гідроксі-4-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (105мг, 41%) отримують в результаті реакції 3-гідроксі-4-метоксікарбоніланіліну (500мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,31 (dd, J=2,4; 9,0Гц, 1H), 7,56 (dd, J=2,1; 8,7Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,67 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,67 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,79 (d, J=9,0Гц, 1H), 8,28 (d, J=3,6Гц, 1H), 9,72 (s, 1H, NH), 9,82 (s, 1H, NH), 10,77 (s, 1H, OH), 10,80 (s, 1H, OH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ДМСО-d₆): δ -161,74; РХ/МС: тривалість утримання: 31,47 хвилини; чистота: 96,03%; МС (маса/заряд): 428,99 (МН⁺).

7.3.458 N2-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945060)

Аналогічно приготуванню N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (145мг, 68%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-4-піримідиндіаміну (150мг, 0,48ммоль) та 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (240мг, 1,44ммоль). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,70 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,7Гц, 2H), 8,21 (d, J=4,8Гц, 1H), 10,13 (br, 1H, NH), 10,39 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ДМСО-d₆): δ -162,26; РХ/МС: тривалість утримання: 15,37 хвилини; чистота: 78,49%; МС (маса/заряд): 442,07 (МН⁺).

7.3.459 N2,N4-біс(3-гідроксі-4-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945061)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксі-4-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (50мг, 77%) отримують в результаті реакції N2,N4-біс[3-гідроксі-4-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (70мг, 0,16ммоль) та NaOH (100мг, 2,5ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,21 (dd, J=1,5 та 8,7Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,7Гц, 1H), 8,28 (d, J=3,3Гц, 1H), 9,71 (s, 1H, NH), 9,79 (s, 1H, NH), 11,34 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР

(282МГц, ДМСО- d_6): δ -161,10; РХ/МС: тривалість утримання: 20,76 хвилини; чистота: 84,65%; МС (маса/заряд): 400,95 (МН⁺).

7.3.460 N2-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945062)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-ціанметі леноксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (66мг, 69%) отримують в результаті реакції N2-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (100мг, 0,23ммоль), трифтороцтового ангідриду (0,16мл, 1,13ммоль) та піридину (0,18мл, 2,21ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ацетон- d_6): δ 3,75 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,88 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,90 (d, J=9,3Гц, 2H), 7,48 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,54 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,84 (d, J=4,2Гц, 1H), 9,17 (br, 1H, NH), 10,59 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -164,65; РХ/МС: тривалість утримання: 20,69 хвилини; чистота: 94,35%; МС (маса/заряд): 424,02 (МН⁺).

7.3.461 N2,N4-біс(3-метоксі-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945065)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, метил-2-метоксі-4-нітробензоат (820мг, 77%) отримують в результаті реакції 2-метоксі-4-нітробензойної кислоти (1г, 5ммоль), карбоната калію (1,4г, 10ммоль) та йодометану (0,47мл, 7,5ммоль) у формі твердої фракції білого кольору.

Метил 4-аміно-2-метоксібензоат (600мг, кількісно) формують в результаті гидрування метил-2-метоксі-4-нітробензоату (700мг, 3,3ммоль) у метанолі (10мл), каталізованого за допомогою 5%-ного Pd-C (100мг) та Na₂SO₄ (100мг) при тиску 50 фунтів/кв. дюйм протягом 1 години.

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-метоксі-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180мг, 66%) отримують в результаті реакції метил-4-аміно-2-метоксібензоату (542мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ацетон- d_6): δ 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 7,36 (dd, J=1,8; 8,7Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (dd, J=2,1 та 7,2Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,0Гц, 1H), 8,17 (d, J=3,3Гц, 1H), 8,89 (s, 2H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -165,18; РХ/МС: тривалість утримання: 23,17 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 456,96 (МН⁺).

7.3.462 N2,N4-біс(4-метоксі-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945066)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-метоксі-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, метил-2-гідроксі-5-нітробензоат (880мг, 77%) отримують в результаті реакції 2-гідроксі-5-нітробензойної кислоти (1г, 5,5ммоль),

карбонат калію (3г, 22ммоль) та йодометану (1мл, 16ммоль).

Гидрування метил-2-гідроксі-5-нітробензоату (700мг, 3,3ммоль) з використанням 10%-ного Pd-C (100мг) та Na₂SO₄ (100мг) у MeOH при тиску 50фунтів/кв. дюйм приводить до утворення метил-5-аміно-2-метоксібензоату (600мг).

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксі-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (170мг, 62%) отримують в результаті реакції метил-5-аміно-2-метоксібензоату (542мг, 3ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100мг, 0,6ммоль) у формі твердої фракції рожевого кольору. ¹H ЯМР (ацетон- d_6): δ 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,08 (dd, J=0,8; 9,0Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,66 (dd, J=3,0 та 8,7Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,5 та 3,0Гц, 1H), 7,86 (dt, J=2,7 та 9,0Гц, 1H), 7,98 (t, J=2,7Гц, 1H), 8,32 (d, J=5,1Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -163,88; РХ/МС: тривалість утримання: 19,07 хвилини; чистота: 98,17%; МС (маса/заряд): 456,94 (МН⁺).

7.3.463 N2,N4-біс(3-карбоксі-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945067)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-карбоксі-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (80мг) отримують в результаті реакції N2,N4-біс[4-метоксі-3-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (80мг, 0,18ммоль) та NaOH (200мг, 5ммоль). ¹H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,94 (d, J=9,6Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,3Гц, 1H), 7,78-7,80 (m, 3H), 7,94 (dd, J=9,3Гц, 1H), 8,04 (d, J=3,6Гц, 1H), 9,10 (s, 1H, NH), 9,30 (s, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ДМСО- d_6): δ -165,56; РХ/МС: тривалість утримання: 14,65 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 428,83 (МН⁺).

7.3.464 N2,N4-біс(4-карбоксі-3-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945068)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-карбоксі-3-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (18мг, 64%) отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-метоксі-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (30мг, 0,06ммоль) та NaOH (200 мг, 5ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 3,66 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,37 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61-7,71 (m, 3H), 8,25 (d, J=3,6Гц, 1H), 9,65 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ДМСО- d_6): δ -162,11; РХ/МС: тривалість утримання: 17,25 хвилини; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 429,04 (МН⁺).

7.3.465 N2-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945070)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (30мг, 53%) отримують в результаті реакції N2-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (60мг, 0,16ммоль), трифтороцтового ангідриду (0,11мл,

0,8ммоль) та піридину (0,13мл, 1,6ммоль). ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 5,04 (s, 2H), 6,60 (ddd, $J=0,9,2,4$ та 8,1Гц, 1H), 7,02 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 7,15 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (ddd, $J=1,2,2,1$ та 8,1Гц, 1H), 7,38 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 7,98 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H, NH), 8,42 (s, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -168,06; РХ/МС: тривалість утримання: 18,17 хвилин; чистота: 97,47%; МС (маса/заряд): 352,05 (MH^+).

7.3.466 N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945172)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, трифтороцтового ангідриду та піридину у ТГФ. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,27 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,70 (dd, $J=2,4$ та 8,4Гц, 1H), 6,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 8,64 (d, $J=1,8$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -135,58; РХ/МС: тривалість утримання: 19,92 хвилин; чистота: 98,02%; МС (маса/заряд): 393,98 (MH^+).

7.3.467 N2,N4-біс[4-[2-метоксिमін-(аміно-)етиленоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945096)

N2,N4-біс(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (50мг, 0,13ммоль), метоксіамінову сіль HCl (54мг, 0,65ммоль) та бікарбонат натрію (54мг, 0,65ммоль) розчиняють у метанолі (5мл). Розчин, отриманий в результаті реакції, перемішують при температурі 70°C протягом 7 днів. Після цього, метанол видаляють при зниженому тиску. Залишок розділяють у EtOAc (60мл) та воді (60мл). Шар етилацетату промивають водою (2х60мл), висушують, випаровують та очищають за допомогою колонної флеш-хроматографії (EtOAc /гексан; 1:1; EtOAc) з метою отримання N2,N4-біс[4-[2-метоксिमін-(аміно-)етиленоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (30мг, 48%). ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 3,70 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,43 (br, 2H), 5,47 (br, 2H), 6,93 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,26 (br, 1H, NH), 8,40 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -169,08; РХ/МС: тривалість утримання: 14,41 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 484,97 (MH^+).

7.3.468 N2-(4-гарбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945097)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (5мг, 52%) отримують в результаті реакції N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (10мг, 0,024ммоль) та LiOH (2мг, 0,048ммоль) у формі твердої фракції білого кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 4,60 (s, 2H), 4,99 (s,

2H), 6,88 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,65 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J=3,9$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): δ -168,81; РХ/МС: тривалість утримання: 17,95 хвилин; чистота: 86,04%; МС (маса/заряд): 409,99 (MH^+).

7.3.469 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945127)

Суміш 3-нітрофенолу (4г, 29ммоль), бромацетонітрилу (2,5мл, 36ммоль) та K_2CO_3 (8г, 58ммоль) перемішують в ацетоні (20мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Утворену в результаті реакції суміш розбавляють водою (80мл) та ацетоном при зниженому тиску. Залишок блідно-жовтого кольору збирають за допомогою фільтрації, промивають водою та висушують з метою отримання 1-ціанометиленоксі-3-нітробензолу.

1-ціанометиленоксі-3-нітробензол (2г, 11ммоль) розчиняють у метанолі (20мл) і до отриманого розчину додають гідроксіамінову сіль HCl (1г, 14ммоль) та триетиламін (3мл, 22ммоль). Утворену в результаті реакції суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 годин, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок знову розчиняють у ТГФ (30мл). До отриманого розчину додають ацетилхлорид (4мл, 56ммоль) та піридин (9мл, 0,11mol). Утворену в результаті реакції суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додають ТГФ (10мл), воду (10мл) та NaOH (3г, 75ммоль). Розчин реакції дефлегмують протягом ночі і розбавляють водою (80мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (3х60мл). Після сепарації, з'єднані шари EtOAc висушують та випаровують з метою отримання 1-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксі-3-нітробензолу.

1-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксі-3-нітробензол розчиняють у ТГФ (10мл) та воді (10мл) і додають бісульфіт натрію (1г, 5,7ммоль) та бікарбонат натрію (1г, 12ммоль). Отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого розбавляють EtOAc (80мл) та водою (80мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (80мл). Органічні шари з'єднують, висушують та випаровують з метою отримання 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (500мг, 22% в чотири етапи).

5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (35мг, 51%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну (40мг, 0,17ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (102мг, 0,50ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,61 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,58-6,62 (m, 2H), 6,76 (dt, $J=1,2$, 8,1Гц, 1H), 6,84 (dt, $J=1,2$ та 7,8Гц, 1H), 6,92 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,139 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,145 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,54 (dt, $J=2,1$; 8,7Гц, 2H), 7,88 (d, $J=3,3$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): -166,52; РХ/МС: тривалість утримання: 19,33 хвилин; чистота: 84,80%; МС (маса/заряд): 409,35 (MH^+).

7.3.470 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945130)

1-метоксікарбонілметиленоксі-3-нітробензол (2г, 9,5ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) та воде (10мл). До отриманого розчину додають NaOH (1г, 25ммоль). Отриману в результаті реакції суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розбавляють водою (60мл) та EtOAc (60мл). Після екстрагування, водний шар сепарують та підкислюють за допомогою 1N HCl до pH 3. Утворений в результаті залишок білого кольору збирають за допомогою фільтрації, промивають водою та висушують з метою отримання 1-карбоксиметиленоксі-3-нітробензолу.

Ацетонітрил (2,25мл, 43ммоль) розчиняють у метанолі (10мл) та додають гідроксіамінову сіль HCl (2г, 29ммоль) і триетиламін (8мл, 57ммоль). Отриману в результаті реакції суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску з метою отримання ацетамідоксіму у формі твердої фракції білого кольору.

Ацетамідоксім (0,75г, 10ммоль), 1-карбоксиметиленоксі-3-нітробензол (1г, 5ммоль), 1-(3-діметиламінопропіл)-3-етилкарбоїмідгідрохлорид EDC HCl (1,45г, 7,5ммоль) та діізопропілетиламін (2,65мл, 15ммоль) розчиняють у ТГФ (15мл) та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 4 годин. Отриману в результаті реакції суміш розбавляють EtOAc (60мл) та водою (60мл). Шар EtOAc промивають водним розчином бікарбонату натрію (2x60мл), 1N HCl (2x60мл) та водою (60мл). Після сепарації, шар EtOAc висушують та випаровують з метою отримання 1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксі-3-нітробензолу.

Бісульфіт натрію (1,5г, 8,6ммоль), бікарбонат натрію (1,5г, 18ммоль) та 1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксі-3-нітробензол (1г, 4ммоль) розчиняють у ТГФ (15мл) та воде (15мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, після чого розбавляють EtOAc (60мл) та водою (60мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (2x60мл). Органічні шари з'єднують, висушують та випаровують з метою утворення 3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіаніліну.

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіаніліну (369мг, 1,8ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (150мг, 0,9ммоль). 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (10мг, 42%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну (20мг, 0,206ммоль) та 3-гідроксіаніліну (20мг, 0,18ммоль). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,42 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,49 (ddd, J=0,9; 2,7 та 8,4Гц, 1H), 6,73 (ddd, J=0,9; 2,7 та 8,4Гц, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,88 (ddd, J=0,6; 2,1 та 8,1Гц, 1H), 7,13 (t, J=8,1Гц, 1H),

7,26 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,40 (br, 1H), 7,49 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -167,11; PX/MC: тривалість утримання: 18,80 хвилин; чистота: 92,01%; MC (маса/заряд): 409,01 (MH⁺).

7.3.471 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945131)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (50мг, 0,16ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (100мг, 0,49ммоль).

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (40мг, 50%) отримують в результаті реакції N4-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, карбонату калію (100мг, 0,7ммоль) та йодометану (0,03мл, 0,5ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 2,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,65 (ddd, J=0,9; 2,4 та 7,8Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,24 (ddd, J=1,2; 1,8 та 8,1Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,2Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,3Гц, 1H), 7,67 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,88 (dd, J=2,1 та 9,0Гц, 1H), 8,04 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,8Гц, 1H), 8,47 (br, 1H, NH), 8,71 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -167,73; PX/MC: тривалість утримання: 22,55 хвилин; чистота: 85,43%; MC (маса/заряд): 490,97 (MH⁺).

7.3.472 N4-(2-Карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945134)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[3-(карбоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (20мг, 0,04ммоль) та NaOH (10мг, 0,25ммоль). ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 2,63 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,17 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,3Гц, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,86 (dd, J=1,8 та 9,0Гц, 1H), 8,04 (d, J=3,3Гц, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,48 (br, 1H, NH), 8,71 (br, 1H, NH); PX/MC: тривалість утримання: 18,00хв.; чистота: 75,13%; MC (м/з): 476,70 (MH⁺).

7.3.473 N4-(2-Амінокарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945135)

Суміш 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-

піримідиндіаміну (20мг, 0,04ммоль) та концентрованого NH_4OH (5мл) розмішують у метанолі (5мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровують, отримуючи $\text{N4}[2\text{-(амінокарбоніл)бензофуран-5-іл}]\text{-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл}]\text{-2,4-піримідиндіамін}$. ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 2,61 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (ddd, $J=0,9$, 2,4 та 8,1Гц, 1H), 7,16 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J=0,9$, 1,8 та 8,4Гц, 1H), 7,44 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=0,6$ та 8,1Гц, 1H), 7,64 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=2,4$ та 9,0Гц, 1H), 8,03 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,48 (br, 1H, NH), 8,68 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -167,80; PX/МС: тривалість утримання: 7,43хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 475,62 (MH^+).

7.3.474 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(2-метоксіміно(аміно)етиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945167)

Аналогічно приготуванню $\text{N2,N4-біс}[4\text{-(2-метоксіміно(аміно)етиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(2-метоксіміно(аміно)етиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (40мг, 70\%)]}$ отримують в результаті реакції $\text{N2-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну}$ (50мг, 0,14ммоль), гідрохлориду метоксіаміну (0,71ммоль) та триетиламіну (0,2мл, 1,4ммоль). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,82 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,87 (br, 2H, NH), 6,60 (ddd, $J=0,9$, 2,4 та 8,1Гц, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,47 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=3,3$ Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -167,67; PX/МС: тривалість утримання: 13,69 хв, чистота: 92,51%; МС (м/з): 399,01 (MH^+).

7.3.475 $\text{N2-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4-метоксіміно(аміно)етиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945175)}$

У спосіб подібний для отримання $\text{N2,N4-біс}[4\text{-(2-метоксіміно(аміно)етиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4-метоксіміно(аміно)етиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін}$ отримують в результаті реакції $\text{N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, метоксіамін гідрохлориду та триетиламіну}$. ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 3,70 (s, 3H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 5,46 (br, 2H), 6,71 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,06 (dd, $J=2,4$ та 8,7Гц, 1H), 7,42 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 8,22 (br, 1H, NH), 8,40 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -169,05; PX/МС: тривалість утримання: 16,49хв.; чистота: 96,47%; МС (м/з): 440,96 (MH^+).

7.3.476 $\text{N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926495)}$

Суміш $\text{N2-(3-етоксі)або метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну}$ (19,8г, 45ммоль), метиламінгідрохлориду (30,63г, 450ммоль) та діізопропілетиламіну (78,07мл, 450ммоль) у MeOH (450мл) розмішують у колбі під тиском при температурі 100 °С протягом 8 годин (з наступною тонкошаровою хроматографією).

Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розчиняють H_2O (6 літрів), отриману тверду речовину відфільтровують, промивають H_2O та сушать, отримуючи 18г $\text{N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)]-2,4-піримідиндіамін}$. По-іншому, $\text{N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін}$ отримують в результаті реакції еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-амінопірідину та 3-(N-метиламін)карбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°С протягом 24 годин та або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при температурі 175°С протягом 10-20хв. з наступною обробкою водним розчином. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,28 (d, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, $J=9$ Гц), 6,57 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 2,81 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 18,20хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 426 (MH^+).

7.3.477 $\text{N4-(1,4-Бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R921219)}$

Аналогічно приготуванню $\text{N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін}$ отримують в результаті реакції $\text{N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду}$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 18,0хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 425 (MH^+).

7.3.478 $\text{N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909239)}$

Аналогічно приготуванню $\text{N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін}$ отримують в результаті реакції $\text{N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну}$. ^1H ЯМР (D_2O): δ 8,02 (d, 1H, $J=4$ Гц), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,87 (m, 2H); PX/МС: тривалість утримання: 17,17хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 456 (MH^+).

7.3.479 $\text{N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909240)}$

У спосіб, подібний до отримання $\text{N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін}$

фтор-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. ¹H ЯМР (D₂O): δ 8,02 (d, 1H, J=4Гц), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,43хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 426 (МН⁺).

7.3.480 N4-(1,4-Бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-2-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909251)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіпропіламіну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,99 (d, 1H, J=4Гц), 7,25 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,00 (m, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,33хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 469 (МН⁺).

7.3.481 N4-(1,4-Бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-3-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909252)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-3-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 3-гідроксіпропіламіну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,99 (d, 1H, J=4Гц), 7,39 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,50 (m, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,11хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 469 (МН⁺).

7.3.482 N4-(1,4-Бензоксазин-6-іл)-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909254)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-піримідиндіаміну та ізопропіламіну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,79 (d, 1H, J=4Гц), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,38 (m, 2H),

1,20 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,83хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 453 (МН⁺).

7.3.483 5-Фтор-N4-(4-зопропоксифеніл)-N4-[2-(N-піролідіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926703)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[2-(N-піролідіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піролідину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,42 (bs, 1H), 7,39 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,52 (2q, 1H, J=6,0Гц), 3,92 (t, 2H, J=6,9Гц), 3,67 (t, 2H, J=6,9Гц), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,32 (d, 6H, J=6,6Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -24000; РХ/МС: тривалість утримання: 23,49хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 476 (МН⁺).

7.3.484 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926708)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,10 (bs, 1H), 9,88 (bs, 1H), 8,15 (t, 1H, J=4,5Гц), 8,05 (bs, 1H), 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,23 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,11 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,89 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 2,64 (d, 3H, J=4,5Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,60хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 426 (МН⁺).

7.3.485 N4-(4-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926494)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,04 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,88 (d, 1H, 4,2Гц), 7,58-7,30 (m, 7H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,86хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 434 (МН⁺).

7.3.486 N4-(4-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926712)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції

N4-[4-(трет-бутил)феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,92 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,53 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,03 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,52 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -46174; PX/МС: тривалість утримання: 23,34хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 424 (МН⁺).

7.3.487 N4(3-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксietiламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940295)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксietiламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксietiламіну. PX/МС: тривалість утримання: 21,34хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 453 (М⁺); 454 (МН⁺); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,34 (1H, s), 7,76 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,4-7,1 (5H, m), 6,98 (1H, m), 6,7 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,77 (2H, t, J=5Гц), 3,51 (2H, m), 1,27 (9H, s).

7.3.488 N2,N4-Біс[4-(N-піролідино)карбонілметиленоксіфеніл]-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926562)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-піролідино)карбонілметиленоксіфеніл]-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[4-(етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксикарбоніл-2,4-піримідиндіаміну та піролідину. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,17 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 7,50 (bd, 2H, J=9,0Гц), 7,43 (d, 2H, J=2,4 та 6,9Гц), 6,91 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,34 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,53 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,86 (m, 4H), 1,38 (t, 3H, J=6,9Гц); PX/МС: тривалість утримання: 22,54хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 590 (МН⁺).

7.3.489 N2,N4-Біс[4-(N-піролідино)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926563)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-піролідино)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та піролідину. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (bd, 2H, J=7,8Гц), 7,41 (bd, 2H, J=7,2Гц), 6,93 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,54 (m, 8H), 1,96 (m, 4H), 1,87 (m, 4H).

7.3.490 N4-(3-трет-Бутилфеніл)-N2-[3-(N-1,3-дігідроксіпропіл-2-аміно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940296)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-(1,3-дігідроксіпропіл-2-аміно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-1,3-пропандіолу. PX/МС: тривалість утримання: 20,26хв.; чистота: 97,67%; МС (м/з): 484 (М⁺); 485 (МН⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,75 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,25 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,37 (3H, m), 7,23 (1H, m), 6,66 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,87 (1H, m), 3,55 (4H, m), 1,36 (9H, s).

7.3.491 N2-[3-(N-2,3-Дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940290)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. PX/МС: тривалість утримання: 20,04хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 470 (МН⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,54 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,22 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=10Гц), 7,58 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 7,25 (1H, t, J=7,75Гц), 7,06 (1H, d, J=7,75Гц), 6,64 (1H, d, J=10Гц), 4,47 (2H, s), 3,38 (4H, m), 3,16 (1H, m), 2,96 (1H, m), 1,28 (6H, d, J=6,9Гц).

7.3.492 5-Фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940288)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. PX/МС: тривалість утримання: 23,43хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 409 (М⁺), 411 (МН⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,90 (1H, s), 9,74 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=4,8Гц), 8,06 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=7,2Гц), 7,58 (1H, s), 7,4-7,3 (3H, m), 7,24 (1H, t, J=8,4Гц), 7,00 (1H, d, J=7,25Гц), 6,70 (1H, d, J=7,25Гц), 4,44 (2H, s), 2,93 (1H, sept, J=6,9Гц), 2,74 (3H, d, J=4,8Гц), 1,27 (6H, d, J=6,9Гц).

7.3.493 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-діметиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926718)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-діметиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-

піримідиндіаміну та діметиламіну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H, $J=2,1\text{Гц}$), 7,91 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,57 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,37 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, $J=7,8$), 7,06 (s, 1H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H, $J=2,4$ та $7,8\text{Гц}$), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) -47292; РХ/МС: тривалість утримання: 17,29хв.; чистота: 92%; МС (м/з): 408 (MH^+).

7.3.494 N4-(3-Хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945149)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (520мг, 66%) отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (700мг, 1,6ммоль) та піперазину (4г, 46ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,22 (s, 3H), 2,75 (t, $J=5,4\text{Гц}$, 4H), 3,40 (t, $J=4,8\text{Гц}$, 2H), 3,54 (t, $J=5,1\text{Гц}$, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (ddd, $J=1,5$, 2,7 та $7,5\text{Гц}$, 1H), 7,09 (dt, $J=1,5$ та $8,1\text{Гц}$, 1H), 7,14 (t, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,28 (t, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,31 (dd, $J=0,9$ та $2,7\text{Гц}$, 1H), 7,50 (d, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 7,88 (d, $J=3,9\text{Гц}$, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): δ -168,63; РХ/МС: тривалість утримання: 14,99хв.; 93,88%; МС (м/з): 486,96 (MH^+).

7.3.495 N4-(4-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926713)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламінокарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР (CD_3OD): MH^+ 8,05 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,88 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,57 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47682; РХ/МС: тривалість утримання: 23,02хв.; чистота: 90%; МС (м/з): 434 (MH^+).

7.3.496 N4-(3,5-Діметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926796)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметоксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,42 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,59 (m, 1H), 6,22 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 4,35 (s, 2H), 3,69 (s,

6H), 2,81 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,35хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 428 (MH^+).

7.3.497 5-Етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926800)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,05 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,34 (dd, 1H, $J=1,2$ та $7,8\text{Гц}$), 7,25 (bs, 2H), 7,13 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,00 (bd, 1H, $J=9\text{Гц}$), 6,81 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,59 (dd, 1H, $J=1,5$ та $8,4\text{Гц}$), 4,32 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,21 (s, 4H), 2,63 та 2,62 (2e, 3H), 1,31 (t, 3H, $J=7,2\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 24,12хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 481 (MH^+).

7.3.498 N4-(3,5-Діметоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926801)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,36 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,28 (bs, 1H), 7,12 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 6,84 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,1\text{Гц}$), 6,25 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 4,31 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,63 та 2,62 (2e, 3H), 1,31 (t, 3H, $J=7,2\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 25,50хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 482 (MH^+).

7.3.499 N4-(4-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926714)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90 (d, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 7,61 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47514; РХ/МС: тривалість утримання: 23,70хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 424 (MH^+).

7.3.500 N4-(3-Гідроксифеніл)-5-трифторметил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926742)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-KN2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. PX/МС: тривалість утримання: 19,11хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 434 (МН⁺),

7.3.501 5-Фтор-N4-[(1H) індол-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926745)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. PX/МС: тривалість утримання: 17,41хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 407 (МН⁺).

7.3.502 N4-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945156)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,23 (s, 6H), 3,24 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 6,81 (dt, J=1,2 та 8,1Гц, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,98 (d, J=4,8Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -163,88; PX/МС: тривалість утримання: 15,94хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 481,12 (МН⁺).

7.3.503 N4-(3-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R940291)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. PX/МС: тривалість утримання: 23,05хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (МН⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,6 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,75 (1H, t), 8,25 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8,5Гц), 7,47 (3H, t), 7,44 (1H, s), 7,36 (1H, t, J=8,5Гц), 7,25 (1H, d, J=8,5Гц), 2,89 (3H, d, J=4,5Гц), 1,33 (9H, s).

7.3.504 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926505)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксі)феніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,87 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,37 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,24 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, J=2,1 та 8,1Гц), 6,77 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,40 (t, 2H, J=6Гц); PX/МС: тривалість утримання: 16,72хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 456 (МН⁺).

7.3.505 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926746)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. PX/МС: тривалість утримання: 12,84хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 444 (МН⁺).

7.3.506 5-Фтор-N2-[2-(2-гідроксі-1,1-диметилетиламіно)карбонілбензофур-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926715)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N2-[2-(2-гідроксі-1,1-диметилетиламіно)карбонілбензофур-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-2-метилпропанолу. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=2,4Гц), 8,09 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,56 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,47 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,32 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,05 (t, 1H, J=5,7Гц), 3,46 (d, 2H, J=5,7Гц), 1,32 (s, 6H); PX/МС: тривалість утримання: 17,93хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 452 (МН⁺).

7.3.507 5-Фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926730)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-

N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 7,47 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 7,42 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,17 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,10 (bs, 1H), 7,00 (dd, 1H, $J=1,8$ та $9,3\text{Гц}$), 6,89 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 6,80 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 6,58 (bs, 1H), 6,50 (dd, 1H, $J=1,5$ та $8,1\text{Гц}$), 4,51 (2q, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 4,44 (s, 2H), 2,88 (d, 3H, $J=4,5\text{Гц}$), 1,33 (d, 6H, $J=5,7\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -47198; PX/MC: тривалість утримання: 19,66хв.; чистота: 97%; MC (м/з): 426 (MH^+).

7.3.508 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945170)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,91 (d, $J=5,1\text{Гц}$, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,61 (ddd, $J=0,9$, 2,7 та $8,1\text{Гц}$, 1H), 6,63 (br, 1H), 6,76 (d, $J=3,0\text{Гц}$, 1H), 6,84-6,89 (m, 4H), 7,18 (t, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,44 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,51 (t, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,92 (d, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): δ -167,70; PX/MC: тривалість утримання: 14,32хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 383,98 (MH^+).

7.3.509 5-Фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N4-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926489)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 7,95 (bs, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25-7,11 (m, 4H), 6,97 (bs, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,67 (bdd, 1H), 4,48 (sept, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 3,87 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 1,30 (d, 6H, $J=5,7\text{Гц}$); PX/MC: тривалість утримання: 22,12хв.; чистота: 98%; MC (м/з): 492 (MH^+).

7.3.510 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-піперазіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926772)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-піперазіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазіну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,42 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,20-7,07 (m, 5H), 6,55 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,54 (t, 2H, $J=6\text{Гц}$), 3,40 (t, 2H, $J=5,1\text{Гц}$), 2,76 (t, 4H, $J=5,4\text{Гц}$); PX/MC: тривалість утримання: 12,98хв.; чистота: 92%; MC (м/з): 439 (MH^+).

7.3.511 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-2-гідроксietiламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926506)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-2-гідроксietiламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксietiламіну. PX/MC: тривалість утримання: 14,95хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 414 (MH^+).

7.3.512 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926508)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксі або метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,64 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,95 (bd, 1H), 7,25 (bd, 2H, $J=6,6\text{Гц}$), 7,16-7,07 (m, 4H), 6,53 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,64 та 2,62 (2e, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 15,66хв.; чистота: 98%; MC (м/з): 384 (MH^+).

7.3.513 5-Фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторетилендіоксі)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926732)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторетилендіоксі)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторетилендіоксі)феніл]-4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,65 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 8,14 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,97 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,65 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 7,41 (d, 1H, $J=9,3\text{Гц}$), 7,34 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,27 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,13 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,51 (dd, 1H, $J=2,1$ та $7,5\text{Гц}$), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=4,8\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): -25765 (pent, 2F), -25830 (pent, 2F), -46309; PX/MC: тривалість утримання: 24,85хв.; чистота: 95%; MC (м/з): 497 (MH^+).

7.3.514 N4-(3,5-Диметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940254)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-(N-морфолінокарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-диметил-4-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-

піримідиндіаміну та морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,38хв.; чистота: 92%; МС (м/з): 468 (МН⁺); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,20 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=3,9Гц), 7,43 (1H, d, J=8,1Гц), 7,32 (3H, m), 7,14 (1H, t, J=8,1Гц), 6,54 (1H, dd, J=8,1 та 2,0Гц), 4,77 (2H, s), 3,64 (4H, m), 3,54-3,45 (4H, m), 2,24 (6H, s).

7.3.515 N4-(3-трет-Бутилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940276)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметилепоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 22,90хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 424 (МН⁺); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,46 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=3,9Гц), 7,90 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=8,1Гц), 7,46 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,47 (1H, d, J=8,1Гц), 4,26 (2H, s), 2,59 (3H, d, J=4,5Гц), 1,20 (9H, s).

7.3.516 N4-(3-трет-Бутилфеніл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940277)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-етоксикарбонілметилепоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,46хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 484 (МН⁺); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,9Гц), 8,00 (1H, d, J=8,3Гц), 7,93 (1H, t, J=5,5Гц), 7,60 (1H, m), 7,47 (ш, m), 7,41-7,17 (4H, m), 6,59 (1H, dd, J=8,3 та 2Гц), 3,43 (2H, s), 3,39 (4H, m), 3,16 (1H, m), 1,36 (9H, s).

7.3.517 N4-(3,3-Дігідроізобенфуран-1-моно-6-іл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940293)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,3-дігідроізобенфуран-1-моно-6-іл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-[3-(етоксикарбонілметилепокси)феніл]-N4-(3,3-дігідроізобенфуран-1-моно-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 13,92хв.; чистота: 92%; МС (м/з): 483 (М⁺); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,80 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,37-8,27 (2H, m), 8,21 (1H, s), 7,96 (1H, t, J=4,6Гц), 7,24 (1H, d, J=9Гц), 7,44 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=9Гц), 7,23 (1H, t, J=8Гц), 6,60 (1H,

dd, J=7 та 3,75Гц)5,49 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,38 (4H, m), 3,2-3,1 (1H, m).

7.3.518 N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926733)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметилепоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,45 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J=2,7 та 8,7Гц), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J=9,0Гц), 6,72 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,67-6,58 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H, J=3,6 та 8,1Гц), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,90 (d, 3H, J=4,8Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,09хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 428 (МН⁺).

7.3.519 N2-[3-(N-2,3-Дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926734)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметилепоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,05 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,89 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,46 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 4,36 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 3H), 3,03 (dd, 1H, J=6,9 та 13,5Гц); ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆): -46574; РХ/МС: тривалість утримання: 14,85хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 488 (МН⁺).

7.3.520 5-Фтор-N4-(3-метоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926738)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-N2-(4-метоксикарбонілметилепоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламіни гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 18,40хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 398 (МН⁺).

7.3.521 N2-[3-(N-2,3-Дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926739)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилепоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилепоксифеніл]-

5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 16,66хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 458 (МН⁺).

7.3.522 N4-(3,5-Диметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945140)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-диметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,18 (s, 6H), 2,72 (q, J=5,1Гц, 4H), 3,32 (t, 2H), 3,52 (t, J=5,1Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,56 (ddd, J=1,2,2,4 та 8,1Гц, 1H), 7,03 (ddd, J=1,2,1,8 та 8,1Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,84 (d, J=3,9Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -168,78; РХ/МС: тривалість утримання: 14,32хв.; чистота: 88,37%; МС (м/з): 467,06 (МН⁺).

7.3.523 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926488)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,19 (t, 1H, J=1,5Гц), 7,90 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,44 (d, 2H, J=0,9 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,15 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,08 (m, 1H), 7,61 (bd, 1H, J=6,9Гц), 3,8 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,21хв.; чистота: 83%; МС (м/з): 450 (МН⁺).

7.3.524 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N4-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926493)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,71 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,69 (bdd, 1H), 2,96 та 2,94 (2e, 3H).

7.3.525 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926497)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-

піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції

5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,18 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,80 (bs, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,10 9m, 1H, 8,4Гц), 6,85 (bdd, 1H), 6,62 (dd, 1H, J=1,5 та 8,1Гц), 3,70 (t, 2H, J=4,8Гц), 3,52 (t, 2H, J=4,0Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 14,49хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 424 (МН⁺).

7.3.526 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926500)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,19 (t, 1H, J=1,2Гц), 7,90 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,43 (d, 2H, J=1,2Гц), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,95 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 12,97хв.; чистота: 79%; МС (м/з): 449 (МН⁺).

7.3.527 5-Ціано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925844)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-N-метиламінокарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-ціано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-ціано-N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 18,83хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 391 (МН⁺).

7.3.528 5-Ціано-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925845)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-ціано-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-ціано-N2-(4-етоксикарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклопропілметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,47хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 431(МН⁺).

7.3.529 5-Ціано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925846)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-

піримідиндіаміну, 5-ціано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-ціано-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 15,84хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН⁺).

7.3.530 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін
Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідинаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 21,98хв, чистота: 86%, МС (м/з): 436 (МН⁺).

7.3.531 N4-[4-(4,5 діхлор-1Н-імідазол-1-ілфеніл)]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926812)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(4,5-діхлор-1Н-імідазол-1-ілфеніл)]-5-фтор N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-4-[4-(4,5-діхлор-1Н-імідазол-1-ілфеніл)]-5-фтор-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 21,02хв, чистота: 100%, МС (м/з): 502 (МН⁺).

7.3.532 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламінокарбонілліндол-7-іл)-2,4-піридиндіамін (R926815)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламінокарбонілліндол-7-іл)-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-трифторфеніл)-2,4-піримідинаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 17,97хв, чистота: 97%, МС (м/з): 435 (МН⁺).

7.3.533 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926484)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,94 (bs, 1H), 7,35 (t,

1H, J=2,4Гц), 7,24 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,10 (bdd, 1H, J=6,9Гц), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,94 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J=1,8 та 2,8Гц), 4,64 (s, 2H), 4,27 9e, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,55 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,45хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 482 (МН⁺).

7.3.534 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926492)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,05 (d, 1H, J=5,6Гц), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J=2,4 та 9Гц), 6,80 9m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,80-3,45 (m, 8H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,97хв.; чистота: 76%; МС (м/з): 492 (МН⁺).

7.3.535 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926496)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,42 (d, 2H, J=1,2Гц), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,99 (dd, 1H, J=3,3 та 8,7Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,24 (s, 4H), 2,94 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,05хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 436 (МН⁺).

7.3.536 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926498)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 8,07 (d, 1H, J=1,2Гц), 7,86 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,43 (d, 2H, J=1,5Гц), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,98 (dd, 1H, J=2,1 та 9Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,23 (s, 4H), 3,72 (t, 2H, J=5,7Гц), 3,53 (t, 2H, J=6,0Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,21хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 466 (МН⁺).

7.3.537 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926499)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=1,8Гц), 8,04 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,49 (d, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,20 (s, 1H), 7,15 (bdd, 1H, J=3Гц), 6,79 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,22 (s, 4H), 2,48 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 14,61хв.; чистота: 94%; MC (м/з): 491 (МН $^+$).

7.3.538 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926503)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 9,14 (bs, 2H), 8,04 (d, 3,6Гц), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,79 (d, d, 1H, J=9Гц), 6,43 (bd, 1H, J=9,9Гц), 4,64 (s, 2H), 4,20 (bs, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,59 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 14,92хв.; чистота: 99%; MC (м/з): 481 (МН $^+$).

7.3.539 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксі-1,1-діметилетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926764)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксі-1,1-діметилетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-2-метилпропанолу. ^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 7,95 (d, 1H, J=2,7Гц), 7,47 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,20 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,03 (dd, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 6,98 (dd, 1H, J=3 та 8,2Гц), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,66 (d, 1H, J=3Гц), 6,57 (bs, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,63 (d, 2H, J=5,7Гц), 1,31 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 19,19хв.; чистота: 89%; MC (м/з): 484 (МН $^+$).

7.3.540 N2-[3-(N-Циклогексіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926765)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклогексіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-

піримідиндіаміну та циклогексіламіну. ^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 7,94 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,41 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,28 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,20 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,04 (dd, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,68 (d, 1H, J=3,0Гц), 6,53 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 6,45 (bd, 1H, J=8,1Гц), 4,43 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,85 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,45-1,05 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 23,70хв.; чистота: 97%; MC (м/з): 494 (МН $^+$).

7.3.541 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-метил-N-(2-гідроксіетил)аміно]карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926766)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-метил-N-(2-гідроксіетил)аміно]карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-метил-N-2-гідроксіетиламіну. ^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 7,93 (d, 1H, J=3Гц), 7,92 (bs, 1H), 7,35 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,18 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J=1,2 та 8,7Гц), 6,97 (t, 1H, J=2,4Гц), 6,94 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,70 (bd, 1H), 6,59 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 4,66 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,79 (t, 2H, J=5,4Гц), 3,56 (t, 3H, J=5,4Гц), 3,10 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 16,64хв.; чистота: 97%; MC (м/з): 470 (МН $^+$).

7.3.542 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926767)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-гомопіперазинокарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та гомопіперазину. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (d, 1H, J=1,2Гц), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,80 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,22 (s, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): -46687; PX/MC: тривалість утримання: 14,99хв.; чистота: 77%; MC (м/з): 505 (МН $^+$).

7.3.543 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(N,N-діметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925755)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-N2-[3-(N,N-діметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N,N-діметиламін гідрохлориду. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,16 (d, 1H, J=1,2Гц), 9,15 (s,

1H), 8,04 (d, 1H), J=5,6Гц), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J=9Hz), 6,78 (d, 1H, J=9Hz), 6,43 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,70хв.; чистота: 83%; МС (м/з): 440 (МН⁺).

7.3.544 N2-[3-[N,N-Біс-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926781)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[N,N-Біс-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції Ш-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N,N-біс (гідроксіетил)аміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,86 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,25 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 3H), 6,78 (d, 1H, J=9Hz), 6,58 (bd, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,71 (t, 4H, J=4,8Гц), 3,53 (t, 2H, J=6Hz), 3,49 (t, 3H, J=5,4Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,25хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 500 (МН⁺).

7.3.545 N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926782)

У спосіб, подібний до отримання N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,86 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,37 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,24 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H, J=2,4 та 9Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,59 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,48 (m, 4H); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -47575; РХ/МС: тривалість утримання: 15,97; чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН⁺).

7.3.546 N2-[2-(N-2,3-Дігідроксіпропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926783)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,86 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,35 (t, 1H, J=1,2Гц), 7,24 (d, 1H, J=3Гц), 7,15 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H, J=2,1 та 8,7Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,59 (m, 1H), 4,40 9e, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,03 (t, 1H, J=5,7Гц), 3,67 (d, 2H, 3,6Гц), 3,65 (d, 2H, J=4,2Гц); ¹⁹F ЯМР

(CD₃OD): -47578; РХ/МС: тривалість утримання: 15,72хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 486 (МН⁺).

7.3.547 N2-[3-(N-1,3-дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926784)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-1,3-дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-1,3-пропандіолу. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,08 (bd, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,97 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,24 (s, 4H), 3,84 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,63хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 496 (МН⁺).

7.3.548 N2-[2-(N-13-Дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926785)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N-1,3-дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-1,3-пропандіолу. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,08 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,86 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,45 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,97 (dd, 1H, J=3 та 8,7Гц), 6,77 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,24 (s, 4H), 4,19 (t, 1H, J=5,7Гц), 3,75 (d, 4H, J=5,4Гц); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -47745; РХ/МС: тривалість утримання: 15,09хв, чистота: 97%; МС (м/з): 496 (МН⁺).

7.3.549 N4-(3-Хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940265)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,66хв.; чистота: 92%; МС (м/з): 487 (МН⁺), 489 (МН⁺); ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 9,28 (2H, s), 9,01 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=3,6Гц), 7,65 (1H, d, J=2,4Гц), 7,5 (1H, d, J=2,7Гц), 7,42 (1H, d, J=6,6Гц), 7,29 (1H, s), 7,18 (1H, t, J=8,1Гц), 6,57 (1H, dd, J=6,6 та 2,2Гц), 4,79 (2H, s), 3,67 (4H, m), 3,52 (4H, m), 2,29 (3H, s).

7.3.550 N4-(3,5-Діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950187)

N4-(3,5-Діхлорфеніл-4-гідроксі)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (0,5г, 1,1ммоль) розчиняють у EtOH: морфоліні (4мл: 4мл), та потім суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 1 дня (температура масляної бані - 100°C). Суміш охолоджують до 22°C, розчиняють водою та розсоллом, відфільтровують, а потім висушують під зниженим тиском для отримання N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,44 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 2,68 (m, 4H); PX/MC чистота: 92,6%; MC (м/з): 507,89 (M⁺, 100).

7.3.551 N4-(3,5-Діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950188)

Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. PX/MC: тривалість утримання: 15,26хв.; чистота: 88,5%; MC (м/з): 506,89 (M⁺).

7.3.552 N2-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926776)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. PX/MC: тривалість утримання: 16,94хв.; чистота: 73%; MC (м/з): 426 (M⁺).

7.3.553 N2-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945173)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(4-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-ціанометиленоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 2,80 (d, 3H), 4,21-4,28 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 6,71 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,06 (dd, J=2,7 та 9,0Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,74 (d,

J=9,0Гц, 2H), 7,93 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,20 (br, 1H, NH), 8,41 (br, 1H, NH); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -169,05; PX/MC: тривалість утримання: 17,47хв.; чистота: 98,99%; MC (м/з): 425,89 (M⁺).

7.3.554 N2-[4-(2-N,N-Діметиламінетил)оксіфеніл]-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909253)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2-N,N-діметиламіноетил)оксіфеніл]-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 4-(2-N,N-діметиламіноетил)оксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,0 (d, 1H J=4Гц), 7,42 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,83 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 14,0хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 455 (M⁺).

7.3.555 N2-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909247)

Аналогічно для отримання N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 6-аміно-1,4-бензоксазину. ¹H (DMCO-d₆): δ 8,0 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (m, 2H); PX/MC: ret: 17,67хв.; MC (м/з): 425 (M⁺).

7.3.556 N2-(4-Дігідробензофураніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909249)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-дігідробензофураніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-4-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (m, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 19,24хв.; MC (м/з): 410 (M⁺).

7.3.557 N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940267)

Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, реакція N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з метиламін гідрохлоридом приводить до утворення N2-(3-трет-бутилфеніл)-

N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,22хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 424 (МН⁺); ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,98 (2H, m), 7,76 (2H, m), 7,56 (1H, t, J=1,3Гц), 7,28-7,22 (1H, m), 7,04 (1H, d, J=7,8Гц), 6,90 (1H, dd, J=9Гц, J=1,3Гц), 6,80 (1H, 2,6Гц), 6,66 (1H, dd, J=9 та 2,6Гц), 6,46 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,88 (3H, d, J=5,1Гц), 1,31 (9H, s).

7.3.558 N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926491)

Аналогічно приготуванню N4-(етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,59 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,82 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,76 (dd, 1H, J=3,6 та 8,1Гц), 4,22 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,95 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,76хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 436 (МН⁺).

7.3.559 N2-(3,5-Діметоксіфеніл)-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926810)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксіфеніл)-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксіфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 7,93 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,72 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,27-7,19 м, 2H), 6,88 (d, 2H, J=2,4Гц), 6,72 (m, 1H), 6,01 (t, 1H, J=2,4Гц), 4,44 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,80 (s, 3H).

7.3.560 5-Бromo-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925851)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-бromo-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бromo-N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,09 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,08 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,81 (dd, 1H, J=8,7Гц), 6,64 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,52 (s, 2H), 4,20 (bs, 4H), 2,83 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,13хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 487 (МН⁺).

7.3.561 N2-(3-Гідроксіфеніл)-5-трифторметил-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926741)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-гідроксіфеніл)-5-трифторметил-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-гідроксіфеніл)-5-трифторметил-N4-(3-К-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 18,52хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 434 (МН⁺).

7.3.562 N2,N4-Біс[4-(N-n-бутиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925860)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-n-бутиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну та n-бутиламіну. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,77 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (t, 1H, J=5,4Гц), 8,02 (t, 1H, J=5,7Гц), 7,48-7,34 (m, 4H), 6,93 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,14-3,06 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 4H), 1,28-1,18 (m, 4H), 0,83 (t, 6H, J=6,9Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,40хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 546 (МН⁺).

7.3.563 N2,N4-Біс[4-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925861)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну та ізопропіламіну. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,81 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,50-7,36 (m, 4H), 6,93 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,84-6,75 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 1,08 (d, 6H, J=3,0Гц), 1,06 (d, 6H, J=2,4Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,45хв.; чистота: 89%; МС (м/з): 518 (МН⁺).

7.3.564 N2,N4-Біс[4-(N-n-пропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925853)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-n-пропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну та n-пропіламіну. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,78 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (dt, 2H, J=J=6,0 та 22,5Гц), 7,48-7,36 (m, 4H), 6,93 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,78 (d, 2H, J=8,1Гц), 4,48 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,07 (2q, 4H, J=7,2Гц), 1,47-1,38 (m, 4H), 0,90-0,77 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,67хв.; чистота: 94%; МС (m/e): 519 (МН⁺).

7.3.565 N2,N4-Біс[4-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925854)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,78 (bs, 1H), 9,31 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (d, 4H, J=8,1Гц), 6,89 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,75 (d, 2H, J=8,4Гц), 4,84 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (t, 4H, J=5,1Гц), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 19,25хв.; чистота: 89%; MC (м/з): 574 (MH $^+$).

7.3.566 N2,N4-Біс[4-(N-піперидино)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925855)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-піперидино)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну і піперидину. ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 8,86 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,90 (d, 2H, J=9,3Гц), 4,84 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,59-3,48 (m, 8H), 1,68-1,44 (m, 12H); PX/MC: тривалість утримання: 24,76хв.; чистота: 98%; MC (м/з): 571 (MH $^+$).

7.3.567 N2,N4-Біс[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925859)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну та циклопропілметиламіну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,78 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=5,1Гц), 8,10 (t, 1H, J=5,1Гц), 7,52-7,38 (m, 4H), 6,94 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,84-6,76 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,00 (q, 4H, J=6,3Гц), 0,97-0,88 (m, 2H), 0,40-0,33 (m, 4H), 0,18-0,03 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (CDCl $_3$): PX/MC: тривалість утримання: 24,58хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 543 (MH $^+$).

7.3.568 N4-(3-Амінофеніл)-N2-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950254)

N4-(3-нітрофеніл)-N2-[(2H)1,4-бензоксазин-3(4H)-моно-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (940мг, 2,5ммоль) та Pd/C 10% (300мг, вміст води 50%) суспендують у EtOH (7мл) та 10% водний розчин HCl (5мл) та гідрогенізують у реакторі виробництва фірми Parr протягом 3 годин (22°C, 60фунтів/кв. дюйм). Суспензію відфільтровують через целіт та нейтралізують, додаючи K $_2$ CO $_3$.

Розчинники вилучають, отриманий чорний шлам суспендують у MeOH. Після додання силікагелю (4г) летку речовину вилучають під зниженим тиском. Осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl $_3$ -ацетон, 2:1), отримуючи 186мг N4-(3-амінофеніл)-N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у формі твердої фази коричневого кольору. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,11 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H, J=2,4, 9,0Гц), 6,46 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,28 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,62 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); чистота по PX/MC: 98,4%; MC (м/з): 352,7 (M $^+$, 100).

7.3.569 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950200)

N2-(3-Етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (50мг, 0,11ммоль) розчиняють у EtOH:4-(2-аміноетил)морфоліні (0,5мл:0,5мл), та суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 3 годин (при температурі масляної бані 100°C). Суміш охолоджують до 22°C, розчиняють водою та промивають EtOAc. Органічну фазу сушать над MgSO $_4$, випаровують під зниженим тиском, осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl $_3$:ацетон, 2:1) з утворенням N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +CD $_3$ OD): δ 7,92 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,31 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,20 (dd, 1H, J=2,7, 8,8Гц), 6,87-6,99 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,09 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J=6,3Гц), 2,28 (t, 2H, J=6,3Гц); чистота по PX/MC: 99,2%; MC (м/з): 524,01 (M $^+$, 100).

7.3.570 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950191)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламіну. PX/MC: тривалість утримання: 17,32хв.; чистота: 99,3%; MC (м/з): 425,04 (MH $^+$).

7.3.571 N2-[3-(N-Аміно)карбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950192)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-аміно)карбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та водним розчином аміаку. PX/MC: тривалість

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленаміно]фен

іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-амінокарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з водним розчином аміаку. РХ/МС: тривалість утримання: 14,23хв.; чистота: 95,0%; МС (м/з): 369,03 (МН⁺).

7.3.581 N2-[3-(N,N-Диметиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950220)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N,N-диметиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з диметиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 16,59хв.; чистота: 96,5%; МС (м/з): 397,06 (МН⁺).

7.3.582 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950221)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з морфоліном. РХ/МС: тривалість утримання: 16,29хв.; чистота: 91,5%; МС (м/з): 439,03 (МН⁺).

7.3.583 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950222)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. РХ/МС: тривалість утримання: 13,04хв.; чистота: 89,9%; МС (м/з): 438,06 (МН⁺).

7.3.584 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-метил)піперазино]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950223)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-метил)піперазино]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з N-метилпіперазином. РХ/МС: тривалість утримання: 12,06хв.; чистота: 98,7%; МС (м/з): 452,06 (МН⁺).

7.3.585 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950224)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміноетанолу. РХ/МС: тривалість утримання: 13,28хв.; чистота: 97,3%; МС (м/з): 413,04 (МН⁺).

7.3.586 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)етиламіно]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950225)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)етиламіно]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з N-метил-етил-1,2-діаміном. РХ/МС: тривалість утримання: 12,31хв.; чистота: 94,7%; МС (м/з): 426,01 (МН⁺).

7.3.587 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-2-морфоліноетиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950226)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-2-морфоліноетиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з N-морфолініетиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 12,66хв.; МС (м/з): 482,39 (МН⁺).

7.3.588 R935184: 5-Фтор-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з Me₂NH.HCl та i-Pr₂NEt у метанолі. РХ/МС: тривалість утримання: 6,91хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 440 (МН⁺).

7.3.589 R935196: N2-[3-(1-Біс(N-метиламінокарбоніл)етоксі)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(1-Біс(N-

метиламінокарбоніл)етоксі)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідинамін отримують в результаті реакції N4-[3-(1-біс(етилоксикарбоніл)етоксі)феніл]-5-фтор-N2-[4-ізопропоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну з $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ у присутності метанолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,07 (app qt, 2H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,01 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,65-7,62 (m 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,28 (dd, 1H, $J=1,1$ та $8,2\text{Гц}$), 7,03 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,87 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,35 (dd, 1H, $J=1,1$ та $8,8\text{Гц}$), 4,54 (q, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 2,62 (d, 6H, $J=4,7\text{Гц}$), 1,49 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 19,40хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 497 (MH^+).

7.3.590 R935202: 5-Фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонілметиленокси)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,94 (q, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,12 (t, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 6,89 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,47 (dd, 1H, $J=2,3$ та $8,8\text{Гц}$), 4,33 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 4H), 2,63 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$), 2,08-2,03 (m, 2H). РХ/МС: тривалість утримання: 17,33хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 440 (MH^+).

7.3.591 R935206: N2,N4-Біс[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[1-(метоксикарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ та $i\text{-PrN}_2\text{Et}$ у присутності метанолу. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,56 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,49 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$), 7,34 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,8\text{Гц}$), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,56 (d, 6H, $J=4,11\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 13,85хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 503 (MH^+).

7.3.592 R935212: N2-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксикарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну та $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H,

$J=4,8\text{Гц}$), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (q, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,54 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,35-7,24 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 15,82хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 450 (MH^+).

7.3.593 R935213: N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-(N-метиламіно)карбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-(N-метиламіно)карбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксикарбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну з $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ та $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,17 (s, 2H), 8,30 (q, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,05 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 7,02 (d, 1H, $J=2,9\text{Гц}$), 6,76 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,67 (d, 1H, $J=2,9\text{Гц}$), 6,54 (dd, 1H, $J=1,7$ та $8,2\text{Гц}$), 4,94 (s, 2H), 4,21-4,18 (m, 4H), 2,70 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 18,85хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 492 (MH^+).

7.3.594 R935216: 5-Фтор-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонілметиленокси)феніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну з $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,31 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,99 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,78 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 14,81хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 422 (MH^+).

7.3.595 R935217: N2,N4-Біс[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[1-(метоксикарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,97-7,96 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$), 2,61 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 12,54хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 503 (MH^+).

7.3.596 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926486)

У посудину для проведення сухої реакції, яка обладнана гумовою мембраною, поміщають N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (0,019г, 0,04ммоль) та тетрагідрофуран (1мл). До цієї суміші додають боранметил-сульфідний комплекс (0,044мл, 0,088ммоль), після чого суміш розмішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Боранметил-сульфідний комплекс випаровують, реакцію погашають MeOH (обережно: при доданні MeOH відбувається бурхливе виділення газоподібного водню), потім нагрівають протягом 30хв. Розчинник вилучають, а осад знов суспендують MeOH, екстрагують EtOAc; EtOAc випаровують, осад очищають методом препаративної ТШХ, отримуючи N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=6Гц), 7,26-7,05 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,82 (d, 1H, J=9,3Гц), 6,67 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 4,44 (t, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,14 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (t, 2H, J=5,4Гц), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H).

7.3.597 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолінометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926490)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолінометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та боранметил-сульфідного комплексу. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,65 (d, 2H, J=2,1Гц), 8,30 (dd, 2H, J=2,1 та 9,6Гц), 7,73 (d, 2H, J=9,3Гц), 7,49 (bs, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,56 (m, 4H).

7.3.598 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламіно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926510)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-метиламіно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та боранметил-сульфідного комплексу. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H, J=5,2Гц), 7,50-7,30 (m, 2H), 7,16-6,80 (m, 5H), 4,28 (m, 1H), 4,27 (bs, 4H), 4,22 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,79 (d, 3H, J=3Гц); PX/MC: тривалість утримання: 15,64хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 412 (MH^+).

7.3.599 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926770)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін та боранметил-сульфідного

комплексу. PX/MC: тривалість утримання: 12,06хв.; чистота: 75%; MC (м/з): 435 (MH^+).

7.3.600 N4-(3,5-Диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940255)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та боранметил-сульфідного комплексу. PX/MC: тривалість утримання: 15,94хв.; чистота: 99%; MC (м/з): 454 (MH^+); ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,16 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=3,9Гц), 7,40-7,30 (4H, m), 7,13 (1H, t, 8,1Гц), 6,55 (1H, dd, J=8,1Гц, 3,2Гц), 4,01 (2H, t, J=5,7Гц), 3,65 (4H, t, J=4,2Гц), 2,72 (2H, t, J=5,7Гц), 2,515 (4H, t, J=4,5Гц), 2,24 (6H, s).

7.3.601 N4-(3,5-Диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін біс гідрохлорид (R945142)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін обробляють боранметил-сульфідним комплексом з утворенням N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін, котрий згодом обробляють 4N HCL у діоксані (3мл) з наступною кристалізацією з MeOH/EtOAc з утворенням N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну біс гідрохлориду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,17 (s, 6H), 3,66 (m, 10H), 4,26 (t, J=4,5Гц, 2H), 6,93 (dd, J=1,5, 7,2Гц, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,31 (t, J=8,4Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,0Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): δ -162,93; PX/MC: тривалість утримання: 13,25хв.; чистота: 96,08%; MC (м/з): 453,09 (MH^+).

7.3.602 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетил)оксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945144)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетил)оксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з боранметил-сульфідним комплексом. ^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 3,86 (t, J=4,8Гц, 2H), 4,04 (t, J=4,8Гц, 2H), 4,28 (m, 4H), 6,78 (d, J=9,0Гц, 1H), 6,86 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,18 (dd, J=2,7, 8,7Гц, 1H), 7,47 (d, J=2,7Гц, 1H), 7,63 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,91 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,29 (br, 1H, NH), 8,31 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282МГц, ацетон- d_6): δ -169,18; PX/MC: тривалість утримання: 17,41хв.; чистота: 98,36%; MC (м/з): 399,01 (MH^+).

7.3.603 N4-(3-Хлор-4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид (R945150)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилendioксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-піперазино)карбонілметилendioксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін обробляють боранметилсульфідним комплексом, одержуючи N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, котрий згодом обробляють 4N HCl у діоксані (3мл) з наступною кристалізацією з MeOH/EtOAc з утворенням N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін біс гідрохлорид. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,21 (s, 3H), 3,72 (m, 10H), 4,35 (t, J=4,5Гц, 2H), 6,95 (dt, J=1,5 та 9,0Гц, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,26 (dd, J=0,9 та 2,7Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,4Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,03 (d, J=5,4Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): δ -162,74; PX/MC: тривалість утримання: 14,50хв.; чистота: 94,75%; MC (м/з): 472,98 (MH^+).

7.3.604 N4-(3,5-Диметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид (R945157)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-морфоліно)етилendioксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-диметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметилendioксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін обробляють боранметилсульфідним комплексом, одержуючи N4-(3,5-диметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-[2-(N-піперазино)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, котрий згодом обробляють 4N HCl у діоксані (3мл) з наступною кристалізацією із MeOH/EtOAc з утворенням N4-(3,5-диметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну біс гідрохлориду. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 2,23 (s, 6H), 3,66 (m, 10H), 3,72 (s, 3H), 4,31 (t, J=4,5Гц, 2H), 6,95 (dd, J=1,8 та 8,4Гц, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,32 (t, J=8,1Гц, 1H), 8,01 (d, J=5,4Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): δ -162,71; PX/MC: тривалість утримання: 16,41хв.; чистота: 97,50%; MC (м/з): 467,12 (MH^+).

7.3.605 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926501)

В результаті реакції рівних частин N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну з хлороводнем (4М, діоксан) у метанолі при температурі 0°C з наступним розведенням сухим простим етиловим ефіром або етилацетатом утворюється осад. Випавший осад відфільтровують (та/або у центрифугі), одержуючи N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,97 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,92 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,62 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J=J=2,4 та 8,7Гц), 7,17 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,98 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,77 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,13 (m, 4H), 4,22 (s, 4H), 3,38 (t, 4H, J=5,7Гц); PX/MC: тривалість

утримання: 15,12хв.; чистота: 89%; MC (м/з): 491 (MH^+).

7.3.606 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметилendioксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926504)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметилendioксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметилendioксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,6 (bs, 1H), 9,04 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,25-7,00 (m, 5H), 7,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,54 (d, 1H, J=8,4Гц), 4,74 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 15,34хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 481 (MH^+).

7.3.607 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-N-метиламіноетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926509)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-N-метиламіно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-N-метиламіно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну з хлороводнем (4М, діоксан). PX/MC: тривалість утримання: 15,88хв.; чистота: 92%; MC (м/з): 412 (MH^+).

7.3.608 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926511)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,98 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,34 (t, 1H, 8,4Гц), 7,16-6,81 (m, 6H), 4,42 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,25 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 3,90 (bs, 2H), 3,60 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 16,39хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 468 (MH^+).

7.3.609 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926768)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-

фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,98 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,50 (bd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,11 (dd, 1H, J=3 та 9Гц), 6,80 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,22 (s, 4H), 4,20-3,60 (m, 8H), 3,20 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 14,91хв.; чистота: 86%; МС (м/з): 505 (МН⁺).

7.3.610 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926502)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті обробки 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміна хлороводнем (4М, діоксан). ¹H ЯМР (CDCl₃OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,45 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J=1,2 та 7,2Гц), 6,70 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 4,13 (m, 4H), 3,37 (t, 4H, J=5,4Гц), 3,38 (t, 4H, J=5,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 13,40хв.; чистота: 79%; МС (м/з): 450 (МН⁺).

7.3.611 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-піперазинометиле)н)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид (R926769)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(N-піперазинометиле)н)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[2-(N-піперазинометиле)н)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,00 (d, 1H), 7,85 (bd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,00-6,800 (m, 3H), 4,65 (dd, 2H), 3,60 (m, 8H).

7.3.612 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиле)ноксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926773)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиле)ноксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиле)ноксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,99 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,29 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,21-7,05 (m, 5H), 6,83 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,77 (bd, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,25 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 12,27хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 439 (МН⁺).

7.3.613

N2-[3-[2-(N,N-діметиламіно)етилоксі]феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926771)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, в результаті обробки N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-[3-[2-(N,N-діметиламіно)етилоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну еквівалентною кількістю хлороводню (4М, діоксан) отримують N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N4-[3-[2-(N,N-діметиламіно)етилоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. РХ/МС: тривалість утримання: 15,37хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 426 (МН⁺).

7.3.614

N4-(3,5-Диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R940256)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,5-диметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). РХ/МС: тривалість утримання: 15,78хв.; чистота: 98%; МС (М/е): 454 (МН⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,60 (1H, s), 9,58 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=9Hz), 7,38-7,30 (3H, m), 7,24 (1H, t, J=9Гц), 6,70 (1H, d, J=9Гц), 4,35 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,84 (4H, m), 3,65-3,50 (2H, m), 3,26 (2H, m), 2,25 (6H, s).

7.3.615 N4-(3-Хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R940269)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). РХ/МС: тривалість утримання: 14,74хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 474 (М⁺), 475 (МН⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,03 (1H, s), 9,35 (2H, s), 9,06 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=3,9Гц), 7,67 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,46 (1H, d, J=8,7Гц), 7,39 (1H, s), 7,24 (1H, t, J=8,1Гц), 6,66 (1H, d, J=8,1Гц), 4,33 (1H, m), 4,07 (1H, d, J=13Гц), 3,79 (1H, t, J=12,5Гц), 3,56 (4H, m), 3,49 (4H, m), 3,29 (1H, t, J=12,5Гц), 2,29 (3H, s).

7.3.616

N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиле)ноксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926816)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлориду, в результаті обробки N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну еквівалентною кількістю хлороводню (4М, діоксан) отримують N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. РХ/МС: тривалість утримання: 17,04хв., чистота: 96%, МС (м/з): 426 (МН⁺).

7.3.617 N4-(3,4-Етилендіоксі)-5-фтор-N4-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926696)

У посудину для сухої реакції поміщають N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та проводять його реакцію з діізобутилалюмінійгідридом (DIBALH) (5 еквівалентів) у CH₂Cl₂ при температурі -78°C (нагляд та контроль за реакцією здійснюють з допомогою ТШХ) з наступною обробкою сегнетовою сіллю для отримання N4-(3,4-етилendioксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,96 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,19 (dt, 1H, J=3,6 та 8,1Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,59 (s, 1H), 4,52 (d, 2H, J=5,1Гц), 4,22 (s, 4H); ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆): -46802; РХ/МС: тривалість утримання: 19,14хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 409 (МН⁺).

7.3.618 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(гідроксиметил)-(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926700)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом (DIBALH), одержуючи 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(гідроксиметил)-(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,81 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,23 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,12 (dd, 1H, J=1,8 та 9,0Гц), 7,07 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,52 (ddd, 1H, J=1,2 та 8,1Гц), 6,30 (s, 1H), 4,71 (s, 2H); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -47971; РХ/МС: тривалість утримання: 15,36хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 366 (МН⁺).

7.3.619 5-Фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-[4-(ізопропокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926705)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,83 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,29 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,22 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,84 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,56 (d, 1H, J=1,2Гц), 4,64 (s, 2H), 4,56 (2q, 1H, J=5,7Гц), 1,31 (d, 6H, J=6,0Гц); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -47926; РХ/МС:

тривалість утримання: 21,03хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 409 (МН⁺).

7.3.620 5-Фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926707)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=3,9Гц), 8,01 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 5,41 (t, 1H, J=6,0Гц), 4,51 (d, 2H, J=5,7Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,21хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 367 (МН⁺).

7.3.621 N4-(4-трет-Бутил)феніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926728)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,54 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,37 (d, 2H, J=8,4Гц), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,82 (d, 1H, J=2,7Гц), 6,57 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -47214; РХ/МС: тривалість утримання: 22,39хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 397 (МН⁺).

7.3.622 5-(Гідроксиметил)-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926735)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-(гідроксиметил)-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,87 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J=1,5Гц), 7,15-7,08 (m, 5H), 6,57-6,50 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 14,11хв.; чистота: 89%; МС (м/з): 369 (МН⁺).

7.3.623 5-Фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940289

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-(N-морфоліно)етиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в

результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 23,03хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 382 (M⁺), 384 (MH⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,36 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=4,2Гц), 7,85 (1H, d, J=8,5Гц), 7,57 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,33 (1H, t, J=8,5Гц), 7,17 (1H, t, J=8,5Гц), 7,05 (1H, d, J=8,5Гц), 6,56 (1H, dd, J=8,5Гц, J=2Гц), 4,94 (1H, t, J=12Гц), 3,94 (2H, t, J=4,7Гц), 3,76 (2H, m), 2,95 (1H, sept, J=6,9Гц), 1,28 (6H, dd, J=6,9Гц, J=0,6Гц).

7.3.624 N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[(2-гідроксиметил)бензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін R940287

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 23,15хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 407 (MH⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,34 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=3,9Гц), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=8,7Гц), 7,60 (1H, t, J=2,1Гц), 7,47 (2H, m), 7,34 (1H, t, J=7,8Гц), 7,21 (1H, d, J=8,7Гц), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J=5,8Гц), 4,63 (2H, d, J=5,8Гц), 1,35 (9H, s).

7.3.625 5-Фтор-N4-(3,4-ізопропілфеніл)-N2-[(2-гідроксиметил)бензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін R940286

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-[(2-гідроксиметил)бензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 21,93хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 393 (MH⁺); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,33 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=3,9Гц), 8,03 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=7,1Гц), 7,57 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,33 (1H, t, J=7,1Гц), 7,05 (1H, d, J=7,1Гц), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J=5,7Гц), 4,63 (2H, d, J=5,7Гц), 2,90 (1H, sept, J=6,9Гц), 1,26 (6H, d, J=6,9Гц).

7.3.626 N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940282

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 21,63хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 396 (M⁺).

7.3.627 N4-[3,4-Біс(гідроксиметил)феніл]-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940292)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3,4-біс(гідроксиметил)феніл]-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[6-(3,3-дігідроізобенфураніл-1-моно)]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 13,06хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 400 (M⁺).

7.3.628 (R935149): N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-[етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють 10екв. діізобутилалюмінійгідриду (1,0М у толуолі) при температурі 0°C у діхлорметані. Реакцію погашають метанолом, реакційну суміш розчиняють етилацетатом, додають водний розчин сегнетової солі, помішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з наступним доданням безводного сульфату натрію. Розчин відфільтровують через целіт, випаровують та концентрат очищають методом колонної хроматографії на силікагелі, отримуючи N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,01 (br s, 1H), 9,6 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,7Гц), 7,58 (d, 2H, J=8,2Гц), 7,31 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,18 (d, 1H, J=2,3Гц), 6,88 (dd, 1H, J=2,3 та 8,8Гц), 6,73 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,21-4,19 (m, 4H), 3,56 (br s, 2H), 1,20 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,34хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 411 (MH⁺).

7.3.629 (R935151): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-[(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,46 (d, 3H, J=8,8Гц), 7,27 (d, 2H, J=8,2Гц), 6,89 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,68-6,65 (m, 1H), 4,53 (septet, 1H, J=5,8Гц), 3,57 (s, 2H), 1,36 (d, 6H, J=5,8Гц), 1,31 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,43хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 411 (MH⁺).

7.3.630 (R935153): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-[етоксикарбоніл(діметил)метил]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-

гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H, J=2,9Гц), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,29 (d, 2H, J=8,2Гц), 7,16 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,10 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,80-6,55 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 1,30 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 18,01хв.; чистота: 98%; MC (м/з): 369 (MH^+).

7.3.631 (R935154): N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксietоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксietоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H, J=3,8Гц), 7,34 (t, 1H, J=2,3Гц), 7,19 (dd, 1H, J=2,3 та 8,2Гц), 7,14 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,53 (dd, 1H, J=1,7 та 7,6Гц), 4,26 (s, 4H), 3,98 (t, 2H, J=4,1Гц), 3,89 (t, 2H, J=4,1Гц); PX/MC: тривалість утримання: 18,36хв.; чистота: 99%; MC (м/з): 399 (MH^+).

7.3.632 (R935155): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксietоксі)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксietоксі)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,73 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,33 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,15 (br s, 1H), 7,04 (app t, 2H, J=8,2 та 7,6Гц), 6,78 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,49 (d, 1H, J=7,6Гц), 3,95 (t, 2H, J=4,7Гц), 3,80 (t, 2H, J=4,7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 14,49хв.; чистота: 98%; MC (м/з): 357 (MH^+).

7.3.633 (R935156): 5-Фтор-N2-[3-(2-гідроксietоксі)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксietоксі)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,45 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,34 (t, 1H, J=2,3Гц), 7,13 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,93 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, J=2,3Гц), 6,52 (dd, 1H, J=2,3 та 8,2Гц), 4,52 (septet, 1H, J=5,7Гц), 3,95-3,85 (m, 4H), 1,34 (d, 6H, J=5,7Гц); PX/MC: тривалість утримання: 21,17хв.; чистота: 98%; MC (м/з): 399 (MH^+).

7.3.634 (R935158): 5-Фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[4-(2-гідроксietоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[4-(2-гідроксietоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,83 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,49 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,31 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,82 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,03 (t, 2H, J=4,7Гц), 3,89 (t, 2H, J=4,7Гц), 3,56 (s, 2H), 1,30 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 16,86хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 413 (MH^+).

7.3.635 (R935160): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксietоксі)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(4-метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксietоксі)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,59 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,49 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,86 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,76 (d, 2H, J=9,3Гц), 4,82 (t, 1H, J=4,9Гц), 4,55 (septet, 1H, J=6,4Гц), 3,89 (t, 2H, J=5,3Гц), 3,67 (app q, 2H, J=5,3 та 4,9Гц), 1,24 (d, 6H, J=6,4Гц); PX/MC: тривалість утримання: 19,56хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 399 (MH^+).

7.3.636 (R935161): 5-Фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[3-(2-гідроксietоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[3-(2-гідроксietоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,67 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,46 (dd, 1H, J=8,2Гц), 4,83 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,66 (t, 1H, J=5,3Гц), 3,88 (t, 2H, J=5,3Гц), 3,67 (t, 1H, J=5,3Гц), 3,66 (t, 1H, J=5,3Гц), 3,38 (d, 2H, J=5,3Гц), 1,20 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 17,17хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 413 (MH^+).

7.3.637 (R935168): 5-Фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(1-етоксикарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,00 (d, 1H,

J=4,1Гц), 7,62 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,48 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,27 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,75 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,65 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,47 (septet, 1H, J=5,8Гц), 3,38 (d, 2H, J=5,3Гц), 1,22 (d, 6H, J=5,8Гц), 1,20 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 22,97хв.; чистота: 99%; MC (м/з): 411 (МН⁺).

7.3.638 (R935170): 5-Фтор-N4-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,51 (dd, 1H, J=1,7 та 7,6Гц), 7,30 (app t, 1H, J=2,3 та 1,7Гц), 7,19 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,13 (br s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (t, 1H, J=7,6Гц), 6,61 (dd, 1H, J=2,3 та 8,2Гц), 6,28 (dd, 1H, J=2,3Гц та 8,2Гц), 4,84 (t, 1H, J=5,8Гц), 3,92 (t, 2H, J=5,2Гц), 3,68 (app qt, 2H, J=5,2Гц); PX/MC: тривалість утримання: 14,71хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 357 (МН⁺).

7.3.639 (R935171): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-піримідин-2,4-діаміну, N4-[4-(1-етоксікарбоніл-1-метил)етилфеніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,68 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,29 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,16 (br s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, 8,8Гц), 6,30 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, J=5,8Гц), 3,38 (d, 2H, J=5,3Гц), 1,20 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 17,36хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 369 (МН⁺).

7.3.640 (R935174): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-карбометоксібензофур-5-іл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N2-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=4,1 H), 7,99 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 6,72 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,66 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,82 (t, 1H, J=5,8Гц), 4,55 (d, 2H, J=5,8Гц), 3,89 (t, 2H, J=5,3Гц), 3,67 (app qt, 2H, J=5,3Гц); PX/MC: тривалість утримання: 14,97хв.; чистота: 91%; MC (м/з): 411 (МН⁺).

7.3.641 (R935176): N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін:

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,47 (dd, 1H, J=1,1 та 8,2Гц), 7,27 (t, 1H, J=1,7Гц), 7,23 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,18 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,05 (dd, 1H, J=2,3 та 8,8Гц), 6,68 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,61 (dd, 1H, J=1,7 та 8,8Гц), 4,85 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,91 (t, 2H, J=5,3Гц), 3,68 (qt, 2H, J=5,3Гц); PX/MC: тривалість утримання: 17,35хв.; чистота: 92%; MC (м/з): 399 (МН⁺).

7.3.642 (R935177): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-карбометоксібензофур-5-іл)-N2-[4-(1-етоксікарбоніл-1-метил)етилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: тривалість утримання: 18,17хв.; чистота: 94%; MC (м/з): 423 (МН⁺).

7.3.643 (R935178): 5-Фтор-N2-[3-(2-гідроксіетилоксі)феніл]-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-карбометоксібензофур-5-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетилоксі)феніл]-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=3,6Гц), 8,01 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,23 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,03 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,68 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J=2,3 та 8,2Гц), 5,47 (t, 1H, J=5,8Гц), 4,80 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,55 (d, 2H, J=5,3Гц), 3,81 (qt, 2H, J=5,3Гц), 3,63 (qt, 2H, J=5,3Гц); PX/MC: тривалість утримання: 15,41хв.; чистота: 88%; MC (м/з): 411 (МН⁺).

7.3.644 (R935181): N4-(3,5-Діметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР

(ДМСО- d_6): MH^+ 9,24 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,99 (d, 1H, $J=2,3$ Гц), 6,43 (dd, 1H, $J=2,3$ Гц, 8,2Гц), 6,20 (t, 1H, $J=2,3$ Гц), 4,80 (t, 1H, $J=5,8$ Гц), 3,83 (t, 2H, $J=5,3$ Гц), 3,67 (s, 6H), 3,66-3,60 (m, 2H); PX/MC: тривалість утримання: 18,78хв.; чистота: 95%; MC (м/з): 400 (MH^+).

7.3.645 (R935183): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридодом з утворенням 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,49 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,40-7,31 (m 2H), 6,88 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,80 (d, 2H, $J=8,8$ Гц), 4,82 (t, 1H, $J=5,3$ Гц), 4,12-4,04 (m 4H), 3,90 (t, 2H, $J=5,2$ Гц), 3,70-3,65 (app qt, 2H, $J=5,3$ Гц), 2,07 (q, 2H, $J=5,3$ Гц); PX/MC: тривалість утримання: 17,05хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 413 (MH^+).

7.3.646 (R935186): 5-Фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридодом з утворенням 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,42-7,36 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,90 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,45 (dd, 1H, $J=1,7$ та 8,3Гц), 4,82 (t, 1H, $J=5,3$ Гц), 4,12-4,04 (app q, 2H, $J=5,3$ Гц), 3,86 (t, 2H, $J=5,3$ Гц), 3,67 (app qt, 2H, $J=5,3$ Гц), 2,07 (q, 2H, $J=5,3$ Гц); PX/MC: тривалість утримання: 17,95хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 413 (MH^+).

7.3.647 N4-(4-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926720)

N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та гідроксиду літію (LiOH) у THF:H₂O при кімнатній температурі. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,01 (bs, 1H), 9,69 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H, $J=4,8$ Гц), 7,57 (d, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,13 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,75 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 5,21 (dd, 1H, $J=6,3$ та 10,5Гц), 3,49 (dd, 1H, $J=10,5$ та 16,5Гц), 3,17 (dd, 1H, $J=6,6$ та 16,5Гц), 1,27 (s, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 22,53хв.; чистота: 93%; MC (м/з): 423 (MH^+).

7.3.648 N4-(4-трет-Бутилфеніл)-N4-(3-карбоксіметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926726)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-

(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфент)-5-фтор-N2-(3-карбоксіметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та гідроксиду літію. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,88 (bs, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=3,3$ Гц), 7,68 (d, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,06 (t, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,41 (dd, 1H, $J=2,4$ та 8,4Гц), 4,54 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): -46463; PX/MC: тривалість утримання: 22,94хв.; чистота: 97%; MC (м/з): 411 (MH^+).

7.3.649 5-Фтор-N2-[3-(карбоксіметиленоксі)феніл]-N4-[4-(ізопропокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926731)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та гідроксиду літію. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 6,19 (bs, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J=3,9$ Гц), 7,63 (d, 2H, $J=9,3$ Гц), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,87 (d, 2H, $J=9,6$ Гц), 6,28 (dd, 1H, $J=2,45$ та 9,0Гц), 4,56 (2q, 1H, $J=6,6$ Гц), 3,94 (s, 2H), 1,24 (d, 6H, $J=6,6$ Гц); PX/MC: тривалість утримання: 20,13хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 413 (MH^+).

7.3.650 N2,N4-Біс(4-карбоксіметиленоксі)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926560)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-карбоксіметиленоксі)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті гідролізу N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. 1H ЯМР (CD₃OD): δ 7,86 (bs, 1H), 7,55 (d, 2H, $J=9,0$ Гц), 7,32 (bd, 2H, $J=9,3$ Гц), 6,95 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), ^{19}F ЯМР (CDCl₃): -21852; PX/MC: тривалість утримання: 15,16хв.; чистота: 77%; MC (м/з): 429 (MH^+).

7.3.651 N2-(3-Карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926483)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,90 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,05 (d, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,08 (t, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,80 (d, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,40 (dd, 1H, $J=1,8$ та 8,2Гц), 4,53 (s, 2H), 4,20 (s, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 18,26хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 413 (MH^+).

7.3.652 N2-(3-Карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945126)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-(метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 4,55 (s, 2H), 6,43 (dd, J=2,1, 8,1Гц, 1H), 6,48 (dd, J=2,1 та 7,2Гц, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 3H), 8,09 (d, J=3,6Гц, 1H), 9,22 (br, 1H), 9,28 (br, 1H), 9,34 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282МГц, ДМСО- d_6): δ -163,85; РХ/МС: тривалість утримання: 15,88хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 370,63 (МН $^+$).

7.3.653 N2-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926238)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,16 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,37 (bd, 2H, J=9Гц), 7,25 (d, 1H, J=3Гц), 7,08 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,15хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН $^+$).

7.3.654 N2-(4-Карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926564)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки 5-фтор-N2-(4-етоксикарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну LiOH. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,89 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,34 (dd, 2H, J=2,1 та 9,3Гц), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, 2H, J=2,4 та 8,4Гц), 6,69 (m, 1H), 4,68 (s, 2H); ^{19}F ЯМР (CD $_3$ OD): -21860; РХ/МС: тривалість утримання: 15,69хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 371 (МН $^+$).

7.3.655 N2-(2-Карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926478)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-4-піримідиндіаміну LiOH. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,97 (bd, 2H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,69 (bd, 1H); ^{19}F ЯМР (CD $_3$ OD): -21844; РХ/МС: тривалість утримання: 16,77хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 381 (МН $^+$).

7.3.656 N2-(2-Карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926479)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки N2-(2-етоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну гідроксидом літію (LiOH). ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (bd, 1H, J=8,7Гц), 7,30-7,11 (m, 5H), 6,68 (bd, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,50хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 380 (МН $^+$).

7.3.657 N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926481)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну LiOH. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 9,3 (bd, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65-7,30 (m, 5H), 1,25 (s, 9H); ^{19}F ЯМР (CD $_3$ OD): -21844; РХ/МС: тривалість утримання: 23,32хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 421 (МН $^+$).

7.3.658 N4-(3-трет-Бутилфеніл)-N2-[3-карбоксиметиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940280

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. РХ/МС: тривалість утримання: 23,61хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 410 (МН $^+$), 412 (МН $^+$); ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,45 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=3,9Гц), 7,98 (1H, d, J=6,6Гц), 7,60 (1H, t, J=2Гц), 7,44-7,34 (3H, m), 7,24-7,15 (2H, m), 6,54 (1H, d, J=7,8Гц), 4,68 (2H, s), 1,36 (9H, s).

7.3.659 N2-(3-Карбоксиметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950190)

В результаті реакції N2-(3-етоксикарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (0,1г) та LiOH (10 еквівалентів) у MeOH:H $_2$ O (1:1, за об'ємом) протягом 1 години при кімнатній температурі з наступною обробкою соляною кислотою утворюється тверда речовина. Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи N2-(3-карбоксиметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання: 18,23хв.; чистота: 87,6%; МС (м/з): 412,01 (МН $^+$).

7.3.660 N2-(Карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетил)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950230)

Аналогічно приготуванню N2-(3-карбоксиметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті гідролізу N2-(етоксикарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. PX/МС: тривалість утримання: 12,15хв.; чистота: 78,3%; МС (м/з): 413,01 (МН⁺).

7.3.661 5-Фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950231)

Суміш N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну (10мг), 2-аміноетанолу (10 еквівалентів) та PyBroP (2 еквівалента) розмішують у 0,5мл ДМФ протягом 24 годин при комнатній температурі. Суміш розчиняють водою, екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать над MgSO₄. Розчинник вилучають під зниженим тиском, а осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:Ацетон, 2:1), отримуючи 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/МС: тривалість утримання: 12,98хв.; чистота: 92,6%; МС (м/з): 455,97 (МН⁺).

7.3.662 N2-[3-(N-2-Аміноетиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950232)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-2-аміноетиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та 1,2-етилендіаміну. PX/МС: тривалість утримання: 11,31хв.; чистота: 93,6%; МС (м/з): 454,94 (МН⁺).

7.3.663 5-Фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950233)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та метиламіну. PX/МС: тривалість утримання: 14,93хв.; чистота: 92,9%; МС (м/з): 426,27 (МН⁺).

7.3.664 5-Фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-метиламіно)етиламіно]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950234)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[3-(2-

гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-метиламіно)етиламіно]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-метилетилендіаміну. PX/МС: тривалість утримання: 11,39хв.; чистота: 97,7%; МС (м/з): 468,96 (МН⁺).

7.3.665 N2-[3-[N-(2-N-Бензиламіно)етиламіно]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950235)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N4-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[N-(2-N-бензиламіно)етиламіно]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-бензилетилендіаміну. PX/МС: тривалість утримання: 14,39хв.; чистота: 97,3%; МС (м/з): 545,01 (МН⁺).

7.3.666 5-Фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950236)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. PX/МС: тривалість утримання: 15,24хв.; чистота: 94,6%; МС (м/з): 482,40 (МН⁺).

7.3.667 N2-[3-(3-N,N-Диметиламінопропіл)амінокарбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (11950237)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(3-N,N-діметиламінопропіл)амінокарбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N,N-діметилпропандіаміну. PX/МС: тривалість утримання: 13,33хв.; чистота: 91,4%; МС (м/з): 497,47 (МН⁺).

7.3.668 N2-[3-[N-(2,3-дігідрокіпропіл)аміно]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950238)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N4-[3-[N2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[N-(2,3-дігідрокіпропіл)аміно]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-

(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксietiламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та 1-аміно-2,3-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 12,86хв.; чистота: 90,0%; МС (м/з): 486,40 (МН⁺).

7.3.669 5-Фтор-N4-[3-(2-гідроксietiламіно)феніл]-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950239)

Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксietiламіно)феніл]-N2-[3-(N-2-гідроксietiламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[3-(2-гідроксietiламіно)феніл]-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксietiламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та 4-(2-аміноетил)морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання: 13,52хв.; чистота: 92,4%; МС (м/з): 525,47 (МН⁺).

7.3.670 2,4-Біс [N-метиловий ефір L-тирозины]-5-етоксікарбонілпіримідин (R926514)

та
5-Етоксікарбоніл-2-метоксі-4-[N-метиловий ефір L-тирозины]піримідин (R926513)

Суміш метилового ефіру тирозина (58мг, 0,3ммоль), 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину (44мг, 0,1ммоль) у MeOH (2мл) нафівують у герметично закритій колбі при температурі 100°C протягом півдоби, розчиняють водою (20мл), підкислюють 2N HCl та екстрагують етилацетатом (3x25мл). Розчинник випаровують, а осад очищають препаративною ТШХ із застосуванням 30% EtOAc/гексані в для отримання суміші 2,4-біс[N-метиловий ефір L-тирозины]-5-етоксікарбонілпіримідину (R926514). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,60 (1H, J=6,6Гц), 8,36 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,84 (d, 2H, J=8,1Гц), 6,74 (d, 2H, J=9Гц), 6,54 (d, 2H, J=9Гц), 4,82 (t, 2H, J=6Гц), 4,25 (q, 2H, J=6,3Гц), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 1,31 (t, 3H, J=7,2Гц) та 5-етоксікарбоніл-2-метоксі-4-[N-метиловий ефір L-тирозины]піримідину (R926513): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,02 (dd, 2H, J=2,1 та 6,3Гц), 6,77 (dd, 2H, J=2,4 та 6,6Гц), 4,93 (q, 1H, J=1,5 та 6,9Гц), 4,30 (q, 2H, J=8,1Гц), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H, J=5,4Гц), 3,06 (dd, 1H, J=7,5 та 7,8Гц), 1,33 (t, 3H, J=6,9Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,58хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 376 (М⁺).

7.3.671 N2,N4-Біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926252)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[N-метиловий ефір L-тирозины]-5-етоксікарбонілпіримідину, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,01 (s, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,18 (bs, 2H), 7,04 (dd, 1H, J=1,8 та 8,7Гц), 6,93 (d, 1H, J=7,5Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,65 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,28 (q, 2H, J=6,9Гц), 1,31 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,25хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН⁺).

7.3.672 N2,N4-Біс(4-метоксікарбоніметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926253)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[N-метиловий ефір L-тирозины]-5-етоксікарбонілпіримідину, N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926253) отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,60 (bs, 1H), 7,4 (bs, 1H), 7,33 (d, 4H, J=9Hz), 6,94 (bd, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,44 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,79 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J=6,9Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,83хв.; чистота: 89%; МС (м/з): 511 (МН⁺).

7.3.673 2,4-Біс[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-5-етоксікарбонілпіримідин (R926526)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[N-метиловий ефір L-тирозины]-5-етоксікарбонілпіримідину, 2,4-біс[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-5-етоксікарбонілпіримідин отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіру етил L-фенілаланіну у MeOH або EtOAc. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H, J=7,2Гц), 8,51 (s, 1H), 7,35-7,10 (m, 10H), 5,88 (d, 1H, J=J=6Гц), 4,88 (ddd, 1H, J=6,3Гц), 4,80 (ddd, 1H, J=6,3Гц), 4,23 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,12 (q, 4H, J=7,2Гц), 3,65 (t, 2H, J=6Гц), 3,56 (t, 2H, J=6,0Гц), 1,30 (t, 2H, J=6Гц), 1,30 (t, 3H, J=7,2Гц), 1,20 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,22хв.; чистота: 89%; МС (м/з): 535 (МН⁺).

7.3.674 2,4-Біс[N-етиловий ефір L-валінілу]-5-етоксікарбонілпіримідин (R926527)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[N-метиловий ефір L-тирозины]-5-етоксікарбонілпіримідину, 2,4-біс[N-етиловий ефір L-валінілу]-5-етоксікарбонілпіримідин отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-етоксікарбонілпіримідину з етиловим ефіром етил L-валінілу у MeOH або EtOAc. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,59 (d, 1H, J=7,8Гц), 8,56 (s, 1H), 5,69 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,62 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,25 (q, 2H, J=7,5Гц), 4,20 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J=7,8Гц), 1,27 (t, 6H, J=7,5Гц), 1,00 (m, 12H); РХ/МС: тривалість утримання: 29,27хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 439 (МН⁺).

7.3.675 5-Етоксікарбоніл-N2-(3-гідроксіфеніл)-4-[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-2-піримідинамін (R926528)

В результаті реакції 2-хлор-N4-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбонілпіримідинаміну з 3 еквівалентами N-етилового ефіру L-фенілаланіну у метанолі при температурі 80-100°C протягом 24 годин з наступним розчиненням водою та підкисленням 2N HCl утворюється кислий розчин. Отриманий розчин екстрагують EtOAc, а осад очищають методом колонної хроматографії на силікагелі, отримуючи 4-[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-піримідинамін. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,4 (bs, 1H), 9,13 (d, 1H, J=6Гц), 8,45 (bs, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,15 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,73 (bd, 1H, J=7,5Гц), 6,67 (dd, 1H, J=1,8 та 7,8Гц), 4,86

(dt, 1H, J=3 та 5,1Гц), 4,32 (q, 2H, J=6,3Гц), 4,19 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,30 (dd, 1H, J=4,8 та 8,7Гц), 3,18 (dd, 1H, J=5,1 та 8,7Гц), 1,36 (t, 3H, J=6,9Гц), 1,65 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,49хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 451 (МН⁺).

7.3.676 N2-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-4-[N-етиловий ефір L-фенілгліцину]-2-піримідинамін (R926536)

Аналогічно приготуванню 4-[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-піримідинаміну, N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-4-[N-етиловий ефір L-фенілгліцину]-2-піримідинамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-[N-етиловий ефір L-фенілгліцину]піримідину з 3,4-етилендіоксіаніліном у MeOH або EtOAc. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,15 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,16 (bs, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,24 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 1,35 (t, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 28,16хв.; чистота: 85%; МС (м/з): 465 (МН⁺).

7.3.677 N4-(4-трет-Бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926579)

Аналогічно приготуванню 4-[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-піримідинаміну, N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинаміну та метил 4-амінофеноксіацетату. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,17 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 7,49 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,43 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,33 (bs, 1H), 6,87 (d, 2H, J=6Гц), 6,84 (d, 2H, J=5,7Гц), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J=7,5Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,93хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 553 (МН⁺).

7.3.678 N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926580)

Аналогічно приготуванню 4-[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-піримідинаміну, N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинаміну з метил 4-амінофеноксіацетатом. 5-метиловий ефір отримують в результаті реакції перехресної етерифікації у MeOH. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,13 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 7,49 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,43 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,33 (bs, 1H), 6,87 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,43хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 539 (МН⁺).

7.3.679 N4-(4-Карбоксиметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926583)

В результаті обробки N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну трифторцтовою кислотою у TNF:H₂O при кімнатній температурі отримують N4-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,49 (bd, 4H, J=8,7Гц), 6,89 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,81 (d, 2H, J=8,1Гц), 4,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J=7,5Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,28хв.; чистота: 73%; МС (м/з): 497 (МН⁺).

7.3.680 N2-(4-Карбоксиметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926584)

В результаті обробки N2-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну трифторцтовою кислотою у TNF:H₂O при кімнатній температурі отримують N2-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,45 (bd, 4H, J=7,2Гц), 6,90 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,75 (d, 2H, J=8,4Гц), 4,80 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,70 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,37хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 497 (МН⁺).

7.3.681 5-Карбокси-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[N-(L)-фенілгліцин]-2-піримідинамін (R926585)

В результаті гідролізу N2-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-4-[N-етиловий ефір L-фенілгліцину]-2-піримідинаміну гідроксидом літію утворюється 5-карбокси-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[N-(L)-фенілгліцин]-2-піримідинамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,89 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,71 (s, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,75хв.; чистота: 73%; МС (м/з): 382 (МН⁺).

7.3.682 5-Аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925856)

Готують суспензію 6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіаміну та 10% Pd/C (10% за вагою) у етанолі та проводять її реакцію у пляшці Парра в атмосфері газоподібного водню (під тиском 20фунтів/кв. дюйм) протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровують через целіт. В результаті очищення колонною хроматографією отримують 5-аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,30 (bs, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,00 (t, 2H, J=8,1Гц), 6,59-6,54 (m, 1H), 6,33 (dd, 1H, J=2,1 та 11,1Гц), 4,39 (q, 2H, J=6,9Гц), 1,43 (t, 3H, J=6,9Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,24хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 382 (МН⁺).

7.3.683 5-Аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925857)

Аналогічно приготуванню 5-аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіаміну, водню, та 10% Pd/C. ^1H ЯМР (CD_3OD): MH^+ 7,16 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,07 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,04 (dd, 1H, $J=2,4$ та $9,0\text{Гц}$), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, $J=9,0$), 4,43 (q, 2H, $J=7,8\text{Гц}$), 4,25 (s, 4H), 4,21 (bs, 4H), 1,43 (t, 3H, $J=7,8\text{Гц}$); PX/MC: тривалість утримання: 23,70хв.; чистота: 100%; MC (м/з): 466 (N2,N4).

7.3.684

5-Аміно-N2,N4-

біс(етоксікарбонілметил)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R925865)

Аналогічно приготуванню 5-аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-аміно-N2,N4-біс(етоксікарбонілметил)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(етоксікарбонілметил)-5-нітро-2,4-піримідиндіаміну, водню, та 10% Pd/C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,25 (bs, 2H), 4,38 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 4,23-4,14 (m, 6H), 4,05 (bs, 2H), 1,39 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$), 1,30-1,22 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 17,67хв.; чистота: 95%; MC (м/з): 370 (MH^+).

7.3.685

5-Аміно-N2,N4-біс(4-

етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926567)

В результаті гідрогенізації N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіаміну із застосуванням Pd/C у MeOH під тиском 40 унті/кв. дюйм отримують 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,47 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,41 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,88 (d, 2H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,81 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,63 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, $J=7,5\text{Гц}$), 4,29 (m, 4H), 1,44 (t, 3H), 1,31 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 26,15хв.; чистота: 97%; MC (м/з): 554 (MH^+).

7.3.686

N2,N4-Біс(4-

етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін (R926571)

Посудину для проведення сухої реакції, яка обладнана гумовою мембраною та трубкою для подання N2, наповнюють 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміном, еквімолярною кількістю піридину та фенілізоціанату при кімнатній температурі. Реакційну суміш розмішують протягом ночі при кімнатній температурі, а отриману суміш пропускають через п-гексан для осадження бажаного продукту N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (bt, 5H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,25 (bt, 2H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,03 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,76 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,60 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,29 (m, 6H), 1,45 (m, 9H); PX/MC: тривалість утримання: 27,75хв.; чистота: 91%; MC (м/з): 673 (MH^+).

7.3.687 5-Алліламінокарбоніламіно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл)-2,4-піримідиндіамін (R926585)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіаміну, 5-алліламінокарбоніламіно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну з ізоціанатом аллілу. PX/MC: тривалість утримання: 25,60хв.; чистота: 91%; MC (м/з): 637 (MH^+).

7.3.688

N2,N4-Біс(4-

етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(етоксікарбоніламінокарбоніламіно)-2,4-5-піримідинтріамін (R926586)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(етоксікарбоніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну та ізоціанату етоксікарбонілу. PX/MC: тривалість утримання: 26,79хв.; чистота: 88%; MC (м/з): 669 (MH^+).

7.3.689

N2,N4-Біс(4-

етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(етоксікарбонілметиленамінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін (R926587)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(етоксікарбонілметиленамінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну з ізоціанатом етилацетику. PX/MC: тривалість утримання: 25,76хв.; чистота: 96%; MC (м/з): 683 (MH^+).

7.3.690

N2,N4-Біс(4-

етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(циклопентиламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін (R926588)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(циклопентиламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну з ізоціанатом циклопентилу. PX/MC: тривалість утримання: 27,36хв.; чистота: 83%; MC (м/з): 665 (MH^+).

7.3.691

N2,N4-Біс(4-

етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(хлорацетиламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін (R926589)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(N-фенілформіл-аміно)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(хлорацетиламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N5-аміно-N2,N4-біс(етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну з ізоціанатом хлорацетилформілу. РХ/МС: тривалість утримання: 26,60хв.; чистота: 100%; МС (m/z): 580 (MH⁺).

7.3.692 (R920669): N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-трифтор-2,4-піридиндіамін

Суміш 2,4-діхлор-5-трифторметилпіримідину (416мг, 1,9ммоль), 3,4-етилendioксіаніліну (0,5мл, 4,1ммоль), та концентровану HCL (0,1мл) у 1:9 ацетон/H₂O (10мл) нагрівають у колбі із зворотним холодильником. Через 1 годину реакція завершується, як встановлюється методом ТШХ. Суміш охолоджують до кімнатної температури та додають EtOAc (30мл). Органічний шар промивають 2N HCL (2x15мл), водою (15мл), та сушать (Na₂SO₄). Органічний шар відфільтровують через силікагель, а фільтраційний осад промивають EtOAc, та випаровують. Отриманий матеріал очищають методом хроматографії (силікагель, 95:5 діхлорметан/етилацетат), отримуючи N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-трифтор-2,4-піридиндіамін (380мг, 44%): R_f 0,27 (силікагель, 9,5:0,5 діхлорметан/етилацетат); mp 141-143°C; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (bs, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,67 (bs, 1H), 4,29-4,24 (m, 8H); ¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃) δ 161,2; 157,9; 155,8; 143,7; 132,6; 131,1; 117,5; 117,3; 114,4; 113,2; 110,3; 64,7; 64,5; ІК (НПВВ) 3446см⁻¹; ІЕЗ МС m/z 447 [C₂₁H₁₇F₃N₄O₄+H]⁺; ВЕРХ (Метод С) >99% (AUC), t_R=8,5хв. Аналогічним чином проводять розрахунки для C₂₁H₁₇F₃N₄O₄: С, 56,50; Н, 3,84; N, 12,55. Знайдено: С, 56,46; Н, 4,41; N, 12,57.

7.3.693 (R920668): N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-піридил)-2,4-піримідиндіамін

Суміш 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (280мг, 1ммоль), 3-амінопіридину (113 мг, 1,2ммоль), натрію t-бутилата (134мг, 1,4ммоль), бінапу (38 мг, 0,06ммоль), та паладію (II) ацетату (14мг, 0,06ммоль) у 9мл толуола очищають з N2 (3 цикла попереми́нного подання N2 та вакууму). Суміш нагрівають до 80°C (температура масляної бані). Через 24 години суміш охолоджують до кімнатної температури та додають до неї EtOAc (30мл) та воду (10мл). Після розмішування протягом 15 хвилин осад збирають відфільтровуванням. Склад твердої речовини (150мг) визначають з допомогою ¹H ЯМР та мас-спектрів іонізації електрозпилюванням (ТШХ аналіз органічного шару фільтрата виявив тільки початкові матеріали). Сирий продукт розмішують до пастоподібної консистенції у 2N HCL, суміш відфільтровують. Фільтрат нейтралізують 10% водним розчином NaOH та випаровують. Отриманий матеріал суспендують у MeOH, а тверду речовину відфільтровують. Випарений матеріал розмішують до пастоподібної

консистенції у CH₃CN, та додають TFA, отримуючи розчин. N,N-діізопропілетиламін додають до розчину, тверду речовину збирають відфільтровуванням, промивають CH₃CN, а потім Et₂O, отримуючи N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-піридил)-2,4-піримідиндіамін (55мг, 14%): R_f 0,42 (силікагель, 4:1:0,1:0,1 діхлорметан/етилацетат/метанол/концентрований гідроксид амонію); mp 251-253°C. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,09-8,08 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 4,24 (m, 4H); ¹³C ЯМР (75МГц, DMSO-d₆) δ 155,2; 149,8; 142,9; 141,6; 140,5; 140,0; 139,8; 139,7; 137,5; 132,1; 124,8; 123,0; 116,4; 115,1; 110,9; 64,1; 64,0; ІК(НПВВ) 3264, 3195см⁻¹; ХІАД МС m/z 340 [C₁₇H₁₄FN₅C₂+H]⁺ Аналогічним чином розраховано для C₁₇H₁₄FN₅C₂·0,5H₂O: С, 58,70; Н, 4,20; N, 20,13. Знайдено: С, 58,71; Н, 4,20; N, 19,51.

7.3.694 (R920664): N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-n-гексілоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,25г, 0,89ммоль), що розмішується магнітним методом у етиленгліколі (3,0мл) в азотній атмосфері при кімнатній температурі, додають N,N-діізопропілетиламін (0,12г, 0,89ммоль), а потім 4-гексілоксіанілін (0,27г, 1,4ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 170°C протягом 5,5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розділяють між водою (20мл) та хлорформом (20мл). Водний шар екстрагують хлорформом (20мл), суміш органічних шарів сушать (Na₂SO₄), відфільтровують та випаровують у вакуумі. Отриману сирю брунату тверду речовину очищають методом хроматографії (силікагель, 2:1 гексани/етилацетат), отримуючи N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-n-гексілоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (0,09г, 23%) у формі твердої фази білого кольору: R_f 0,53 (силікагель, 4:1 хлорформ/етилацетат); mp 115-117°C; ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,90 (d, J=3,2Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,29 (d, J=2,5Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,29 (d, J=3,1Гц, 4H), 3,94 (t, J=6,6, 6,7Гц, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (m, 4H), 0,92 (m, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 156,3, 155,1, 150,3, 143,6, 142,7, 140,3, 140,07 139,4, 133,0, 131,7, 121,9, 117,3, 115,0, 114,7, 110,8, 68,6, 64,6, 31,8, 29,5, 25,9, 22,8, 14,2; ІК (НПВВ) 3357см⁻¹; ІЕЗ МС m/z 439 [C₂₄H₂₇FN₄O₃+H]⁺; ВЕРХ (Метод В) 98,5% (AUC), t_R=1,9 хв. Аналогічним чином розраховують для C₂₄H₂₇FN₄O₃: С, 65,74; Н, 6,21; N, 12,78. Виявляють: С, 65,34; Н, 6,19; N, 12,96.

7.3.695 (R920666): N2-(4-n-Бутилоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін

До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,25г, 0,89ммоль), що розмішується магнітним методом у етиленгліколі (3,0мл) в азотній атмосфері при кімнатній температурі, додають N,N-діізопропілетиламін (0,12г, 0,89ммоль), а потім 4-бутоксіанілін (0,18г, 1,1ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 185°C протягом 5 годин, потім охолоджують до кімнатної

температури та розділяють між водою (20мл) та етилацетатом (20мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (20мл), а суміш органічних шарів сушать (Na_2SO_4), відфільтровують та випаровують у вакуумі. Отриману сиру брунатну тверду речовину очищають методом хроматографії (силікагель, 2:1 гексани/етилацетат), отримуючи N2-(4-н-бутилоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін (0,18г, 49%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: R_f 0,66 (силікагель, 4:1 хлорформ/етилацетат); m_p 133-135°C; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,89 (d, J=3,2Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,28 (d, J=2,5Гц, 1H), 6,95 (dd, J=8,7, 2,5Гц, 1H), 6,90-6,81 (m, 4H), 6,60 (d, J=2,4Гц, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94 (t, J=6,5Гц, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 156,3; 155,1; 150,4; 143,6; 142,7; 140,3; 140,0; 139,4; 133,0; 131,7; 121,9; 117,3; 115,0; 114,7; 110,8; 68,2; 64,7; 64,5; 31,6; 19,4; 14,0; ІК (НПВВ) 3356cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 411 $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$; ВЕРХ (Метод С) >99% (AUC), $t_R=17,3\text{хв}$. Аналогічним чином розраховують для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$: С, 64,38; Н, 5,65; N, 13,65. Виявляють: С, 62,64; Н, 5,59; N, 13,15.

7.3.696 (R920670): N4-(4-етилоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,25г, 0,93ммоль) у етиленгліколі (3,0мл) в азотній атмосфері при кімнатній температурі додають $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, (0,93ммоль), а потім 3,4-етилendioксанілін (0,17г, 1,12ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 200°C протягом 5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш розділяють між H_2O (20мл) та EtOAc (20мл). Суміш органічних шарів сушать (Na_2SO_4), відфільтровують та випаровують у вакуумі. Отриману сиру брунатну тверду речовину очищають методом хроматографії (2:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$), одержуючи N4-(4-етилоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (0,21г, 60%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: R_f 0,42 (4:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$); m_p 163,8-167,2°C (DSC); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,89 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,17 (d, J=2,5Гц, 1H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,64 (bs, 1H), 4,26-4,21 (m, 4H), 4,03 (q, J=7,0, 2H), 1,42 (t, J=6,9Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 156,1, 150,6, 143,6, 142,8, 140,3, 140,0, 139,5, 139,3, 134,0, 130,8, 123,2, 117,2, 115,1, 113,6, 109,4, 64,6, 64,0, 15,1; ІК (НПВВ) 3403cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 383 $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$; ВЕРХ (Метод А) 98,1% (AUC), $t_R=12,0\text{хв}$. Аналогічним чином розраховують для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$: С, 62,82; Н, 5,01; N, 14,65. Виявляють: С, 62,06; Н, 5,01; N, 14,35.

7.3.697 (R920671): N4-(4-н-Бутилоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(4-етилоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-н-бутилоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну з 3,4-

етилendioксаніліном. Сирий продукт очищають методом хроматографії (2:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$); (0,17г, 52%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: R_f 0,51 (4:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$); m_p 149,6-151,4°C (DSC); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,88 (d, J=3,4Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,18 (d, J=2,4Гц, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,75 (m, 2H), 6,62 (bs, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 3,96 (t, J=6,5, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 156,1, 150,8, 143,6, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,4, 68,2, 64,6, 31,6, 19,4, 14,0, ІК (НПВВ) 3365cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 411 $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$; ВЕРХ (Метод А) 99,0% (AUC), $t_R=13,2\text{хв}$. Аналогічним чином розраховують для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$: С, 64,38; Н, 5,65; N, 13,65. Виявляють: С, 63,63; Н, 5,60; N, 13,38.

7.3.698 (R920672): N4-(4-н-Гексілоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін

Аналогічно приготуванню N4-(4-етилоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-н-гексілоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-н-гексілоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксаніліну. Сирий продукт очищають методом хроматографії (2:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$) (0,22г, 69%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: R_f 0,54 (4:1 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$); m_p 124,0-125,2°C (DSC); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,88 (d, J=3,2Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,18 (d, J=2,4Гц, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,74 (m, 2H), 6,62 (d, J=1,8Гц, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 3,96 (t, J=6,5, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 4H), 0,93-0,89 (t, J=6,7Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 156,1, 150,5, 143,5, 143,0, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,3, 68,5, 64,7, 64,5, 31,8, 29,5, 25,9, 22,8, 14,2; ІК (НПВВ) 3378cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 439 $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$; ВЕРХ (Метод А) >99% (AUC), $t_R=14,6\text{хв}$. Аналогічним чином розраховують для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3$: С, 65,74; Н, 6,21; N, 12,78. Виявляють: С, 65,52; Н, 6,23; N, 12,66.

7.3.699 (R920818): 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

До суміші 4-аміно-[(1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]бензол (1,2г, 6,2ммоль), 1-пропанолу (40мл) та трифторцтової кислоти (1мл) додають 2 хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піридинамін (1,5г, 6,2ммоль). Суміш нагрівають до 110°C протягом 17 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману тверду речовину пурпурного кольору відфільтровують, промивають 1-пропанолом (30мл), отримуючи 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (1,6г, 65%) у формі твердої фази білуватого кольору: R_f 0,55 (6:3:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$); m_p (DSC) 191,2-193,7°C, 257,2-260,0°C, 344,7-345,2°C; ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,04 (d, J=3,8Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,1Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,17 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,1Гц, 1H), 6,93 (d, J=9,1Гц, 2H), 6,50 (dd, J=1,8, 8,1Гц, 1H), 5,40 (s, 2H); ^{13}C ЯМР

(75МГц, ДМСО- d_6) δ 157,3, 155,3, 153,5, 151,9, 149,8, 149,7, 141,0 (d, $J_{C-F}=150,0$ Гц), 139,7, 138,7, 135,0, 128,9, 120,2, 114,8, 110,3, 108,7, 59,6; ІК (НПВВ) 3338, 2923, 2581, 1724, 1661, 1580, 1557 cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 395 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_8\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; ВЕРХ (Метод А) 96,5% (AUC), $t_R=6,9$ хв.

7.3.700 (R920819): N4-(3-Гідроксіфеніл)-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

До суміші 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензолу (0,1г, 0,5ммоль), 1-пропанолу (2мл) та трифторцтової кислоти (0,2мл) додають 2-хлор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинамін (0,1г, 0,5ммоль). Суміш нагрівають до 110°C протягом 17 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману тверду речовину пурпурного кольору відфільтровують, промивають 1-пропанолом (5мл), отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (59,4мг, 30%) у формі твердої фази білуватого кольору: R_f 0,51 (6:3:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$); m_p 292-295°C dec; ^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 9,34 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 7,95 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,43 (dd, $J=1,4, 8,1$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,40 (s, 2H); ^{13}C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 160,4, 158,5, 157,5, 154,0, 153,7, 152,2, 140,6, 134,4, 129,1, 120,9, 114,7, 111,0, 109,5, 107,2, 98,4, 59,6; ІК (НПВВ) 3321, 2920, 2581, 1649, 1605, 1487 cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 377 [$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; ВЕРХ (Метод А) 97,6% (AUC), $t_R=7,6$ хв.

7.3.701 (R920820): N4-(3-Гідроксіфеніл)-5-метил-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

До суміші 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензолу (0,2г, 0,9ммоль), 1-пропанолу (4мл) та трифторцтової кислоти (0,2мл) додають 2-хлор-N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-4-піримідинамін (0,2г, 0,9ммоль). Суміш нагрівають до 110°C протягом 17 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману тверду речовину пурпурного кольору відфільтровують, промивають 1-пропанолом (10мл), отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (0,3г, 89%) у формі твердої фази білуватого кольору: R_f 0,44 (6:3:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$); m_p (DSC) 255,3-262,4°C; ^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 9,65 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d, $J=10,5$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, $J=0,5$ Гц, 2H), 6,68 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 161,6, 157,9, 154,5, 153,7, 151,2, 140,4, 138,2, 130,1, 129,4, 123,3, 115,9, 115,4, 113,5, 112,4, 107,5, 59,8, 13,7; ІК (НПВВ) 3214, 3051, 2157, 1632, 1596, 1547 cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 391 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; ВЕРХ (Метод А) >99% (AUC), $t_R=7,9$ хв.

7.3.702 N4-(3-Бензилоксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін [необхідно номер R]

Суміш N4-(3-бензилоксіфеніл)-2-хлор-4-піримідинаміну (0,25г, 0,82ммоль), 4-аміно-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл) метиленоксі-бензолу

(0,17г, 0,82ммоль) та трифторцтової кислоти (0,2мл) у 1-пропанолі (10мл) нагрівають до 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровують для видалення більшості 1-пропанолу, сирий продукт піддають попередній адсорбції на силікагелі із застосуванням 95:5 метиленхлорид/метанолу та очищують методом флеш-хроматографії (95:5 метиленхлорид/метанол), отримуючи N4-(3-бензилоксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази білуватого кольору (0,20г, 52%): ^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (br s, 1H), 7,86 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,53-7,20 (m, 13H), 7,14 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,04 (s, 3H); ІЕЗ МС m/z 481 [$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{C}_2+\text{H}$] $^+$.

7.3.703 (R920917): N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін

Суміш N4-(3-бензилоксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін (0,20г, 0,42ммоль) та 5% Pd/C (0,10г) у розчині 14: етанолу/концентрованої соляної кислоти (40мл) при кімнатній температурі струшують у водневій атмосфері під тиском 50фунтів/кв. дюйм. Через 3 години поглинення водню зупиняється. Реакційну суміш відфільтровують через інфузорну землю, тверді залишки промивають 95:5 метиленхлоридом/метанолом, а фільтрат випаровують, отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін (0,16г, 95%) у формі твердої фази жовтуватого-коричневого кольору: R_f 0,23 (95:5 метиленхлорид/метанол); m_p (DSC) 207,1-212,8, 287,4-295,7°C; ^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,72 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,24 (br s, 1H), 7,20-7,00 (m, 3H), 6,61 (m, 2H), 6,46 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,40 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 161,3, 160,1, 157,0, 154,3, 151,6, 141,7, 137,6, 129,1, 128,6, 123,4, 114,4, 111,9, 111,5, 108,3, 98,6, 59,6, 38,0; ІК (НПВВ) 2975, 1639, 1602, 1521 cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 391 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; ВЕРХ (Метод А) 94,9% (AUC), $t_R=8,19$ хв.

7.3.704 N4-(3-Бензилоксіфеніл)-N2-14-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін [необхідно номер R]

Суміш N4-(3-бензилоксіфеніл)-2-хлор-4-піримідинаміну (0,52г, 1,69ммоль), 4-аміно-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксібензолу (0,34г, 1,69ммоль) та трифторцтової кислоти (0,4мл) у 1-пропанолі (10мл) нагрівають до 110° С протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровують для видалення більшої кількості 1-пропанолу. Сирий продукт піддають попередній адсорбції на силікагелі із застосуванням 95:5 метиленхлорид/метанолу та очищують методом флеш-хроматографії (95:5 метиленхлорид/метанол), отримуючи цільовий продукт N4-(3-бензилоксіфеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази жовтуватого-коричневого кольору (0,41г, 51%): ^1H ЯМР

(300МГц, ДМСО- d_6) δ 7,85 (d, J=6,1Гц, 1H), 7,49-7,04 (m, 14H), 6,93 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,11 (d, J=6,1Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (s, 3H); IE3 MC m/z 481 [C₂₆H₂₄N₈O₂+H]⁺.

7.3.705 (R920910): N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін

Суміш N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинаміну (0,40г, 0,42ммоль) та 5% Pd/C (0,10г) у 14:1 етанолі/концентрованій соляній кислоті (40мл) при кімнатній температурі струшують у водневій атмосфері під тиском 50фунтів/кв. дюйм. Через 3 години поглинення водню зупиняється. Реакційну суміш відфільтровують через інфузорну землю, тверді залишки промивають 95:5 метиленхлоридом/метанолом, а фільтрат випаровують, отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін (0,29г, 89%) у формі твердої фази світло-коричневого кольору: R_f 0,43 (95:5 метиленхлорид/метанол); mp 140-152°C; ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (br s, 1H), 9,98 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 7,94 (d, J=6,6Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18-7,01 (m, 3H), 6,53 (d, J=7,5Гц, 1H), 6,37 (d, J=6,6Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,13 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 160,2, 157,2, 154,5, 153,0, 151,2, 146,8, 139,9, 131,8, 128,7, 122,3, 114,7, 111,4, 110,5, 107,5, 99,5, 59,5, 33,3; ІК (НПВВ) 3042, 1578, 1504, 1459см⁻¹; IE3 MC m/z 391 [C₁₉H₁₈N₈O₂+H]⁺; ВЕРХ (Метод А) 95,8% (AUC), t_R=8,82хв.

7.3.706 (R920861): 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін

Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну (0,22г, 0,93ммоль, 4-аміно-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу (0,19г, 0,93ммоль) та трифтороцтової кислоти (0,2мл) у 1-пропанолі (8мл) нагрівають до 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровують для видалення більшої кількості 1-пропанолу. Сирий продукт піддають попередній адсорбції на силікагелі із застосуванням 95:5 метиленхлорид/метанолу та очищують методом флеш-хроматографії (95:5 метиленхлорид/метанол), отримуючи цільовий продукт 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,18г, 49%): R_f 0,47 (95:5 метиленхлорид/метанол); mp 219-224°C; ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,05 (d, J=6,0Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,27 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,09 (t, J=8,0Гц, 2H), 6,94 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,49 (dd, J=8,0, 2,1Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,11 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 157,4, 155,5, 151,7, 151,6, 149,6, 149,5, 142,0, 142,0, 139,3 (d, J_{C-F}=127,5Гц), 135,3, 128,9, 120,1, 114,9, 112,3, 110,3, 108,5, 58,5, 33,9; ІК (НПВВ) 3278, 1586, 1542, 1508см⁻¹; IE3 MC m/z 409 [C₁₉H₁₇FN₈O₂+H]⁺; ВЕРХ (Метод А) 98,2% (AUC), t_R=7,69хв. Аналогічним чином розраховують для

C₁₉H₁₇FN₈O₂·H₂O: C, 54,74; H, 4,23; N, 26,88. Виявляють: C, 54,55; H, 4,02; N, 26,62.

7.3.707 (R920860): 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін

Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну (0,31г, 1,28ммоль), 4-аміно-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу (0,26г, 1,28ммоль) та трифтороцтової кислоти (0,2мл) у 1-пропанолі (8мл) нагрівають до 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровують для видалення більшої кількості 1-пропанолу. Сирий продукт піддають попередній адсорбції на силікагелі із застосуванням 95:5 метиленхлорид/метанолу та очищують методом флеш-хроматографії (95:5 метиленхлорид/метанол), отримуючи 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,20г, 37%): R_f 0,63 (95:5 метиленхлорид/метанол); mp 220-224°C; ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,57 (d, J=9,1Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,10 (dt, J=2,8, 8,0Гц, 2H), 6,91 (d, J=9,1Гц, 2H), 6,49 (dd, J=8,0, 2,8Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,39 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 162,2, 157,4, 155,5, 152,1, 149,6, 149,5, 140,9 (d, J_{C-F}=142,0Гц), 140,5, 140,2, 138,7, 134,8, 128,9, 120,2, 114,5, 112,2, 110,2, 108,5, 60,5, 38,5; ІК (НПВВ) 3274, 1587, 1507см⁻¹; IE3 MC m/z 409 [C₁₉H₁₇FN₈O₂+H]⁺; ВЕРХ (Метод А) 97,2% (AUC), t_R=8,04хв. Аналогічним чином розраховують для C₁₉H₁₇FN₈O₂: C, 55,88; H, 4,20; N, 27,44. Виявлено: C, 55,56; H, 4,10; N, 27,17.

7.3.708 (R920894): N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін

Суміш 2-хлор-N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-4-піримідинаміну (0,20г, 0,85 ммоль, 4-аміно-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензол (0,17г, 0,85ммоль) та трифтороцтової кислоти (0,2мл) у 1-пропанолі (8мл) нагрівають до 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровують для видалення більшості 1-пропанолу. Сирий продукт піддають попередній адсорбції на силікагелі із застосуванням 95:5 метиленхлорид/метанолу та очищують методом флеш-хроматографії (95:5 метиленхлорид/метанол), отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,18г, 52%): R_f 0,61 (95:5 метиленхлорид/метанол); mp 209-211°C; ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,89 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,48 (t, J=7,1Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ¹³C ЯМР (75МГц, ДМСО- d_6) δ 161,7, 158,6, 157,5, 156,7, 154,7, 151,2, 140,2, 134,6, 134,6, 128,1, 119,3, 114,0, 112,6, 109,4, 108,9, 104,7, 59,8, 38,0, 12,9; ІК (НПВВ) 3003, 1602, 1581, 1531, 1507см⁻¹; IE3 MC m/z 405 [C₂₀H₂₀N₈O₂+H]⁺; ВЕРХ (Метод А) 96,8% (AUC), t_R=8,23хв.

7.3.709 (R920893): N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін

Суміш 2-хлор-N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-4-піримідинаміну (0,20г, 0,85ммоль), 4-аміно-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі-бензолу (0,17г, 0,85ммоль) та трифторцтової кислоти (0,2мл) у 1-пропанолі (8мл) нагрівають до 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш випаровують для видалення більшості 1-пропанолу. Сирий продукт піддають попередній адсорбції на силікагелі із застосуванням 95:5 метиленхлорид/метанолу та очищують методом флеш-хроматографії (95:5 метиленхлорид/метанол), отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метил-N4-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,14г, 42%); R_f 0,44 (95:5 метиленхлорид/метанол); m_p 219-221°C; 1H ЯМР (300МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,91 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,50 (dd, J=8,0, 1,2Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (75МГц, $DMCO-d_6$) δ 158,0, 157,0, 156,1, 154,3, 150,6, 150,0, 139,6, 134,6, 127,5, 118,6, 113,7, 112,0, 108,8, 108,2, 104,2, 57,4, 32,7, 12,3; ІК (НПВВ) 3428,1595, 1567, 1509 cm^{-1} ; ІЕЗ МС m/z 405 [$C_{20}H_{20}N_8O_2+H$] $^+$; ВЕРХ (Метод А) 98,5% (AUC), t_R =7,89хв. Аналогічним чином розраховують для $C_{20}H_{20}N_8O_2$, H_2O : С, 57,00; Н, 5,02; N, 26,59. Виявляють: С, 56,86; Н, 4,92; N, 26,50.

7.3.710

N2,N4-Біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-(1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R925810)

Аналогічно методу, що був використаний при проведенні експерименту #, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-(1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіаміну та азиду натрію. РХ/МС: тривалість утримання: 25,8хв.; чистота: 95%; МС: 535 (MH^+).

7.3.711

N2-[4-(N-Циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925838)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з циклопропілметиламіном. РХ/МС: МС (m/z): 478 (MH^+).

7.3.712 5-Етоксікарбоніл-N4(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925839)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-

етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з метиламін гідрохлоридом. РХ/МС: МС (m/z): 438 (MH^+).

7.3.713

N2-[4-(N-2,3-Дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925840)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін з 3-аміно-1,2-пропандіолом. РХ/МС: МС (m/z): 498 (MH^+).

7.3.714

N2,N4-Біс[4-(N-3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-бromo-2,4-піримідиндіамін (R925841)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-бromo-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-5-бromo-2,4-піримідиндіаміну з 3-метоксібензиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 25,94хв.; чистота: 95%; МС (m/z): 727 (MH^+).

7.3.715

5-Бromo-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925842)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-бromo-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бromo-N4-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклопропілметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,63хв.; чистота: 100%; МС (m/z): 485 (MH^+).

7.3.716

5-Бromo-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[4-(N-3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925843)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-бromo-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[4-(N-3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бromo-N4-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з 3-метоксібензиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 22,34хв.; чистота: 90%; МС (m/z): 551 (MH^+).

7.3.717 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926698)

Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2,3-дігідро-2-карбоксibenзофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-карбоксibenзофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та LiOH.

7.3.718 N2,N4-Біс(4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926016)

Аналогічно приготуванню N2-N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фтор піримідину та 4-трифторметиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,06 (bs, 1H), 7,75 (d, 2H, J=9Гц), 7,67 (d, 2H, J=9Гц), 7,63 (d, 2H, J=9Гц), 7,54 (d, 2H, J=9Гц), 7,19 (bs, 1H), 6,96 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ -17598 (s, 3F), -17676 (s, 3F), -46549 (s, 1F); чистота по ВЕРХ: 85%.

7.3.719 N2-(3,4-Етилендіоксифеніл)-N4-(3,4-метилендіоксифенілгідразиніл)-5-фтор-2-піримідиндіамін (R926406)

Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилендіокафеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіокафеніл)-5-фтор-N4-(3,4-метилендіоксифенілгідразиніл)-2-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор N4-(3,4-метилендіоксифенілгідразиніл)-4-піримідиндіаміну та 3,4-етилендіоксаніліну.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,82 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,52 (dd, 1H, J=1,8 та 7,5Гц), 7,40 (d, 1H, J=1,2Гц), 7,14 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,92 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,85 (dd, 1H, J=2,1 та 8,7Гц), 6,45 (d, 1H, J=9Гц), 6,06 (s, 2H), 4,10 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 12,14хв.; чистота: 88%; МС (м/з): 426 (MH^+).

7.3.720 N2,N4-Біс(4-етоксикарбонілметилендіоксифеніл)-6-етоксикарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R926566)

До розчину 2,4-діхлор-5-нітропіримідину (0,264г, 1ммоль) у EtOAc (10мл) при температурі 0°C додають діізопропілетиламін (0,200мл), а потім етил 4-амінофеноксацетат (0,585г, 3ммоль), після чого струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію погашають водою та екстрагують EtOAc. Екстракт EtOAc промивають 2N HCL та водою. Розчинник випаровують, а осад очищають кристалізацією із застосуванням EtOAc/гексанів, отримуючи N2,N4-біс(4-етоксикарбонілметилендіоксифеніл)-6-етоксикарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R926566). ^1H ЯМР (CDCl_3): 10,32 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 7,32 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,93 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,82 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,67 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (q, 2H, J=7,5Гц), 4,30 (m, 4H), 1,42 (t, 3H, J=6,9Гц), 1,31 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,10хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 584 (MH^+).

7.3.721 N2,N4-Біс[2-(метилтіо)-1,3-бензотіаз-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950202)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(метилтіо)-1,3-бензотіаз-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фтор піримідину та 2-(метилтіо)-1,3-бензотіазол-6-аміну. РХ/МС: тривалість утримання: 24,98хв.; чистота: 84,6%; МС (м/з): 486,80 (MH^+).

7.3.722 N4-[3-(2-Гідроксietилеаміно)феніл]-N2-[3-(N-(N-метил)-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950240)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(2-гідроксietилеаміно)феніл]-N2-[3-(N-(N-метил)-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксietиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-метилпіперазіну. РХ/МС: тривалість утримання: 13,36хв.; чистота: 97,6%; МС (м/з): 495,42 (MH^+).

7.3.723 N4-[3-(2-Гідроксietилеаміно)феніл]-N2-[3-(N-піперазино)-карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950241)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(2-гідроксietиленаміно)феніл]-N2-[3-(N-піперазино)-карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксиметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксietиленаміно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та піперазіну. РХ/МС: тривалість утримання: 13,21хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 481,40 (MH^+).

7.3.724 (\pm)-N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-(3-карбоксі-3-D,L-N-фталоліаміно)пропіленкарбоніламінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950251)

N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-(3-карбоксі-3-D,L-N-фталоліаміно)пропіленкарбоніламінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та N-фталолі-DL-ангідридом глутамінової кислоти у ДМФ. РХ/МС: тривалість утримання: 19,41хв.; чистота: 95,7%; МС (м/з): 569,98 (MH^+).

7.3.725 (\pm)-N4-(3-Амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(3-карбоксі-3-аміно)пропіленкарбоніламінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950255)

N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(3-карбоксі-3-аміно)пропіленкарбоніламінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (\pm)-N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(3-карбоксі-3-D,L-N-фталоліаміно)пропіленкарбоніламінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну та гідразину. РХ/МС: тривалість утримання: 11,98хв.; чистота: 90,1%; МС (м/з): 440,3 (MH^+).

7.3.726 5-Метоксикарбоніл-N2,N4-біс[4(N-піролідино)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926559)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-

піримідиндіаміну, 5-метоксікарбоніл-N2,N4-біс[4-(N-піролідіно)метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піролідіну. Складний етиловий ефір у 5-позиції замінюють складним метиловим ефіром у метанолі як розчиннику. МС (м/з): 575 (МН⁺).

7.3.727 N2,N4-Біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925565)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з етил 4-амінофеноксіацетатом. МС (м/з): 485 (МН⁺).

7.3.728 N2-(3-Етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-тетрафторетилendioксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926799)

Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-тетрафторетилendioксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції етил 3-амінофеноксіацетату та 2-хлор-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-тетрафторетилendioксіфеніл)-4-піримідинаміну. МС (м/з): 567 (МН⁺).

7.3.729 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-біотинілетиламіно]карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926811)

До розчину D-(+)-біотину та N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ при температурі -20°C додають дізопропілетиламін, та суміш струшують протягом 10 хвилин. До цієї суміші додають бензотриазол-1-іл-оксі-трис(діметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат (BOP), після чого суміш струшують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію погашають водою та екстрагують етилацетатом. Екстракт етилацетату промивають водним розчином NaHCO₃, а згодом водою. Осад, отриманий після вилучення розчинника, очищають препаративною ТШХ, отримуючи N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-біотинілетиламіно]карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання: 19,29хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 682 (М⁺).

7.3.730 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2[2-(N-метил-N-2-гідроксіетил)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926725)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2[2-(N-метил-N-2-гідроксіетил)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-

фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2[2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та 2-(N-метил)етаноламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,87хв.; чистота: 98%; МС: 438 (МН⁺).

7.3.731 N2,N4-Біс(3-етоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926228)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-етоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-етоксікарбоніланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 26,55хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 425 (МН⁺).

7.3.732 N2-(3-хлор-4-метилбензил)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908696)

Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N2-(3-хлор-4-метилбензил)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метилбензиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 25,38хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 401 (МН⁺).

7.3.733 (±)-N4-(3,4-Етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін (R908697)

Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, (±)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-2-аміноетилбензолу. РХ/МС: тривалість утримання: 23,48хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 367 (МН⁺).

7.3.734 N2-(3-Етоксікарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925745)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксікарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-етоксікарбоніланіліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,04 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,68 (bd, 1H, J=7,5Гц), 7,35 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,28 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J=3 та 8,7Гц), 6,83 (d, 1H, J=9Гц), 6,64 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,26 (q, 4H), 1,35 (t, 3H, J=7,5Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -47247; РХ/МС: тривалість утримання: 15,88хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 411 (МН⁺).

7.3.735 N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920394)

Розчин N-метил 3-амінофеноксіацетаміду (1 еквівалент) та 2-хлор-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (1,2 еквівалента) у MeOH струшують у герметично закритій колбі при температурі 100°C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розчиняють етилацетатом. Отриману тверду

речовину відфільтровують та промивають сумішшю етилацетату:п-гексанів (1:1; за об'ємом), отримуючи N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,05 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=2,7\text{Гц}$), 7,98 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=3,3\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 94%; MC (м/з): 404 (MH^+).

7.3.736 N4-(4-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920396)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,21 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 8,26 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 8,00 (bd, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,77 (dd, 2H, $J=2,1$ та $7,6\text{Гц}$), 7,37 (dd, 2H, $J=2,1$ та $7,6\text{Гц}$), 7,17 (m, 3H), 8,63 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,1\text{Гц}$), 4,37 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, $J=4,5\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 92%; MC (м/з): 402 (MH^+).

7.3.736.1 N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920397)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,02 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,24 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 8,08 (m, 1H), 7,97 (bd, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,77 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,18 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,63 (d, 1H, $J=2,7\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 91%; MC: 434 (MH^+).

7.3.737 5-Фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920398)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-4-тримідинаміном. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,35 (bs, 1H), 10,70 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 8,12 (bd, 1H, $J=9,3\text{Гц}$), 8,03 (bd, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,82 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,56 (s, 1H), 7,30 (bdd, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,19 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,55 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,1\text{Гц}$), 4,41 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=3,6\text{Гц}$), 2,36 (s, 3H); PX/MC: чистота: 99%; MC (м/з): 382 (M^+).

7.3.738 5-Фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920399)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-

піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,00 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,40 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, $J=3,6\text{Гц}$), 2,45 (s, 3H); PX/MC: чистота: 92%; MC (м/з): 383 (MH^+).

7.3.739 N4-(5-Хлорпіридин-2-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920405)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,04 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 8,40 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,22 (m, 2H), 7,88 (bd, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 7,86 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 7,40 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,19 (m, 2H), 6,51 (bdd, 1H, $J=1,2$ та 9Гц), 4,38 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, $J=3,3\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 95%; MC (м/з): 403 (MH^+).

7.3.740 N4-(6-хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920406)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(6-хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(6-хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,72 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,93 (t, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 8,28 (m, 3H), 8,18 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,39 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (t, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 6,50 (bdd, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 4,4 (s, 2H), 2,63 (d, 3H); PX/MC: чистота: 100%; MC (м/з): 403 (MH^+).

7.3.741 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(4-метилпіридин-2-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927016)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(4-метилпіридин-2-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинаміну. PX/MC: чистота: 95%; MC (м/з): 383 (MH^+).

7.3.742 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R920407)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3-

трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,835 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,94 (m, 2H), 7,78 (bs, 1H), 7,43 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,03 (bd, 1H, $J=9,3\text{Гц}$), 6,55 (bd, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=4,5\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 91%; MC (м/з): 452 (MH^+).

7.3.743 N4-(3,4-Діфторметилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920408)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діфторметилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(3,4-діфторметилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,91 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H, $J=3,9\text{Гц}$), 8,03 (s, 1H), 7,96 (bd, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,27 (bs, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (bdd, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,36 (s, 1H), 2,62 (d, 3H, $J=4,5\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 96%; MC (м/з): 448 (MH^+).

7.3.744 N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920410)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,08 (d, 1H, $J=5,4\text{Гц}$), 7,99 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,67 (dd, 1H, $J=2,4$ та $9,0\text{Гц}$), 7,40 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 4,44 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -16973 та -45983; PX/MC: чистота: 96%; MC (м/з): 486 (MH^+).

7.3.745 N4-(4-Етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926827)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. PX/MC: чистота: 96%; MC: 412 (MH^+).

7.3.746 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926828)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-аміно-6-метоксифеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,30 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,23 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, $J=5,7\text{Гц}$), 6,73 (d, 1H, $J=5,2\text{Гц}$), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); PX/MC: чистота: 97%; MC (м/з): 455 (MH^+).

7.3.747 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926829)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-аміно-4-метоксифеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,86 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,35 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,52 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -47650; PX/MC: чистота: 100%; MC: 414 (MH^+).

7.3.748 N4-(3-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926832)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлорфеніл)-5-фтор-N42-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(3-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,12 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,98 (d, 1H, $J=4,9\text{Гц}$), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,35 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,19 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=4,2\text{Гц}$); PX/MC: чистота: 95%; MC: 402 (MH^+).

7.3.749 5-Фтор-N4-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926833)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. PX/MC: чистота: 95%; MC (м/з): 466 (MH^+).

7.3.750 5-Фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926834)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,70 (bs, 2H), 8,12 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,96 (m, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,57 (bd, 1H, J=8,1Гц), 4,35 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J=4,5Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 414 (МН⁺).

7.3.751 5-Фтор-N4-(4-метоксі-3-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926835)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-метоксі-3-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксі-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ (9,9 Bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J=4,2Гц), 8,04 (bdd, 1H, J=7,2Гц), 7,82 (t, 1H, 2,7Гц), 7,18 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,55 (bd, 1H, J=6,9Гц); 4,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (d, 3H, J=4,0Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС: 466 (МН⁺).

7.3.752 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926838)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J=3,9Гц), 8,00 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J=9,6Гц), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,51 (bd, 1H, J=9,9Гц), 4,34 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J=4,8Гц); РХ/МС: чистота: 88%; МС: 454 (МН⁺).

7.3.753 N4-(3-Хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926839)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,69 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,96 (bs, 1H), 7,81 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,67

(bd, 1H, J=8,4Гц), 7,26 (m, 3H), 7,15 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,54 (bd, 1H, J=7,2Гц), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,2Гц), 2,27 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 415 (МН⁺).

7.3.754 N4-(2-Хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926840)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(2-хлор-5-метилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,80 (bs, 2H), 8,21 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,92 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,53 (bd, 1H, J=8,1Гц), 4,30 (s, 1H), 2,18 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 416 (МН⁺).

7.3.755 N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926830)

В результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з ізопропіламіном (5 еквівалентів) у присутності діізопропілетиламіну (5 еквівалентів) у MeOH у герметично закритій колбі при температурі 80°C протягом 24 годин отримують N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,77 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,28 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,45 (dd, 1H, J=1,8 та 7,8Гц), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,92 (m, 1H), 1,06 (d, 6H, J=6,6Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 454 (МН⁺).

7.3.756 N2-[3-(N-Циклопротламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926848)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-N4-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з циклопропіламіном. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,17 (bs, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,67 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,42 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 4,3 (s, 2H), 4,2 (bs, 4H), 2,65 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,45 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 452 (МН⁺).

7.3.757 N4-(4-Ціано-3-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926851)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-ціано-3-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-ціано-3-метилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,7 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,00-7,50 (m, 3H), 7,40-7,00 (m, 3H), 6,50 (bm, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); PX/MC: чистота: 91%; MC (m/z): 407 (MH⁺).

7.3.758 5-Фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926855)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміном. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,04 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=3,9Гц), 8,00 (bd, 1H, J=6,6Гц), 7,91 (bd, J=3,6Гц), 7,77 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,57 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,23 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,46 (bdd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 4,22 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, 4,2Гц); PX/MC: чистота: 83%; MC (m/z): 436 (MH⁺).

7.3.759 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(N-метилфталімідо-4-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926856)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(N-метилфталімідо-4-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метилфталімідо-4-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,88 (bd, 1H, J=4,5Гц), 7,75 (d, 1H, J=6,6Гц), 7,38 (bs, 1H), 7,22 (bd, 1H, J=8,1Гц), 7,14 (t, 1H, J=7,8Гц), 6,50 (dd, 1H, J=1,8 та 9,0Гц), 4,28 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,60 (d, 3H, J=4,5Гц); PX/MC: чистота: 92%; MC (m/z): 451 (MH⁺).

7.3.760 N4-(2,5-Діметоксі-4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926859)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,5-діметоксі-4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та N4-(2,5-діметоксі-4-хлорфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,05 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,29 (s, 1H), 7,24 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,18 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, J=2,1Гц), 6,92 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 6,83 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 4,29 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); PX/MC: чистота: 96%; MC (m/z): 460 (MH⁺); 462 (MH⁺).

7.3.761 5-Фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926862)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=3Гц), 7,83 (s та d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J=8,7Гц), 6,48 (1H, J=2,4 та 7,5Гц), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (d, 3H, J=4,8Гц); ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆): -17446; PX/MC: чистота: 94%; MC (m/z): 494 (MH⁺).

7.3.762 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926870)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну. PX/MC: чистота: 86%; MC (m/z): 512 (MH⁺).

7.3.763 N4-[3-(2-(3-Хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926871)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну. PX/MC: чистота: 100%; MC (m/z): 546 (MH⁺).

7.3.764 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[4-трифторметоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926879)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[4-трифторметоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксіфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,05 (bs, 1H), 9,74 (bd, 1H, J=1,5Гц), 8,22 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,99 (bd, 1H, J=4,5Гц), 7,86 (m, 2H), 7,32 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m,

2H), 6,58 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,65 (bd, 3H); PX/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 452 (МН⁺).

7.3.765 5-Фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N2-[4-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926880)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[4-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,10 (bs, 1H), 9,72 (d, 1H, J=1,2Гц), 8,26 (d, 1H, J=4,2Гц), 8,00 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J=8,1Гц), 7,31 (bs, 1H), 7,17 (d, 2H, J=5,4Гц), 6,59 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J=4,8Гц); PX/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 436 (МН⁺).

7.3.766 N4-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926881)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,20 (bs, 1H), 9,81 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H, J=3,9Гц), 8,23 (bdd, 1H, J=8,7Гц), 8,11 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,98 (bd, 1H, J=4,5Гц), 7,65 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,17 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,2Гц); PX/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 470 (МН⁺).

7.3.767 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926883)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3 N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,17 (bs, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,25 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J=9,6Гц), 4,32 (s, 2H), 2,60 (d, 3H, J=3,6Гц); PX/МС: чистота: 98%; МС 9м/е): 436 (МН⁺).

7.3.768 5-Фтор-N4-(2-метоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926886)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-метоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-

піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(2-метоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,36 (bs, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J=3Гц), 8,05 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (bd, 1H, J=8,1Гц), 7,08 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,79 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,46 (dd, 1H, J=2,4 та 7,8Гц), 4,34 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J=4,5Гц); PX/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 399 (МН⁺).

7.3.769 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927023)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,65 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,99 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,52 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, J=5,1Гц), 3,69 (t, 2H, J=4,5Гц), 2,63 (d, 3H, J=2,7Гц); PX/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 429 (МН⁺).

7.3.770 N4-(2,6-Діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920404)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,05 (d, 1H, J=1,8Гц), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,91 (bd, 1H, J=4,8Гц), 7,77 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,40 (d, 2H, J=8,1Гц), 4,29 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J=4,5Гц); PX/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 429 (МН⁺).

7.3.771 N4-(4-Хлор-3-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927042)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,89 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,95 (bd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J=9,1Гц), 7,26 (bs, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (bd, 1H, J=7,8Гц), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (d, 3H); PX/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 432 (МН⁺).

7.3.772 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R920411)

Розчин 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (1,1 еквівалента) та 3-гідроксіаніліну (1 еквівалент) у герметично закритій колбі нагрівають при температурі 100°C протягом 24 годин. Отриманий розчин розчиняють EtOAc, а тверду речовину відфільтровують, промивають сумішшю EtOAc:n-гексанів (1:1; за об'ємом), сушать та аналізують, встановлюючи N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,02 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,98 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,72 (dd, 1H, J=3,0 та 9,3Гц), 7,42 (dd, 1H, J=1,2 та 9,0Гц), 7,22 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,85 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): -16967 та -46027; PX/MC: чистота: 97%; MC (м/з): 415 (MH⁺).

7.3.773 5-Фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(3-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926866)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну з 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміном. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,72 (bs, 1H), 7,96 (bd, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,14 (d, 1H, J=2,1Гц), 6,91 (m, 2H), 6,28 (dd, 1H, J=1,8 та 6,9Гц); PX/MC: чистота: 80%; MC (м/з): 441 (MH⁺).

7.3.774 N4-(3,4-Діфторметилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926794)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(3,4-діфторметилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-N4-(3,4-діфторметилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. PX/MC: чистота: 85%; MC (м/з): 377 (MH⁺).

7.3.775 5-Фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926885)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну з 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміном. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): MH⁺ 9,99 (bs, 1H), 9,61 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,93 (bd, 1H, J=7,5Гц), 7,78 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,03 (m, 4H), 6,43 (m, 1H); ¹⁹F ЯМР (DMCO-d₆): -16097; PX/MC: чистота: 85%; MC (м/з): 381 (MH⁺).

7.3.776 N4-(2,6-Діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926887)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-

2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,98 (bs, 2H), 8,20 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,72 (m, 1H), 6,90 (t, 1H, J=7,8Гц), 6,81 (m, 2H), 6,42 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); PX/MC: чистота: 94%; MC (м/з): 358 (MH⁺).

7.3.777 5-Фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927017)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,39 (bs, 1H), 10,59 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=3Гц), 8,12 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,82 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=9Гц), 7,05 (t, 1H, J=8,4Гц), 6,38 (dd, 1H, 1,2 та 6,9Гц); PX/MC: чистота: 99%; MC (м/з): 312 (MH⁺).

7.3.778 N4-(6-Хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927018)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(6-хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-N4-(6-хлорпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,10 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,22 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,01 (m, 3H), 6,42 (bd, 1H, J=8,4Гц); PX/MC: чистота: 93%; MC (м/з): 332 (MH⁺).

7.3.779 5-Фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927019)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,50 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,14 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,96 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,83 (dd, 1H, J=2,4 та 9,0Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,04 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,93 (m, 2H), 6,52 (m, 2H); PX/MC: чистота: 93%; MC (м/з): 365 (MH⁺).

7.3.780 N4-(5-Хлорпіридин-2-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927020)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну з 2-хлор-N4-(5-хлорпіридин-2-іл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,80 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 8,45 (bd, 1H), 8,26 (d, 1H, J=3,9Гц), 8,15 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,85 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,06 (m, 3H), 6,43 (bd, 1H, J=7,2Гц); PX/MC: чистота: 97%; MC (м/з): 332 (MH⁺).

7.3.781 N4-(4-Хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926860)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-

гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(4-хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-N4-(4-хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,66 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J=8,7Гц), 8,86 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J=3,2 та 8,1Гц), 3,48 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -46968.

7.3.782 N4-(4-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927026)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-2-метоксикарбонілбензофурану з 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,28 (bs, 1H), 10,18 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J=4,5Гц), 7,96 (bs, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (bd, 2H, J=9,0Гц), 3,88 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 413 (MH^+).

7.3.783 N4-(3,4-Діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927027)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-2-метоксикарбонілбензофурану з 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,70 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,5Гц), 8,09 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 448 (MH^+).

7.3.784 3-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метоксикарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926863)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метоксикарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну з 3-метоксикарбоніл-5-трифторметиланіліном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,98 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,69 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,14 (s, 1H), 7,05 (t, 1H, 7,8Гц), 6,49 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4Гц), 3,80 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 82%; МС (м/з): 423 (MH^+).

7.3.785 N2-(4-Хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926857)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(4-хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну з 4-хлор-2,5-діметоксіаніліном. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,04 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,46 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,03

(m, 2H), 6,72 (dd, 1H, J=1,8 та 7,8Гц), 3,85 (s, 3H), 3,52 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 390 (MH^+).

7.3.786 N2-(3-Бromo-5-трифторфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926846)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(3-бromo-5-трифторфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну з 3-бromo-5-трифторметиланіліном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=3,6Гц), 8,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (bd, 1H, J=7,2Гц), 7,11 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,02 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H, J=1,8 та 7,8Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 442 (MH^+).

7.3.787 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926841)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну з 3-(1H-піразол-3-іл)аніліном. РХ/МС: чистота: 84%; МС 363 (MH^+).

7.3.788 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926842)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну з 3-(тетразол-5-іл)аніліном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,05 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,86 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,65 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,44 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,19 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J=7,5Гц), 6,49 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц); РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 364 (MH^+).

7.3.789 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926831)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(1,3-оксазол-5-іл)аніліну. РХ/МС: чистота: 76%; МС (м/з): 364 (MH^+).

7.3.790 N2-(3-хлор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926844)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(3-хлор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну з 3-хлор-4-трифторметоксіаніліном. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,70 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,15 (bd, 1H, J=3,6Гц), 8,06 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J=2,4 та 9,3Гц), 7,37 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,20 (m, 1H),

7,11 (m, 3H), 6,53 (bd, 1H, J=8,1Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 414 (МН⁺).

7.3.791 5-Фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926843)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну з 3-(тетразол-5-іл)аніліном. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,91 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,5Гц), 7,76 (bdd, 1H, J=1,5 та 8,1Гц), 7,64 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,46 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,29 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,64 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,11 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 407 (МН⁺).

7.3.792 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксі-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926845)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксі-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-метоксі-2-метиланіліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,30 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,22 (bs, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 383 (МН⁺).

7.3.793 N2-[5-(N-Амінокарбонілметиле-1-оксо-1,3-оксазол-3(2H)-іл)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926847)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-[5-(N-амінокарбонілметиле-2-оксо-1,3-оксазол-3(2H)-іл)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-[5-аміно-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2H)-іл)ацетаміду. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,95 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,32 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 7,24 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,19 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, J=2,7 та 9Гц), 6,80 (d, 1H, J=9Гц), 4,51 (s, 2H), 4,21 (m, 4H).

7.3.794 N2-[3-(2-Етоксикарбонілметиле-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926874)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-[3-(2-етоксикарбонілметиле-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін тримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(2-етоксикарбонілметиле-1,3,4-оксадіазол-5-іл)аніліну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=3,6Гц), 8,00 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,30 (m, 1H), 7,12 (bs, 1H), 7,03 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,46 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (q, 2H,

J=6,9Гц), 1,19 (t, 3H, J=7,2Гц); РХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 451 (МН⁺).

7.3.795 N2,N4-Bis (3-боронілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926836)

Суміш 2,4-діхлор-5-фтор-піримідину (1 еквівалент) та 3-амінофенілборонової кислоти (3 еквівалента) у MeOH нагрівають у герметично закритій колбі при 100°C протягом 24 годин. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють 2N HCl, а отриману тверду речовину відфільтровують, промивають водою, сушать та аналізують, встановлюючи утворення N2,N4-біс(3-боронілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,40 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,25 (d, 8,4Гц), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,63 (bt, 3H), 7,48 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,30 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,12 (t, 1H, J=2,5Гц); РХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 368 (МН⁺).

7.3.796 N2-(3-боронілфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926837)

Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(3-боронілфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-амінофенілборонової кислоти. РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 383 (МН⁺).

7.3.797 (±)-N4-(3,4-Діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927030)

Суміш еквівалентної кількості 2-хлор-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофурану у MeOH струшують у герметично закритій колбі при температурі 80°C протягом 48 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розчиняють сумішню n-гексанів:EtOAc (1:1; за об'ємом). Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають сумішню EtOAc:n-гексанів (1:1; за об'ємом), сушать та аналізують, встановлюючи утворення (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,21 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,94 (bs, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,15 (bd, 1H, J=8,4Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,35 (dd, 1H, J=6,0 та 6,3Гц), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J=10,5), 3,22 (dd, 1H, J=9,0 та 6,0Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 417 (МН⁺).

7.3.798 (±)-N4-(4-Хлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927024)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N4-(2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(4-хлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (±)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксикарбонілбензофурану та 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,29 (bs, 1H), 9,89 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,69 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (bd, 1H, J=8,1Гц), 6,83 (d, 1H, J=8,4Гц), 5,36 (dd, 1H,

J=6,3 та 5,7Гц), 3,70 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J=10,5Гц), 3,20 (dd, 1H, J=5,4 та 5,7Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 415 (МН⁺).

7.3.799 (±)-N4-(3,4-Діхлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927031)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (+/-)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану та 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,13 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,04 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,37 (bs, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,35 (dd, 1H, J=6,6Гц), 3,69 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, J=10,5 та 11,1Гц), 3,21 (dd, 1H, J=6,0Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 450 (МН⁺).

7.3.800 (±)-N2-(2,3-Дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927032)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (+/-)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану та 2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,03 (bs, 2H), 8,18 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,68 (bd, 1H, J=8,1Гц), 7,27 (bs, 1H), 6,98 (bd, 1H, J=8,1Гц), 6,69 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,44 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,33 (dd, 1H, J=5,7Гц), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, J=10,8 та 11,1Гц), 3,10 (dd, 1H, J=6,3 та 6,6Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 442 (МН⁺).

7.3.801 (±)-N2-(2,3-Дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927025)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (+/-)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану та 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,10 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,92 (m, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,12 (bdd, 1H, J=8,4Гц), 6,79 (m, 2H), 5,35 (dd, 1H, J=5,7 та 6,0Гц), 4,24 (t, 2H, J=5,1Гц), 3,70 (s, 3H), 3,69 (t, 2H, J=5,1Гц), 3,52 (dd, 1H, J=11,1Гц), 3,24 (dd, 1H, J=6,6Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 442 (МН⁺).

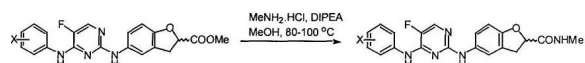
7.3.802 (±)-N2-(2,3-Дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-трифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927028)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-трифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (+/-)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторфеніл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,32 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,80 (bd, 1H, J=6,9Гц), 7,73 (bs, 1H), 7,43 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,36 (bs, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,33 (dd, 1H, J=6,0 та 6,6Гц), 3,69 (s, 3H), 3,51 (dd, 1H, J=10,5Гц), 3,20 (dd, 1H, J=6,0Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (МН⁺).

7.3.803 (±)-N2-(2,3-Дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(3,4-діфторметилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927029)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(3,4-діфторметилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (+/-)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану та 2-хлор-N4-(3,4-діфторметилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,36 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,91 (bs, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,15 (bd, 1H, J=8,7Гц), 6,79 (d, 1H, J=6,0Гц), 5,33 (dd, 1H, J=6,3 та 6,6Гц), 3,69 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H, J=10,5 та 10,8Гц), 3,22 (dd, 1H, J=6,0Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 461 (МН⁺).

Складні ефіри перетворюються в аміді за наведеною нижче схемою:



7.3.804 (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927035)

Суміш (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, гідрохлориду метиламіну (5 еквівалентів) та діізопропілетиламіну (5 еквівалентів) у MeOH струшують у герметично закритій колбі при температурі 80°C протягом 24 годин. Отриманий розчин розчиняють водою, а випавший осад відфільтровують, промивають водою, сушать та аналізують, встановлюючи утворення (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,07 (dd, 1H, J=6,6 та 6,3Гц), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J=4,5Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 416 (МН⁺).

7.3.805 (±)-N4-(4-Хлорфеніл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927036)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(4-хлорфеніл)-N4-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N4-(4-хлорфеніл)-N4-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,84 (dd, 2H, J=2,7 та 9,3Гц), 7,51 (bs, 1H), 7,32 (bd, 2H, J=8,7Гц), 7,23 (bd, 1H, J=8,7Гц), 6,72 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,07 (dd, 1H, J=6,0 та 6,3Гц), 3,39 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J=4,8Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 414 (МН⁺).

7.3.806 (±)-N4-(3,4-Діхлорфеніл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927037)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,76 (bd, 1H, J=9,3Гц), 7,50 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,43 (bs, 1H), 7,24 (bd, 1H, J=8,7Гц), 6,73 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,07 (dd, 1H, J=6,3 та 6,6Гц), 3,39 (dd, 1H, J=10,5Гц), 3,15 (dd, 1H, J=6,3Гц), 2,60 (d, 3H, J=4,8Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 450 (МН⁺).

7.3.807 (±)-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927038)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,98 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,81 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,39 (bd, 1H, J=2,4Гц), 7,06 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,72 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,31 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,07 (dd, 1H, J=6,3Гц), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (dd, 1H, J=7,8 та 10,5Гц), 3,19 (dd, 1H, J=5,7 та 6,3Гц), 2,77 (d, 3H, J=4,8Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 441 (МН⁺).

7.3.808 (±)-N2-[2,3-Дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927039)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-

2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,50 (bd, 1H, J=3,0Гц), 8,02 (bd, 2H, J=3,6Гц), 7,94 (dd, 2H, J=2,7 та 5,1Гц), 7,52 (bs, 1H), 7,20 (bd, 1H, J=8,7Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,67 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,05 (dd, 1H, J=6,3 та 6,6Гц), 4,80 (t, 1H), 4,23 (t, 2H, J=5,1Гц), 3,69 (q, 2H, J=5,4Гц), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H, J=6,3 та 9,9Гц), 2,60 (d, 3H, J=4,5Гц); РХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 441 (МН⁺).

7.3.809 (±)-N2-[2,3-Дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927040)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-[2,3-дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 464 (МН⁺).

7.3.810 (±)-N2-[2,3-Дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-діфторметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927041)

Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-[2,3-дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-діфторметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,23 (bd, 1H, J=7,5Гц), 6,70 (d, 1H, J=9,0Гц), 5,04 (dd, 1H, J=6,6Гц), 3,40 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H, J=5,7 та 6,6Гц), 2,60 (d, 3H, J=3,9Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 460 (МН⁺).

7.3.811 N2-(4-Карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926238)

N2-(карбоксиметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH у THF:H₂O при кімнатній температурі. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,16 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,37 (bd, 2H, J=9Гц), 7,25 9d, 1H, J=3Hz), 7,08 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,15хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН⁺).

7.3.812 N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R920395)

До розчину N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (1 еквівалент) у MeOH при температурі 0°C додають по краплям HCl (4M, діоксан, 1,1 еквіваленту) та струшують протягом 5 хвилин. Отриманий розчин розчиняють EtOAc, а тверду речовину відфільтровують, промивають EtOAc, сушать та аналізують, встановлюючи утворення N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,80 (bs, 2H), 8,12 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,89 (bd, 1H, J=4,5Гц), 7,18 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 6,60 (bd, 2H, J=8,1Гц), 4,36 (s, 2H), 4,10 (t, 2H, J=3,9Гц), 3,27 (t, 2H, J=3,9Гц), 2,62 (d, 3H, J=4,5Гц); PX/MC: чистота: 98%, MC (м/з): 425 (MH $^+$).

7.3.813 Сіль трифторцтової кислоти N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R926826)

Аналогічно приготуванню N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлориду, сіль трифторцтової кислоти N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та трифторцтової кислоти. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,40 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,94 (bd, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (t, 1H, J=7,5Гц), 6,79 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,51 (bd, 1H, J=7,5Гц), 4,33 (s, 2H), 4,21 (bs, 4H), 2,63 (d, 3H, 3,3Гц).

7.3.814 5-Фтор-N4-[(1H-індол-6-іл)-N2-[4-метоксі-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926752)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[(1H-індол-6-іл)-N4-[4-метоксі-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)індол-6-іл]-4-піримідинаміну та 4-метоксі-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,83 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,73 (d, 1H, J=0,9Гц), 7,49 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,39 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,20 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,15 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 7,05 (dd, 1H, J=2,1 та 8,7Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,41 (d, 1H, J=4,2Гц), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); PX/MC: чистота: 100%; MC (м/з): 437 (MH $^+$).

7.3.815 5-Фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926753)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-

метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,95 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J=4,4Гц), 7,97 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,10 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4Гц), 7,03 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,00 (d, 1H, J=9,0Гц), 6,61 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,5Гц), 2,08 (s, 3H); PX/MC: чистота: 96%; MC (м/з): 398 (MH $^+$).

7.3.816 5-Фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926754)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,38 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H, J=3,6Гц), 8,06-7,81 (m, 4H), 7,51 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,06 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,44 (dd, 1H, J=2,4 та 7,5Гц), 4,33 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,8Гц); PX/MC: чистота: 95%; MC (м/з): 412 (MH $^+$).

7.3.817 5-Фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926755)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,68 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 8,10 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J=7,2Гц), 7,31 (t, 1H, J=7,2Гц), 7,08 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J=8,4Гц); PX/MC: чистота: 96%; MC (м/з): 341 (MH $^+$).

7.3.818 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіборилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926756)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіборилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилendioксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 9,46 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,05 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,95 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,52 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,29 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,65 (d, 1H, J=8,7Гц), 3,40 (s, 4H); PX/MC: чистота: 98%; MC (м/з): 383 (MH $^+$).

7.3.819 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926757)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-

хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,32 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,76 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,32 (td, 2H, J=1,8 та 8,1Гц), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,46 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4Гц), 4,31 (s, 2H), 2,65 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,14 (s, 3H); PX/MC: чистота: 99%; MC (м/з): 398 (MH^+).

7.3.820 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926758)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,13 (bs, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,76 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,32 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,27 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 7,21 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,13 (d, 1H, J=1,8Гц), 6,95 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,28 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,65 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,15 (s, 3H); PX/MC: чистота: 97%; MC (м/з): 440 (MH^+).

7.3.821 5-Фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926759)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідинаміну та 4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,09 (bs, 1H), 9,96 (bs, 1H), 9,44 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,81 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,13-6,94 (m, 6H), 4,29 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, J=4,5Гц), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); PX/MC: чистота: 99%; MC (м/з): 412 (MH^+).

7.3.822 5-Фтор-N2,N4-біс[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926760)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2,N4-біс[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,94 (d, 1H, J=4,5Гц), 7,80 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,58 (bs, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J=9,0Гц), 6,97 (d, 1H, J=7,5Гц), 4,41 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,66 (d, 3H, J=4,2Гц), 2,63 (d, 3H, J=4,2Гц), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); PX/MC: чистота: 100%; MC (м/з): 483 (MH^+).

7.3.823 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926761)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметоксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,33 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,27 (d, 1H, J=7,5Гц), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,46 (dd, 1H, J=1,8 та 7,8Гц), 3,60 (s, 6H), 3,57 (s, 3H); PX/MC: чистота: 99%; MC (м/з): 387 (MH^+).

7.3.824 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926762)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметоксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,08 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,29 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,15 (dd, 1H, J=3,0 та 9,0Гц), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J=8,7Гц), 4,20 (s, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,59 (s, 3H); PX/MC: чистота: 97%; MC (м/з): 429 (MH^+).

7.3.825 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926763)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну-N4(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,50 (bs, 1H), 9,26 (bd, 2H, J=7,5Гц), 8,06 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,65 (s, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J=9,0Гц), 4,20 (s, 4H); PX/MC: чистота: 100%; MC (м/з): 424 (MH^+).

7.3.826 5-Фтор-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926890)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-Фтор-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,47 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 9,22 (bs, 2H), 8,09 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,70 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H, J=1,2 та 9,3Гц), 7,10 (t, Ш, J=7,5Гц), 7,00 (bs, 1H), 6,48 (dd, 1H, J=1,2 та 6,9Гц); PX/MC: чистота: 93%; MC (м/з): 382 (MH^+).

7.3.827 N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926891)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,85 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,17 (d,

^1H , $J=4,8\text{Гц}$), 7,98 (d, ^1H , $J=3,9\text{Гц}$), 7,79 (d, ^1H , $J=2,4\text{Гц}$), 7,65 (dd, ^1H , $J=3,0$ та $9,3\text{Гц}$), 7,24-7,09 (m, 4H), 6,57 (d, ^1H , $J=5,7\text{Гц}$), 4,34 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (d, 3H , $J=4,8\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 433 (MH^+).

7.3.828 5-Фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926892)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N4-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 9,68 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 8,13 (d, ^1H , $J=4,2\text{Гц}$), 7,97 (d, ^1H , $J=4,8\text{Гц}$), 7,76 (dd, ^1H , $J=2,4$ та $13,5\text{Гц}$), 7,47 (d, ^1H , $J=7,5\text{Гц}$), 7,27-7,08 (m, 4H), 6,54 (d, ^1H , $J=8,4\text{Гц}$), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,63 (d, 3H , $J=4,8\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 416 (MH^+).

7.3.829 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксі-5-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926893)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксі-5-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну, 4-аміно-*m*-крезол гідрохлориду, та діізопропілетиламіну. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 9,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, ^1H , $J=3,9\text{Гц}$), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,03 (d, ^1H , $J=8,1\text{Гц}$), 6,59 (bd, 2H , $J=8,7\text{Гц}$), 6,52 (dd, ^1H , $J=3,0$ та $8,1\text{Гц}$), 4,17 (s, 4H), 2,05 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 369 (MH^+).

7.3.830 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926894)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-аміно-5-фторбензотрифториду. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 9,75 (s, 1H), 9,32 (d, ^1H , $J=1,2\text{Гц}$), 8,13 (d, ^1H , $J=3,6\text{Гц}$), 7,99 (d, ^1H , $J=12,3\text{Гц}$), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, ^1H , $J=2,4\text{Гц}$), 7,13 (dd, ^1H , $J=2,1$ та $8,7\text{Гц}$), 7,03 (d, ^1H , $J=9,0\text{Гц}$), 6,80 (d, ^1H , $J=8,7\text{Гц}$), 4,21 (s, 4H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 425 (MH^+).

7.3.831 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метил-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926895)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метил-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-

аміно-5-метилбензотрифториду. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 9,57 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,12 (d, ^1H , $J=3,6\text{Гц}$), 7,77 (s, 2H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, ^1H , $J=9,0\text{Гц}$), 4,20 (s, 4H), 2,27 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 421 (MH^+).

7.3.832 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метоксі-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926896)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метоксі-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 5-метоксі-2-метиланіліну.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,91 (bs, 1H), 7,61 (d, ^1H , $J=2,1\text{Гц}$), 7,17 (d, ^1H , $J=3,0\text{Гц}$), 7,05 (d, ^1H , $J=9,3\text{Гц}$), 7,03 (dd, ^1H , $J=3,0$ та $8,7\text{Гц}$), 6,82 (d, ^1H , $J=8,1\text{Гц}$), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,55 (dd, ^1H , $J=2,1$ та $8,1\text{Гц}$), 4,26 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): -47450; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 383 (MH^+).

7.3.833 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-фтор-5-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926897)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-фтор-5-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 2-фтор-5-метиланіліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,11 (dd, ^1H , $J=1,8$ та $8,1\text{Гц}$), 7,94 (d, ^1H , $J=2,7\text{Гц}$), 7,08-6,84 (m, 4H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): -38659, -47267; РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 371 (MH^+).

7.3.834 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діфторфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926898)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діфторфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3,5-діфтораніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,94 (d, ^1H , $J=3,3\text{Гц}$), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,39 (tt, ^1H , $J=2,4$ та $9,0\text{Гц}$), 4,31 (s, 4H); ^{19}F ЯМР (282МГц , CDCl_3): -31142, -47002; РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 375 (MH^+).

7.3.835 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-трифторметилтіофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926899)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(4-трифторметилтіофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 4-(трифторметилтіо)аніліну. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ 9,73 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,13 (d, ^1H , $J=3,6\text{Гц}$), 7,79 (d, 2H , $J=9,0\text{Гц}$), 7,51 (d, 2H , $J=9,0\text{Гц}$), 7,28 (d, 1H ,

$J=2,1\text{Гц}$), $7,12$ (dd, 1H, $J=2,4$ та $9,0\text{Гц}$), $6,83$ (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), $4,23$ (s, 4H); ^{19}F ЯМР (282МГц ДМСО- d_6): -12306; РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 439 (МН $^+$).

7.3.836 N4-[3-(Бензотіазол-2-іл)-4-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926900)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(бензотіазол-2-іл)-4-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[3-(Бензотіазол-2-іл)-4-хлорфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,77 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 8,25 (dd, 1H, $J=3,0$ та $9,0$), 8,21-8,16 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 7,92 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,22 (dd, 1H, $J=1,8$ та $7,5\text{Гц}$), 6,95 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,32 (dd, 1H, $J=1,2$ та $8,1\text{Гц}$), 4,29 (s, 2H), 2,62 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 536 (МН $^+$).

7.3.837 5-Фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-N4-(3-метоксі-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926902)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-N4-(3-метоксі-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксі-4-метилфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-метоксі-4-метиланіліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,78 (bs, 1H), 9,63 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 7,94 (d, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 7,94 (d, 1H, $J=4,5\text{Гц}$), 7,30 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,4\text{Гц}$), 7,25-7,04 (m, 5H), 6,57 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 4,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 2,09 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 412 (МН $^+$).

7.3.838 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926903)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін тримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну та 6-аміно-2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,18 (d, 2H, $J=9,9\text{Гц}$), 8,08 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,96 (bs, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H, $J=2,4$ та $7,5\text{Гц}$), 3,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 394 (МН $^+$).

7.3.839 5-Фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-N4-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926904)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-N4-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-2,4-

піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]аніліну. ^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 6,40 (bs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (d, 3H, $J=5,1\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 465 (МН $^+$).

7.3.840 N4-[3-[[4-(Етоксікарбоніл)піперидино]метил]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926905)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]метил]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]метил]феніл]-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметилепокси]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,33 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,93 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,82 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,55 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,96 (d, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 6,47 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 4,32 (s, 2H), 4,02 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 3,39 (s, 2H), 2,73 (bd, 2H, $J=11,1\text{Гц}$), 2,63 (d, 3H, $J=4,5\text{Гц}$), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,94 (t, 2H, $J=11,1\text{Гц}$), 1,74 (d, 2H, $J=9,9\text{Гц}$), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 537 (M-CH $_2^+$).

7.3.841 N2-[3-(Етоксікарбоніл-1,1-діметилметилепокси)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926906)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметилепокси)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметилепокси)аніліну. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,91 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,20-7,03 (m, 6H), 6,67 (td, 1H, $J=2,1$ та $7,5\text{Гц}$), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 1,53 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD $_3$ OD): -46120; РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 427 (МН $^+$).

7.3.842 N2-[3-(Етоксікарбоніл-1,1-діметилметилепокси)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926907)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метилепокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметилепокси)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметилепокси)аніліну. ^1H ЯМР (CDCl $_3$): δ 7,92 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 7,21-7,08 (m, 4H), 7,00 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 6,93 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,99 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,45 (ddd, 1H, $J=1,2,1,2$ та $7,8\text{Гц}$), 4,27 (s, 4H), 4,23 (q, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, $J=6,9\text{Гц}$); ^{19}F

ЯМР (282МГц, CDCl₃): -47216; ЖХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 469 (МН⁺).

7.3.843 N2-[3-Етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-3-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926908)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,86 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16-6,86 (m, 4H), 6,54 (d, 2H, J=7,5Гц), 4,21 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,48 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,22 (t, 3H, J=6,9Гц); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): -46808; РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 441 (МН⁺).

7.3.844 N2-[3-(Етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926909)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідиндіаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,43 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,66 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,54 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,44 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J=3,0Гц), 7,15 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,96 (d, 1H, J=3,0Гц), 6,80 (dd, 1H, J=1,8 та 7,5Гц), 6,77 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 6,52 (dd, 1H, J=1,8 та 7,5Гц), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,57 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J=7,2Гц); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): -47190; РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 450 (МН⁺).

7.3.845 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926913)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксіаніліну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,93 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,47 (d, 1H, J=7,5Гц), 6,33 (d, 1H, J=7,5Гц), 2,60 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 412 (МН⁺).

7.3.846 5-Фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926914)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл)-N2-[3-[(N-

метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(t-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-ил]-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,90 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,47 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,50 (ddd, 1H, J=1,2,2,4, та 8,1Гц), 4,26 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,12 (t, 2H, J=6,3Гц), 2,84-2,76 (m, 5H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): -47489; РХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 423 (МН⁺).

7.3.847 N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926915)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксіаніліну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,26 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,19 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,13 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,06 (dd, 1H, J=2,4 та 8,7Гц), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J=9,0Гц), 6,75 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,25 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 454 (МН⁺).

7.3.848 5-Фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбонілоксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926917)

Суміш 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (20мг, 0,052ммоль), ізоціанату аліла (13мг, 0,16ммоль), та 2-(N,N-діметиламіно)пірідину (18мг, 0,15ммоль) у безводному THF (1мл) нагрівають при температурі 60°C у герметично закритій колбі протягом двох днів. Реакційну суміш розчиняють етилацетатом, промивають 1N HCl та розсолем. В результаті випаровування отримують маслянистий осад, який очищують препаративною ТШХ (5% метанол/діхлорметан) з утворенням 5-фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбонілоксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,93 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, J=8,1Гц), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 6,61 (m, 1H), 5,96-5,82 (m, 1H), 5,24 (dd, 1H, J=1,8 та 16,8Гц), 5,13 (dd, 1H, J=1,8 та 11,7Гц), 4,41 (s, 2H), 3,79 (d, 1H, J=5,4Гц), 2,80 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): -47357; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 468 (МН⁺).

7.3.849 5-Фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-[3-[(N-ізопропіламіно)карбоніл-N-ізопропіламіно)карбонілоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926916)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбонілоксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та ізопропілізоціанату,

утворюється 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-[3-[(N-ізопропіламіно)карбоніл]-N-ізопропіламіно)карбонілоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,40 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,94 (d, 1H, $J=3,9\text{Гц}$), 7,78 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,64 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,12 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 5,43 (d, 1H, $J=3,9\text{Гц}$), 4,36 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=3,9\text{Гц}$), 1,10 (d, 6H, $J=7,2\text{Гц}$), 0,97 (d, 6H, $J=6,6\text{Гц}$).

7.3.850 N4-[3-[(N-(Етоксікарбонілметил)аміно)карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926918)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбонілоксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та етилового ізоціанатоацетату, утворюється N4-[3-[(N-(етоксікарбонілметил)аміно)карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-

метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,94 (d, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 7,69 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,56 (ddd, 1H, $J=1,2$, $1,2$, та $8,1\text{Гц}$), 7,35 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,18 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,17 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 6,84 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,1\text{Гц}$), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (q, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,93 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, $J=7,2\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47371; РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 513 (MH^+).

7.3.851 N4-[3-[(N-(Етиламіно)карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926919)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбонілоксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та етилового ізоціанату, утворюється N4-[3-[(N-(етиламіно)карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,94 (d, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 6,84-6,79 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 6,62-6,56 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,23 (q, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 2,80 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, $J=7,2\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47378; РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 455 (MH^+).

7.3.852 5-Фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926922)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,79 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 8,10 (d, 1H, $J=6,3\text{Гц}$), 7,96 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,89 (d, 1H, $J=2,1\text{Гц}$), 7,38 (d, 1H,

$J=9,0\text{Гц}$), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,53 (d, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 4,33 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, $J=4,8\text{Гц}$), 2,39 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 450 (MH^+).

7.3.853 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926923)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,67 (bs, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,95 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,64 (dd, 1H, $J=2,7$ та $6,9\text{Гц}$), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 4H), 6,55 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 4,33 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J=4,8\text{Гц}$), 2,19 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 400 (MH^+).

7.3.854 5-Фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-трифторметилтіофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926925)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-трифторметилтіофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметилтіофеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,83 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,49 (t, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 7,38 (d, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,14 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,54 (d, 1H, $J=9,9\text{Гц}$), 4,34 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, $J=4,8\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 468 (MH^+).

7.3.855 N2-[3,5-Біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926926)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, $J=4,2\text{Гц}$), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 2H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,52 (ddd, 1H, $J=1,8,1,8$, та $7,5\text{Гц}$), 6,12 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 4,55 (s, 4H), 3,77 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47342; РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 473 (MH^+).

7.3.856 5-Фтор-N2-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926927)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксі-5-

(метоксикарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,13 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H, $J=2,1$ та $8,1\text{Гц}$), 5,97 ((s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 401 (MH^+).

7.3.857 $\text{N2-[3-[(N-Етиламіно)карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін}$ (R926928)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[(N-етиламіно)карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-етиламіно)карбонілоксі]аніліну. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H, $J=3,0\text{Гц}$), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,16 (t, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 1,20 (t, 3H, $J=7,5\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (282МГц, CDCl_3): -47012; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 384 (MH^+).

7.3.858 5-Фтор-N4-[3-гідроксі-5-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926929)

Розчин 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (56мг, 0,13ммоль), метиламін гідрохлориду (90мг, 1,3ммоль), та діізопропілетиламіну (0,12мл, 0,70ммоль) у метанолі (2мл) нагрівають при температурі 100°C на протязь 8 годин. Охолоджену реакційну суміш вливають у 1N HCl (20мл), насичують NaCl, а потім екстрагують етилацетатом. В результаті очищення методом препаративної ТШХ (5% метанол/діхлорметан), отримують 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,29 (bs, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, $J=3,3\text{Гц}$), 7,87 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,42 (dd, 1H, $J=1,5$ та $8,1\text{Гц}$), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 5,92 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 4,28 (s, 2H), 3,30 (bs, 1H), 2,63 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 400 (MH^+).

7.3.859 $\text{N2-[3,5-Bic[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін}$ (R926930)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3,5-біс [(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-[3,5-біс (метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, гідрохлориду метиламіну, та діізопропілетиламіну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,91 (bs, 1H), 7,25 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,26-6,23 (m, 1H), 4,39 (s, 4H), 2,81 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47307; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 471 (MH^+).

7.3.860 5-Фтор-N4-[[(1H)-індол-5-іл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926931)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[[(1H)-індол-5-іл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[[(1H)-індол-5-іл]-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,09 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H), 9,67 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=4,81\text{Гц}$), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,13 (bs, 1H), 7,07 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,58 (d, 1H, $J=7,8\text{Гц}$), 6,37 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, $J=4,2\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 407 (MH^+).

7.3.861 5-Фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926932)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N4-[[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[[(1H)-індол-5-іл]-4-піримідиндіаміну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,13 (s, 1H), 10,25 (bs, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, $J=5,1\text{Гц}$), 7,89 (d, 1H, $J=0,09\text{Гц}$), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, $J=7,5\text{Гц}$), 6,40 (t, 1H, $J=2,1\text{Гц}$); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 336 (MH^+).

7.3.862 5-Фтор-N4-[[(1H)-індол-6-іл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926933)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[[(1H)-індол-6-іл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідиндіаміну та 3-[(N-метиламіно)карбоніл]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,99 (t, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,89 (d, 1H, $J=3,6\text{Гц}$), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70 (ddd, 1H, $J=1,2,2,4$ та $8,4\text{Гц}$), 7,50 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 7,31 (td, 1H, $J=1,2$ та $7,5\text{Гц}$), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,43 (dd, 1H, $J=1,2$ та $3,6\text{Гц}$), 2,73 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47513; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 377 (MH^+).

7.3.863 5-Фтор-N4-[[(1H)-індол-6-іл]-N2-[3-(N-морфолінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926934)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[[(1H)-індол-6-іл]-N2-[3-(N-морфолінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідиндіаміну та 3-(N-морфолінокарбоніл)аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,73 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,66 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 7,52 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 7,49 (ddd, 1H, $J=0,09$, 2,1 та $8,1\text{Гц}$), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, $J=1,8$ та $8,7\text{Гц}$), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H, $J=1,3$ та $3,0\text{Гц}$), 3,62-3,15 (m, 8H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -46545; РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 433 (MH^+).

7.3.864 NM2-[3-[[4-(Етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін (R926935)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, N2-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)індол-6-іл]-4-піримідинаміну та 3-[4-(етоксікарбоніл)піперидино]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,99 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,48 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4, та 8,1Гц), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H, J=1,2 та 4,2Гц), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,56-3,41 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,75-7,60 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J=6,9Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -46101; РХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 503 (MH^+).

7.3.865 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримидиндіамін (R926936)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбоніл]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,01 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,84 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,68 (td, 1H, J=1,2 та 8,7Гц), 2,90 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 354 (MH^+).

7.3.866 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[(N-пропіламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримидиндіамін (R926937)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[(N-пропіламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-пропіламіно)карбоніл]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,84 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,44 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,67 (td, 1H, J=2,4 та 7,2Гц), 3,34-3,29 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J=7,5Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -46049; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 382 (MH^+).

7.3.867 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-морфолінокарбоніл)феніл]-2,4-піримидиндіамін (R926938)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-морфолінокарбоніл)феніл]-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-(N-морфолінокарбоніл)аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,93 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,84 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,62 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4, та 8,1Гц), 7,32 (t, 1H, J=8,4Гц),

7,19-7,10 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, J=1,2 та 7,8Гц), 6,56 (ddd, 1H, J=1,2, 3,0, та 6,9Гц), 3,78-3,34 (m, 8H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47323; РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 410 (MH^+).

7.3.868 N2-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримидиндіамін (R926939)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, N2-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,82 (s, 1H), 7,62 (td, 1H, J=1,2 та 8,4Гц), 7,30 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J=7,5Гц), 6,55 (td, 1H, J=1,2 та 7,5Гц), 4,43 (bd, 1H, J=12,3Гц), 4,13 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,7 (bd, 1H, J=11,7Гц), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,06-1,50 (m, 4H), 1,24 (t, H, J=6,9Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47299; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 480 (MH^+).

7.3.869 N4-[3-[[4-(Етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримидиндіамін (R926940)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,93 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,89 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,83 (td, 1H, J=1,2 та 8,4Гц), 7,41 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,11-6,95 (m, 4H), 6,41 (td, 1H, J=1,8 та 7,2Гц), 4,44 (bd, 1H, J=12,9Гц), 4,10 (q, 2H, J=7,2Гц), 3,73 (bd, 1H, J=12,3Гц), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,05-1,53 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, J=7,2Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47483; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 480 (MH^+).

7.3.870 N4-[3-[[4-(Етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримидиндіамін (R926941)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримидиндіаміну, N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримидиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H, J=3,3Гц), 7,90 (t, 1H, J=1,8Гц), 7,80 (ddd, 1H, J=0,09, 2,1, 8,1Гц), 7,39 (t, 1H, J=7,5Гц), 7,31 (t, 1H, J=1,2Гц), 7,17-7,06 (m, 3H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 3H), 4,10 (q, 2H, J=6,9Гц), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,01-1,52 (m, 4H),

1,22 (t, 3H, J=6,9Гц); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -47309; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 551 (MH^+).

7.3.871 Реакція 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідиніну

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідиніну та 3-гідроксіаніліну отримують два продукти, R926942 та R926943.

7.3.872 N4-(1-Етоксі-1,2,3,4-тетрагідронафталін-7-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926942)

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,23 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H), 8,97 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,71 (dd, 1H, J=2,4 та 7,5Гц), 7,56 (bs, 1H), 7,14-6,98 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,29 (bd, 1H, J=7,2Гц), 4,35 (bs, 1H), 3,59-3,36 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J=6,9Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 395 (MH^+).

7.3.873 5-Фтор-N4-(3,4-дігідронафталін-7-іл)-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926943)

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,19 (bs, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,94 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,46 (d, 1H, J=9,6Гц), 6,03 (dd, 1H, J=1,8 та 8,1Гц), 6,09-6,01 (m, 1H), 2,69 (t, 2H, J=8,4Гц), 2,28-2,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282МГц, DMCO-d_6): -46541; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 349 (MH^+).

7.3.874 5-Фтор-N4-(3,4-дігідронафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926944)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3,4-дігідронафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідиніну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,07 (d, 1H, J=3,9Гц), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,49-6,40 (m, 2H), 6,08-6,00 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,69 (t, 2H, J=8,4Гц), 2,62 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 420 (MH^+).

7.3.875 N4-(3-Хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926945)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиніну та 3-гідроксіаніліну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,71 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,58 (dd, 1H, J=3,0 та 9,0Гц), 7,15 (t, 1H, J=8,4Гц), 7,06 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,92 (td, 1H, J=1,8 та 9,9Гц), 6,88 (t, 1H, J=1,8Гц), 6,61 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4 та 8,1Гц), 3,89 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282МГц, CD_3OD): -46612; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 362 (MH^+).

7.3.876 N2,N4-Біс(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926946)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,90 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,72 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,65 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,58 (dd, 1H, J=2,4 та 9,0Гц), 7,38 (dd, 1H, J=2,7 та 9,3Гц), 7,12 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,12 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,05 (d, 1H, J=8,7Гц), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 410 (MH^+).

7.3.877 5-Фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926947)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-4-піримідиніну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,89 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J=4,2Гц), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,32 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J=7,5Гц), 6,52 (dd, 1H, J=2,4 та 8,1Гц), 4,28 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J=6,0Гц), 2,63 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,59 (t, 2H, J=6,6Гц), 2,02 (t, 2H, J=6,6Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 436 (MH^+).

7.3.878 5-Фтор-N4(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксіімінонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926948)

Розчин 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну (42мг, 0,095ммоль) та гідрохлориду гідроксіламіну (8,5мг, 0,12ммоль) у ДМФ (1мл) нагрівають при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та вливають у розсіл (20мл). З допомогою вакуумної фільтрації виділяють брунату тверду речовину, яку потім очищають методом хроматографії із зворотною фазою, отримуючи 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксіімінонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,13-8,05 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J=2,4 та 7,5Гц), 4,30 (s, 2H), 2,90 (t, 1H, J=6,0Гц), 2,70-2,40 (m, 6H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,74 (t, 1H, J=6,6Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 451 (MH^+).

7.3.879 5-Фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926949)

До суспензії розчину 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну (50мг, 0,11ммоль) у безводному THF (2,0мл) при температурі 0°C додають

боргідрид літію (5мг, 0,23ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 8 годин, а потім погашають реакцію метанолом. Реакційну суміш вливають у воду та екстрагують етилацетатом. Очищують методом препаративної ТШХ (5% метанол/діхлорметан), отримуючи 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 438 (МН⁺).

7.3.880 N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(Метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926950)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,34 (bs, 2H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,78 (t, 1H, J=2,7Гц), 7,66-7,53 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, J=9,3Гц), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 443 (МН⁺).

7.3.881 N4-(3-Хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926951)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,31 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,75 (t, 1H, J=3,0Гц), 7,54 (td, 1H, J=3,0 та 9,0Гц), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,38-5,31 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H, J=11,1 та 16,5Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 446 (МН⁺).

7.3.882 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926953)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,99 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J=4,5Гц), 8,08 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,36 (m, 1H), 3,80-3,47 (m, 4H), 3,20 (dd, 1H, J=6,0 та 16,5Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 500 (МН⁺).

7.3.883 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-

метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926954)

Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-[(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, метиламіну гідрохлориду та діізопропілетиламіну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,72 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,06 (dd, 1H, J=5,4 та 9,3Гц), 3,39 (dd, 1H, J=10,5 та 15,6Гц), 3,15 (dd, 1H, J=6,3 та 15,9Гц), 2,59 (d, 3H, J=4,5Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 499 (МН⁺).

7.3.884 N4-(3-Хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R9269S5)

Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, метиламіну гідрохлориду та діізопропілетиламіну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,02 (d, 1H, J=3,0Гц), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J=8,1Гц), 7,07 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,69 (d, 1H, J=8,1Гц), 5,05 (dd, 1H, J=2,1 та 9,9Гц), 3,37 (dd, 1H, J=10,5 та 15,9Гц), 3,13 (dd, 1H, J=6,0 та 15,9Гц), 2,59 (d, 3H, J=4,5Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 445 (МН⁺).

7.3.885 5-Фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926956)

Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну, метиламіну гідрохлориду та діізопропілетиламіну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J=4,2Гц), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,85 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,67 (d, 1H, J=9,0Гц), 5,04 (dd, 1H, J=5,7 та 9,9Гц), 4,56 (quintet, 1H, J=6,6Гц), 3,36 (dd, 1H, J=10,5 та 16,5Гц), 3,10 (dd, 1H, J=5,7 та 15,3Гц), 2,59 (d, 1H, J=4,5Гц), 1,24 (d, 6H, J=6,6Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 438 (МН⁺).

7.3.886 N2,N4-Біс(3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925809)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-2,4-тримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та

3-амінобіфенілу. РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 415 (МН⁺).

7.3.887 2-Диметиламін-5-фтор-N4-(метиловий ефір тирозинілу) піримідин (R940110)

Розчин 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0,03г, 0,18ммоль) та метилового ефіру L-тирози́ну (0,14г, 0,7ммоль) у ДМФ нагрівають при температурі 100°C протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розчиняють Н₂О (10мл). Насичують хлористим натрієм, потім екстрагують етилацетатом (3x15мл), сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник видаляють. Отриманий осад відфільтровують через силікагельовий фільтр (200-400 сітка, гексани/ЕтОАс 2/8), отримуючи 2-диметиламін-5-фтор-N4-(метиловий ефір тирозинілу) піримідин R940110. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, J=3,2Гц), 7,00 (2H, d, J=7,5Гц), 6,76 (2H, d, J=7,5Гц), 5,20 (1H, d, J=7,5Гц), 4,90 (1H, q, J=5,0Гц), 3,71 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,08 (6H, s); чистота: 98%; МС (м/з): 335 (М⁺Н).

7.3.888 5-Фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940299)

До розчину 2-хлор-5-фтор-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-4-піримідинаміну (0,050г, 0,18ммоль) у (2мл) додають 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)анілін (0,1г, 0,5ммоль). Суміш нагрівають у герметично закритій колбі при температурі 100°C протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняють Н₂О (10мл), підкислюють 2N НСІ (рН>2), та насичують хлористим натрієм. Тверду речовину, що утворюється, відфільтровують, отримуючи бажану речовину 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940299. Очищення можна здійснювати методом фільтрації через силікагельовий фільтр з 1-5% MeOH у СН₂Cl₂ або методом кристалізації, застосовуючи відповідний комплекс розчинників. По-іншому, в результаті реакції еквімолярної кількості 2-хлор-5-фтор-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при температурі 175°C протягом 30-60 хвилин з наступною водною обробкою, також утворюється бажана речовина. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,79 (1H, s), 9,49 (1H, s), 8,26 (1H, d, J=3,9Гц), 8,15 (1H, t, J=1,8Гц), 8,10-8,02 (3H, m), 7,68 (1H, d, J=7,5Гц), 7,51 (1H, t, J=7,9Гц), 7,48 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=8,4Гц), 6,60 (1H, d, J=9,3Гц), 4,45 (2H, s), 2,74 (3H, d, J=4,8Гц); чистота: 95%; МС (м/з): 411 (МН⁺).

7.3.889 5-Фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940300)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-

хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну R940300. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,66 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=3,9Гц), 8,06 (2H, m), 8,01 (1H, t, J=2,7Гц), 7,35 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=9Hz), 7,18 (1H, t, J=8,1Гц), 6,60 (1H, d, J=7,8Гц), 4,45 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,74 (3H, d, J=3,6Гц); чистота: 93%; МС (м/з): 456 (МН⁺).

7.3.890 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940301)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-метилоксікарбоніл-4-метоксіаніліну R940301. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,93 (1H, s), 9,79 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,26 (1H, s, J=4,5Гц), 7,92 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J=9,3Гц, J=2,7Гц), 7,32 (1H, d, J=8,1Гц), 7,20-7,13 (3H, m), 6,64 (1H, d, J=8,1Гц), 3,89 (3H, s), 3,84 (3H, s); чистота: 97%; МС (м/з): 385 (МН⁺).

7.3.891 5-Фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіамін (R940304)

Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну (0,15г, 0,4ммоль), метиламіну гідрохлориду (0,324г, 48ммоль) та діізопропілетиламіну (0,84мл, 48ммоль) у MeOH (2мл) нагрівають у герметично закритій колбі при температурі 100°C на протязв 24 годин (після чого проводять ТШХ). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розчиняють Н₂О (20мл). Тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи 5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіамін R940304. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,65 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,29 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=9Гц), 4,00 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,90 (3H, d, J=4,5Гц); чистота: 90%; МС (м/з): 306 (МН⁺).

7.3.892 5-Фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940306)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940306 отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,28 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=3,9Гц), 8,06 (1H, d, J=2,7Гц), 7,99 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J=9,3Гц, J=2,7Гц), 7,52 (1H, q, J=4,9Гц), 7,41 (1H, t, J=2,1Гц), 7,37 (1H, d, J=7,5Гц), 7,10 (1H, t, J=8,1Гц), 6,83 (1H, d, J=9Гц), 6,53 (1H, dd, J=8,1Гц, J=1,8Гц), 4,40 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,96 (3H, d, J=5,1Гц), 2,73 (3H, d, J=4,5Гц); чистота: 93%; МС (м/з): 455 (МН⁺).

7.3.893 (R)-N2-[3-(Дігідроксіпропіламінокарбонілметиленоксі)-феніл]-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940307)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіаміну, (R)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та (R)-3-аміно-1,2-пропандіолу R940307. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,96 (1H, s), 9,80 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=4,5Гц), 7,98 (1H, t, J=5,5Гц), 7,77 (1H, d, J=7,2Гц), 7,57 (1H, s), 7,37 (1H, t, J=7,8Гц), 7,30-7,22 (3H, m), 7,12 (1H, d, J=7,8Гц), 6,70 (1H, d, J=7,5Гц), 4,47 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,15 (1H, m), 2,94 (1H, quint, J=6,9Гц), 1,27 (6H, d, 6,9Гц); чистота: 99%; МС (м/з): 469 (M), 470 (MH^+).

7.3.894 N4-(3-трет-Бутилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,1-діметил-2-гідроксіетиламінокарбонілметиленоксі)-феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940308)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,1-діметил-2-гідроксіетиламінокарбонілметиленоксі)-феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-2-метил-1-пропанолу R940308. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,38 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,9Гц), 7,99 (1H, d, J=7,5Гц), 7,60 (1H, t, J=2,1Гц), 7,46 (1H, s), 7,37 (2H, t, J=7,9Гц), 7,30 (1H, s), 7,19 (2H, t, J=7,9Гц), 6,56 (1H, dd, J=7,5Гц, J=1,5Гц), 5,06 (1H, t, J=5,7Гц), 4,37 (2H, s), 3,40 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,32 (6H, s); чистота: 93%; МС (м/з): 482 (MH^+).

7.3.895 N4-(3-Амінометилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940309)

Суміш N4-[3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-амінометил)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну у MeOH нагрівають у герметично закритій колбі при 100°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та розчинник видаляють під зниженим тиском. Отриманий осад відфільтровують через силікагельовий фільтр (розмір сітки 200-400, EtOAc/MeOH (2M NH_3)95:5), отримуючи бажану речовину N4-(3-амінометилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940309. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,41 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,9Гц), 8,00 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=7,2Гц), 7,46 (1H, s), 7,42-7,33 (2H, m), 7,21 (1H, t, J=7,8Гц), 7,14 (1H, d, J=7,8Гц), 6,59 (1H, dd, J= 8,1Гц, J=2,4Гц), 4,42 (2H, s), 3,79 (2H, s), 2,74 (3H, d, J=4,8Гц); чистота: 98%; МС (м/з): 397 (MH^+).

7.3.896 N4-[3-(2-(N4-(3-Амінометилфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін)-N-метиламінометил)-

феніл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940311)

Суміш N4-[3-(N-метиламінометил)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну (0,05г, 0,18ммоль) та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (0,04г, 0,22ммоль) у EtOH (0,5мл) піддають мікрохвильовому нагріванню при 175°C протягом 35 хвилин. Після водної обробки отримують бажану речовину N4-[3-(2-(N4-(3-амінометилфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін)-N-метиламінометил)-феніл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940311. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,48 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3,6Гц), 8,10-8,05 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,41 (1H, t, J=8,1Гц), 7,36 (2H, m), 7,22 (1H, t, J=8,4Гц), 7,17 (1H, t, J=8,4Гц), 7,06 (1H, d, J=7,5Гц), 6,59 (1H, dd, J=8,4Гц, J=2,4Гц), 6,54 (1H, dd, J=7,8Гц, J=2,4Гц), 4,93 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,28 (3H, d, J=3Hz), 2,73 (6H, m); чистота: 98%; МС (м/з): 684 (M), 685 (MH^+).

7.3.897 5-Фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-ізо-пропіламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940312)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-ізо-пропіламінокарбоніл-4-метоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940312 отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-N-ізо-пропіламінометил)-4-метоксіфеніл)-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,09 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=4,8Гц), 8,07 (1H, d, J=2,7Гц), 8,05 (1H, m), 7,81 (1H, dd, J=9Гц, J=2,7Гц), 7,63 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=8,25Гц), 6,91 (1H, d, J=9Гц), 6,68 (1H, d, J=8,1Гц), 4,42 (2H, s), 3,85 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,72 (3H, d, J=4,2Гц), 1,30 (6H, d, J=6Гц); чистота: 97%; МС (м/з): 483 (MH^+).

7.3.898 5-Фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-[3-(N-морфолінометил)-4-метоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940314)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-[3-(N-морфолінометил)-4-метоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін R940314 отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінометил)-4-метоксіфеніл]-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,33 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,15 (1H, d, J=3,6Гц), 8,04 (1H, d, J=4,8Гц), 7,82 (1H, dd, J=9Гц, J=2,7Гц), 7,57 (1H, d, J=3Гц), 7,47 (1H, t, J=1,95Гц), 7,34 (1H, m), 7,18 (1H, t, J=8,1Гц), 7,04 (1H, d, J=9Гц), 6,56 (1H, dd, J=8,4Гц, J=2,1Гц), 4,40 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,63 (4H, t, J=4,5Гц), 3,53 (2H, s), 2,74 (3H, d, J=4,5Гц), 2,46 (4H, m); чистота: 97%; МС (м/з): 497 (MH^+).

7.3.899 N2-(3-Хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінометилден)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940316)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінометилден)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін R940316 отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінометилден)-4-метоксифеніл]-4-піримідиндіаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,28 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=3,9Гц), 7,76 (1H, dd, J=9Гц, J=3Гц), 7,61 (1H, d, J=2,4Гц), 7,50 (1H, d, J=2,7Гц), 7,30 (1H, d, J=2,1Гц), 7,04 (1H, d, J=8,7Гц), 3,87 (3H, s), 3,63 (4H, t, J=4,3Гц), 3,52 (2H, s), 2,45 (4H, m), 2,17 (3H, s); чистота: 97%; МС (м/з): 474 (MH $^+$).

7.3.900 N4-(3-N-Метиламінометилденфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940317)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-N-метиламінометилденфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940317 отримують в результаті реакції N4-[3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метиламінометилден)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,41 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=3Гц), 8,05 (1H, m), 7,80 (1H, d, J=7,8Гц), 7,74 (1H, s), 7,45-7,35 (3H, m), 7,21 (1H, t, J=8,1Гц), 7,13 (1H, d, J=7,5Гц), 6,59 (1H, d, J=9,6Гц), 4,43 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,75 (3H, d, J=4,2Гц), 2,35 (3H, s); чистота: 83,9%; МС (м/з): 411 (MH $^+$).

7.3.901 N2-(3-Хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-піперазинометилден)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940318)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-піперазинометилден)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін R940318 отримують в результаті реакції N4-[3-(N-піперазинометилден)-4-метоксифеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,27 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=3,6Гц), 7,75 (1H, dd, J=8,7Гц, J=2,7Гц), 7,61 (1H, d, J=2,4Гц), 7,49 (1H, d, J=2,4Гц), 7,31 (1H, d, J=2,4Гц), 7,03 (1H, d, J=9Гц), 3,86 (3H, s), 3,49 (2H, s), 2,75 (4H, t, J=4,65Гц), 2,39 (4H, m), 2,17 (3H, s); чистота: 95%; МС (м/з): 473 (MH $^+$).

7.3.902 N4-(3-(N-трет-Бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінометилден)-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940319)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінометилден)-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-

[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940319 отримують в результаті реакції N4-(3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінометилден)-4-метоксифеніл)-2-хлор-5-

фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,15 (1H, d, J=3,6Гц), 8,06 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,20 (1H, t, J=7,9Гц), 7,02 (1H, d, J=9,3Гц), 6,57 (1H, d, J=7,8Гц), 4,44 (2H, s), 4,42 (1H, m), 4,33 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,74 (3H, d, J=4,8Гц), 1,52-1,30 (9H, m), 1,16 (6H, d, J=6,9Гц); чистота: 98%; МС (м/з): 569 (MH $^+$).

7.3.903 N4-(3-N,N-Диметиламінометилден-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940321)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-N,N-диметиламінометилден-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940321 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-N,N-диметиламінометилден-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,32 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,14 (1H, d, J=3,9Гц), 8,05 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J=8,7Гц, J=2,4Гц), 7,55 (1H, d, J=2,4Гц), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d, J=8,4Гц), 7,18 (1H, t, J=8,1Гц), 7,03 (1H, d, J=9Гц), 6,56 (1H, dd, J=7,2Гц, J=1,5Гц), 4,41 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,73 (3H, d, J=4,5Гц), 2,24 (6H, s); чистота: 91,8%; МС (м/з): 455 (MH $^+$).

7.3.904 N4-[(2,2-Диметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940323)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940323 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно-6-іл)-5-фтор-4-піримідиндіаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,70 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=3,9Гц), 8,05 (1H, m), 7,43-7,34 (4H, m), 7,17 (1H, t, J=8,25Гц), 6,98 (1H, d, J=8,4Гц), 6,56 (1H, dd, J=7,8Гц, J=2,1Гц), 4,25 (2H, s), 2,74 (3H, d, J=4,5Гц), 1,5 (6H, s); чистота: 98,7%; МС (м/з): 467 (MH $^+$).

7.3.905 N4-[3-Дігідро-2,2-диметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940337)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-дігідро-2,2-диметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940337 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-диметил-4-(2-

піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,28 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,34 (1H, dd, $J=4,8\text{Гц}$, $J=1,2\text{Гц}$), 8,14 (1H, d, $J=3,8\text{Гц}$), 8,03 (1H, m), 7,64-7,60 (2H, m), 7,51-7,46 (3H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,4\text{Гц}$), 7,17 (1H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 6,94-6,91 (2H, m), 6,55 (1H, dd, $J=8,4\text{Гц}$, $J=3\text{Гц}$), 4,42 (2H, s), 3,93 (2H, s), 2,74 (3H, d, $J=4,5\text{Гц}$), 1,32 (6H, s); чистота: 98,2%; МС (м/з): 530 (MH^+).

7.3.906 N4-[(2,2-Діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-)-6-іл]-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940338)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940338 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-метил-1-індазолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,73 (1H, s), 9,39 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J=3,9\text{Гц}$), 7,87 (1H, s), 7,56 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J=8,4\text{Гц}$), 4,07 (3H, s), 1,51 (6H, s); чистота: 99,2%; МС (м/з): 434 (MH^+).

7.3.907 N4-[(2,2-Діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R921303)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R921303 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,05 (1H, s), 9,67 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J=3,6\text{Гц}$), 8,05 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,56 (1H, t, $J=2,7\text{Гц}$), 7,50 (1H, s), 7,36 (2H, d, $J=8,7\text{Гц}$), 7,19 (1H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 6,58 (1H, dd, $J=8,4\text{Гц}$, $J=2,4\text{Гц}$), 4,34 (2H, s), 2,74 (3H, d, $J=4,5\text{Гц}$); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): δ -21643, -46385; чистота: 100%; МС (м/з): 475 (MH^+).

7.3.908 N4-[(2,2-Діметил-4Н-5-піридо[1,4]оксазін-3-моно)-7-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940345)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діметил-4Н-5-піридо[1,4]оксазін-3-моно)-7-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940345 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-5-піридо[1,4]оксазін-3-моно)-7-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,23 (1H, s), 9,69 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J=3,3\text{Гц}$), 8,06 (1H, m), 7,96

(1H, t, $J=2,5\text{Гц}$), 7,41-7,36 (2H, m), 7,24 (1H, t, $J=8,25\text{Гц}$), 6,34 (1H, d, $J=8,7\text{Гц}$), 4,47 (2H, s), 2,74 (3H, d, $J=3,3\text{Гц}$), 1,53 (6H, s); чистота: 98,4%; МС (м/з): 468 (MH^+).

7.3.909 N4-[(2,2-Діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940346)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940346 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,75 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J=4,5\text{Гц}$), 7,42-7,37 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,10 (3H, m), 7,00 (1H, d, $J=8,4\text{Гц}$), 6,53 (1H, m), 1,50 (6H, s); чистота: 97,5%; МС (м/з): 396 (MH^+).

7.3.910 N4-[(2,2-Діметил-4Н-5-піридо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940347)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діметил-4Н-5-піридо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940347 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-5-піридо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,20 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J=3,6\text{Гц}$), 8,06 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J=8,4\text{Гц}$), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J=9\text{Гц}$), 7,21 (1H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 6,61 (1H, d, $J=8,7\text{Гц}$), 4,47 (2H, s), 2,74 (3H, s), 1,52 (6H, s); чистота: 100%; МС (м/з): 468 (MH^+).

7.3.911 N4-[3-Дігідро-2,2-діметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940348)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940348 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,25 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J=4,5\text{Гц}$), 8,11 (1H, d, $J=3,3\text{Гц}$), 7,62 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J=7,5\text{Гц}$), 7,03 (1H, t, $J=7,9\text{Гц}$), 6,93 (2H, m), 6,38 (1H, d, $J=7,8\text{Гц}$), 3,93 (2H, s), 1,32 (6H, s); чистота: 96,5%.

7.3.912 N4-[(2,2-Діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940349)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін R940349 отримують в результаті реакції 2-хлор-

N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,03 (1H, s), 9,63 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=3,6Гц), 7,70 (1H, dd, J=9Гц, J=2,4Гц), 7,59 (1H, d, J=2,7Гц), 7,34 (1H, d, J=9,3Гц), 7,26 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=7,8Гц), 7,04 (1H, t, J=8,2Гц), 6,41 (1H, d, J=10,2Гц); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): δ -21646, -46516; чистота: 95,8%; МС (м/з): 404 (МН $^+$);

7.3.913 N2,N4-[(2,2-Диметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940350)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940350 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,68 (1H, s), 10,62 (1H, s), 9,38 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=3,6Гц), 7,46 (1H, dd, J=8,1Гц, J=1,8Гц), 7,33-7,26 (3H, m), 6,95 (1H, d, J=8,7Гц), 6,84 (1H, d, J=8,4Гц), 1,49 (6H, s), 1,45 (6H, s); чистота: 95,4%; МС (м/з): 479 (МН $^+$).

7.3.914 N2-[(2,2-Діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940351)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940351 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,99 (1H, s), 10,74 (1H, s), 9,64 (1H, s), 9,50 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=3,9Гц), 7,50 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J=8,4Гц, J=1,8Гц), 7,32 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=9,3Гц), 6,98 (1H, d, J=8,7Гц), 1,49 (6H, s); чистота: 94,77%; МС (м/з): 487 (МН $^+$).

7.3.915 N2,N4-[(2,2-Діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940352)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940352 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,08 (1H, s), 12,00 (1H, s), 9,72 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,23 (1H, d, J=3,6Гц), 7,73 (1H, dd, J=11,1Гц, J=1,5Гц), 7,6 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J=9,6Гц, J=2,4Гц), 7,35 (1H, d, J=9Гц), 7,24 (1H, d, J=8,7Гц); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): δ -21670, -21722, -4651; чистота: 100%; МС (м/з): 495 (МН $^+$).

7.3.916 N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940353)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940353 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діфтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та метил 5-амінобензофур-2-карбоксилату. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,05 (1H, s), 9,69 (1H, s), 9,43 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=3,6Гц), 7,40-7,64 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=9Гц), 3,97 (3H, s); ^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6): δ -21707, -46489; чистота: 97,77%; МС (м/з): 486 (МН $^+$).

7.3.917 N4-[(2,2-Діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940354)

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940354 отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та метил 5-амінобензофур-2-карбоксилату. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,75 (1H, s), 9,67 (1H, s), 9,53 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d, J=4,2Гц), 7,66 (2H, s), 7,59 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=8,7Гц), 7,26 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=8,1Гц), 3,97 (3H, s), 1,52 (6H, s); чистота: 95,58%; МС (м/з): 478 (МН $^+$).

7.3.918 N2,N4-Біс(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950244)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, діметиламінопіридин (DMAP) та ангідрид оцтової кислоти нагрівають у колбі із зворотним холодильником у піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують, а осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl $_3$:Ацетон, 2:1), отримуючи N2,N4-біс(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін. ^1H ЯМР (MeOD, 300МГц): δ 8,65 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,15-7,58 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 17,03хв.; чистота: 87,0%; МС (м/з): 478,89 (МН $^+$).

7.3.919 N4-(3-N,N-Діацетиламінофеніл)-N4-(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950245)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, діметиламінопіридин (DMAP) та ангідрид оцтової кислоти нагрівають у колбі із зворотним холодильником у піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують, а осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl $_3$:Ацетон, 2:1), отримуючи N4-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-N2-(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін. ^1H ЯМР (MeOD, 300МГц): δ 8,65 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,03-7,66 (m, 8H), 2,21 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); PX/МС: тривалість утримання: 19,27хв.; чистота: 92,6%; МС (м/з): 521,01 (МН $^+$).

7.3.920 N4-(3-N-Ацетиламінофеніл)-N2-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950246)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (DMAP) та ангідрид оцтової кислоти нагрівають із зворотним холодильником у піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують, а осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:Ацетон, 2:1), отримуючи N4-[3-N-ацетиламінофеніл]-N2-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін. ¹H ЯМР (MeOD, 300МГц): δ 8,66 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,88-7,57 (m, 8H), 2,22 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); PX/MC: тривалість утримання: 18,89хв.; чистота: 83,0%; MC (м/з): 520,97 (MH⁺).

7.3.921 N2,N4-Біс(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950247)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (DMAP) та ангідрид оцтової кислоти нагрівають у колбі із зворотним холодильником у піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують, а осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:Ацетон, 2:1), отримуючи N2,N4-біс(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін. ¹H ЯМР (MeOD, 300МГц): δ 8,58 (d, 1H, J=2,4Гц), 6,75-7,53 (m, 8H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,99 (s, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 21,51хв.; чистота: 91,8%; MC (м/з): 563,00 (MH⁺).

7.3.922 N4-(3-Нітрофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950261)

В результаті взаємодії суміші еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3-нітрофеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N4-(3-нітрофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 92,7%; MC (м/з): 412,94 (MH⁺).

7.3.923 N4-(3-Амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R950262)

N4-(3-Нітрофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін та Pd/C 10% (з 50% вмісту води) суспендують у EtOH-10% соляній кислоті (1:1) та гідроґенізують у реакторі виробництва фірми Parr протягом 2 годин (22°C, 50фунтів/кв. дюйм). Суспензію відфільтровують через целіт та обережно промивають MeOH. Суміш фільтратів випаровують під зниженим тиском, отримуючи гідрохлорид N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у формі твердої фази білого кольору. PX/MC: чистота: 92,7%; MC (м/з): 383,07 (M-Cl⁺, 100).

7.3.924 N4-(3-Амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950263)

Гідрохлорид N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну нейтралізують водним розчином вуглекислого натрію та екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать та випаровують, отримуючи N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого жовтого кольору. ¹H ЯМР (DMCO): δ 10,00 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,15 (bs, 2H), 7,91-8,07 (m, 3H), 7,08-7,21 (m, 5H), 6,56 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,32 (s, 2H), 2,72 (d, 3H, J=4,8Гц); PX/MC: чистота: 92,7%; MC (м/з): 383,17 (MH⁺, 100).

7.3.925 N4-(3-Біс-N-метиламінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950264)

Розчин N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у DME-ДМФ (1:1) обробляють 10 еквівалентами MeI та бікарбонату натрію. Суміш перемішують протягом 1,5 години при 70°C, потім очищують методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(3-біс-N-метиламінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. PX/MC: чистота: 90,2%; MC (м/з): 411,04 (MH⁺, 100).

7.3.926 N4-(3-N-Гідроксіетиламінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950265)

Розчин N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у DME-ДМФ (1:1) обробляють 10 еквівалентами 2-бромоетанолу та бікарбонату натрію. Суміш перемішують протягом 16 годин при 70°C, потім очищують методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(3-N-гідроксіетиламінофеніл)-5-фтор. PX/MC: чистота: 90,2%; MC (м/з): 427,33 (MH⁺, 100).

7.3.927 N4-(3-біс(N-гідроксіетил)амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950266)

Розчин N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у DME-ДМФ (1:1) обробляють 10 еквівалентами 2-бромоетанолу та бікарбонату натрію. Суміш перемішують протягом 16 годин при 70°C, потім очищують методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(3-біс(N-гідроксіетил)амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. PX/MC: чистота: 94,2%; MC (м/з): 471,46 (MH⁺, 100).

7.3.928 N4-(3-N-Метиламінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950267)

Розчин N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у DME-ДМФ (1:1) обробляють 10

еквівалентами MeI та бікарбонату натрію. Суміш перемішують протягом 1,5 години при 70°C, потім очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(3-N-метиламінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. PX/MC: чистота: 92,3%; MC (м/з): 397,02 (MH⁺, 100).

7.3.929 N4-(3-Карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950290)

В результаті взаємодії суміші еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N4-(3-карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 97,8%; MC (м/з): 443,20 (MH⁺).

7.3.930 N4-(3-Карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-карбоксиметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950291)

В результаті реакції N4-(3-карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (0,1г) та LiOH (10 еквівалентів) у MeOH:вода (1:1, за об'ємом) протягом 1 години при кімнатній температурі з наступною обробкою соляною кислотою отримують тверду речовину. Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають водою та висушують, одержуючи N4-(3-карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-карбоксиметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 91,5%; MC (м/з): 415,16 (MH⁺).

7.3.931 N4-(3-Метоксікарбоніл-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950293)

Розчин N4-(3-карбокси-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому MeOH обробляють 4M розчином HCL у діоксані. Суміш перемішують протягом 1 години при 22°C, випаровують досуха, та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(3-метоксікарбоніл-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. PX/MC: чистота: 96,8%; MC (м/з): 457,25 (MH⁺).

7.3.932 N4-(4-Метоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950294)

Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(4-метоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну у EtOH піддають мікрохвильовому нагріванню при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримуючи N4-(4-метоксі-3,4-дігідро-2H-1-

бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 92,1%; MC (м/з): 469,26 (MH⁺).

7.3.933 N4-(4-метоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950295)

В результаті взаємодії суміші еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(4-метоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин з наступною водною обробкою отримують N4-(4-метоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 87,6%; MC (м/з): 455,26 (MH⁺).

7.3.934 N4-(4-етоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950296)

Розчин N4-(4-етоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у EtOH обробляють гідрохлоридом метиламіну. Суміш перемішують протягом 4 годин при 100°C, випаровують досуха, та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(4-етоксі-3,4-дігідро-2H-1-бензотран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. PX/MC: чистота: 87,4%; MC (м/з): 468,29 (MH⁺).

7.3.935 N4-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950344)

В результаті взаємодії суміші еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N4-(4-карбоксиметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 97,8%; MC (м/з): 456,32 (MH⁺).

7.3.936 N4-(2,3-Дігідро-4-бензишранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950345)

Розчин N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у TfOH нагрівають протягом 2 годин при 100°C. Проводять водну обробку з наступною флеш-хроматографією на силікагелі, отримуючи N4-(2,3-дігідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого

кольору. РХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 435,95 (МН⁺).

7.3.937 N4-(4-

Метоксикарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950346)

Розчин N4-(4-карбоксіетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому MeOH обробляють 4М розчином HCL у діоксані. Суміш перемішують протягом 1 години при 22°C, випаровують досуха, та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(4-метоксикарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 85,2%; МС (м/з): 468,01 (МН⁺).

7.3.938 N4-(4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950347)

В результаті реакції N4-(4-метоксикарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та LiOH (10 еквівалентів) у MeOH:воді (1:1, за об'ємом) протягом 1 години при кімнатній температурі з наступною обробкою соляною кислотою отримують блідо-жовту тверду речовину, яку відфільтровують, промивають водою та сушать, одержуючи N4-(4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 382,03 (МН⁺).

7.3.939 N4-(2,3-Дігідро-4-оксим-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950348)

В результаті взаємодії суміші N4-(2,3-дігідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та гідроксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримують N4-(2,3-дігідро-4-оксим-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 89,5%; МС (м/з): 451,00 (МН⁺).

7.3.940 N4-(4-гідроксі-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950349)

Розчин N4-(2,3-дігідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому MeOH обробляють ціаноборгідридом натрію. Суміш перемішують протягом 1 години при 22°C, випаровують досуха, та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(4-гідроксі-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,19 (s, 1H), 9,09 (s,

1H), 8,03 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,28-7,93 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J=7,2Гц), 6,71 (d, 1H, J=7,2Гц), 6,44 (dd, 1H, J=2,6, 7,2Гц), 5,31 (d, 1H, J=5,1Гц), 4,14-4,59 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,8Гц), 1,82-2,03 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 440,15 (МН⁺).

7.3.941 N4-(2,3-Дігідро-4-О-метилоксим-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950356)

В результаті взаємодії суміші N4-(2,3-дігідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та метоксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримують N4-(2,3-дігідро-4-оксим-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 85,5%; МС (м/з): 465,10 (МН⁺).

7.3.942 N4-(4-Аміно-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950368)

Суміш N4-(4-азідо-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та Pd/C (10%) у MeOH гідрогенізують при 22°C протягом 6 годин (40фунтів на кв. дюйм). Суміш відфільтровують та випаровують досуха, отримуючи N4-(4-аміно-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,73 (bs, 3H), 8,00-8,10 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J=7,2Гц), 7,11 (t, 1H, J=7,2Гц), 6,82 (d, 1H, J=7,0Гц), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,09-2,29 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 97,6%; МС (м/з): 438,98 (МН⁺).

7.3.943 N4-(3-Метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950371)

В результаті взаємодії суміші еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,15 (s, 1H), 7,91-8,07 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J=7,0Гц), 7,49 (t, 1H, J=7,2Гц), 7,08-7,21 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,30 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,48 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93,8%; МС (м/з): 410,50 (МН⁺).

7.3.944 N4-(3-Фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950372)

В результаті взаємодії суміші еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 86,0%; МС (м/з): 472,50 (МН⁺).

7.3.945 N4-(3-Метилкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-N2-[3-N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950373)

В результаті взаємодії суміші N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та гідроксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримують N4-(3-метилкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J=7,0Гц, 3H), 2,47 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 425,28 (МН⁺).

7.3.946 N4-(3-Фенілкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950374)

В результаті взаємодії суміші N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та гідроксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримують N4-(3-фенілкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,63 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,44-8,43 (m, 14H), 4,42 (s, 2H), 2,63 (d, J=7,0Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 487,31 (МН⁺).

7.3.947 N2,N4-Біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950376)

В результаті взаємодії суміші 2,4-діхлор-5-фторпіридину та трьох еквівалентів 3-ацетофенону у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 93,1%; МС (м/з): 365,19 (МН⁺).

7.3.948 N2,N4-Біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950377)

В результаті взаємодії суміші 2,4-діхлор-5-фторпіридину та трьох еквівалентів 3-бензофенону у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C

протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N2,N4-біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 95,7%; МС (м/з): 489,29 (МН⁺).

7.3.949 N2,N4-Біс(2,3-дігідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950378)

Розчин N2,N4-біс(4-метоксікарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у TfOH нагрівають протягом 2 годин при 100°C, потім піддають водній обробці з наступною флеш-хроматографією на силікагелі, отримуючи N2,N4-біс(2,3-дігідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,72-7,99 (m, 3H), 6,97 (d, J=7,2Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,2Гц, 1H), 4,42-4,52 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 484,50 (МН⁺).

7.3.950 N2,N4-Біс(3-метилкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950379)

В результаті взаємодії суміші N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідроксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою, отримують N2,N4-біс(3-метилкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J=7,0Гц, 3H), 2,47 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (МН⁺).

7.3.951 N2,N4-Біс(3-фенілкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950380)

В результаті взаємодії N2,N4-біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідроксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою, отримують N2,N4-біс(3-фенілкарбонілоксимфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 486,05 (МН⁺).

7.3.952 N2,N4-Біс(2,3-дігідро-4-оксим-бензипіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950381)

В результаті взаємодії N2,N4-біс(2,3-дігідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідроксіаміну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою, отримують N2,N4-біс(2,3-дігідро-4-оксим-бензипіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 98,1%; МС (м/з): 449,03 (МН⁺).

7.3.953 N4-(4-Ацетилокси-3,4-дігідро-2H-1-бензотран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950382)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дігідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у піридині обробляють ангідридом оцтової кислоти протягом 16 годин при 22°C. Після водної обробки отримують N4-(4-

ацетилокси-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 10,43 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,10-7,83 (m, 7H), 6,83 (d, 1H, J=7,4Гц), 6,52 (d, 1H, J=7,2Гц), 5,01 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (МН⁺).

7.3.954 N4-(4-Азидо-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R9S0383)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому THF обробляють 2 еквівалентами DPPA та DBU. Суміш перемішують протягом 3 годин при 22°C, випаровують досуха та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі, отримуючи N4-(4-азидо-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 10,09 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,97 (m, 1H), 7,11-7,61 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, J=7,8Гц), 6,62 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,78 (s, 2H), 4,03-4,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 463,07 (МН⁺).

7.3.955 N4-(4-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950385)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у THF обробляють ефіратом трифтористого бору при 80°C протягом 8 годин. Після водної обробки отримують N4-(4-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,93 (bs, 1H), 5,86-7,48 (m, 9H), 4,73-4,74 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96,5%; МС (м/з): 420,07 (МН⁺).

7.3.956 N4-(3-гідроксиметиле-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950386)

В результаті взаємодії 2-хлор-N4-(3-гідроксиметиле-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою, отримують N4-(3-гідроксиметиле-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 410,5 (МН⁺).

7.3.957 N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950388)

В результаті взаємодії 2-хлор-N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-аміно-4-етоксифеніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою отримують N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 95,1%; МС (м/з): 427,18 (МН⁺).

7.3.958 N4-(4-Етоксі-3-гідроксисульфонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950389)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у HOAc обробляють азотнокислим натрієм, після чого додають концентровану соляну кислоту та діхлорид міді. Суміш перемішують протягом 2 годин при 22°C протягом 8 годин, та після очищення водною обробкою з наступною флеш-хроматографією на силікагелі одержують N4-(4-етоксі-3-гідроксисульфонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 82,3%; МС (м/з): 474,09 (МН⁺).

7.3.959 N2,N4-біс(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950391)

В результаті взаємодії 2,4-діхлор-5-фторпіридину та трьох еквівалентів 3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою отримують N2,N4-біс(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 9,96 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,16-8,26 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H, J=3,0, 7,2Гц), 7,42 (d, 1H, J=7,2Гц), 7,31 (d, 1H, J=7,2Гц), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93,0%; МС (м/з): 565,37 (МН⁺).

7.3.960 N4-(3-Метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950392)

В результаті взаємодії еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніліну у MeOH у колбі під тиском при температурі 110°C протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при 175°C протягом 10-20хв. з наступною водною обробкою отримують N4-(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 95,8%; МС (м/з): 510,41 (МН⁺).

7.3.961 N4-(4-Ацетиламіно-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950393)

Розчин N4-(4-гідроксі-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому MeCN обробляють концентрованою сіркою кислотою. Суміш перемішують протягом 3 годин при 22°C, випаровують досуха та очищують методом флеш-хроматографії, отримуючи N4-(4-ацетиламіно-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (DMCO): δ 10,46 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,12-7,73 (m, 7H), 6,66 (d, 1H, J=7,2Гц), 6,49 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,143 (s, 3H), 1,90-2,11 (m, 2H); PX/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (M-H⁺), PX/МС: чистота: 96,2%; МС (м/з): 479,13 (M-H⁺).

7.3.962 N4-[2,4-Дігідро-1-оксо-4Н-імідазо[2,1-с][1,4]бензоксазин-8-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945236)

N4-[2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-моно-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (800мг, 2,18ммоль) та пентасульфід фосфору (800мг, 1,80ммоль) перемішують у пирідині (5мл) при 70°C протягом 2 годин. Реакційний розчин обробляють 1N розчином HCl для досягнення рН 5. Осад відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи N4-[2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-тіон-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін.

N4-[2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-тіон-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (400мг, 1,04ммоль), гліцин (500 мг) та триетиламін (0,5мл) перемішують у метанолі (10мл) при 70°C протягом півдоби. Нерозчинену сіль відфільтровують та промивають метанолом. Фільтрат випаровують та знов розчиняють у THF (5мл) та ДМФ (5мл). До розчину додають EDC (200мг), HOAt (200мг) та діізопропілетиламін (0,2мл). Реакційний розчин перемішують при 70°C протягом 0,5 години. Суміш розчиняють етилацетатом (60мл) та промивають водою (2х60мл). Органічну фазу відокремлюють, сушать, випаровують та очищують методом колонної флеш-хроматографії (EtOAc/гексани=1:1, EtOAc), отримуючи N4-[2,4-дігідро-1-оксо-4Н-імідазо[2,1-с][1,4]бензоксазин-8-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,35 (t, J=2,1Гц, 2H), 4,92 (t, J=2,1Гц, 2H), 6,44 (dd, J=1,5 та 8,1Гц, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,97 (d, J=3,0Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,4Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CDCl₃): δ -167,46; PX/МС: тривалість утримання: 13,71хв.; чистота: 93,18%; МС (м/з): 407,10 (M-H⁺).

7.3.963 5-Фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[1-оксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідо[2,1-с][1,4]бензоксазин-9-іл]-2,4-піримідиндіамін (R94S237)

Аналогічно приготуванню N4-[2,4-дігідро-1-оксо-4Н-імідазо[2,1-с][1,4]бензоксазин-8-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, в

результаті реакції N4-[2Н-1,4-бензоксазин-3 (4Н)-тіон-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (400мг, 1,04ммоль) тар-аланіну (500мг) отримують 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[1-оксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідо[2,1-с][1,4]бензоксазин-9-іл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази білого кольору. ¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ 2,68 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,71 (t, J=7,2Гц, 2H), 4,62 (t, J=1,2Гц, 2H), 6,42 (ddd, J=1,2 та 2,4 та 7,5Гц, 1H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,38 (t, J=2,4Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,4 та 8,7Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,3Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,7Гц, 1H), 8,65 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, ацетон-d₆): δ -168,04.

7.3.964 5-Фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2Н-піридо[3,2-б]-1,4-оксазін-3(4Н)-моно-7-іл]-2,4-піримідиндіамін (R945242)

2Н-Піридо[3,2-б]-1,4-оксазін-3(4Н)-моно (500мг) обробляють азотною кислотою (5мл) та сіркою кислотою (5мл). Реакційну суміш нагрівають до 70°C протягом 30 хвилин, а потім виливають у льодову воду. Розчин нейтралізують бікарбонатом натрію до рН 6. Жовтий осад відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи суміш нітратних речовин (регіо-ізомерів).

Суміш нітратних речовин відновлюють в умовах гідрогенолізу, використовуючи 10% Pd-C у метанолі під тиском 40фунтів/кв. дюйм протягом 30хв. Каталізатор видаляють фільтрацією. Фільтрат випаровують та обробляють 2,4-діхлор-5-фторпіримідином (200мг) у метанолі (5мл), воді (5мл). Реакційну суміш нагрівають при 70°C до наступного ранку, а потім випаровують. Проводять реакцію між осадом та 3 метиламінокарбонілметиленоксіаніліном (300мг) у метанолі (5мл) та воді (1мл) при 100°C протягом півдоби. Реакційну суміш розчиняють 1N HCl розчином (60мл). Коричневий осад відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2Н-піридо[3,2-б]-1,4-оксазін-3(4Н)-моно-7-іл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,62 (d, J=4,8Гц, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,48 (dd, J=2,4 та 7,5Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,8Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,12 (d, J=3,6Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,1Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, DMCO-d₆): δ -164,49; PX/МС: тривалість утримання: 13,16хв.; чистота: 79,30%; МС (м/з): 440,16 (M-H⁺).

7.3.965 5-Фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2Н-піридо[3,2-б]-1,4-оксазін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін (R945263)

2Н-Піридо[3,2-б]-1,4-оксазін-3(4Н)-моно (1г, 6,66ммоль) нагрівають із зворотим холодильником з боргідрід метил сульфідним комплексом (2мл) у THF (10мл) протягом 30 хвилин, отримуючи 2Н-піридо[3,2-б]-1,4-оксазін. Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2Н-піридо[3,2-б]-1,4-оксазін-3(4Н)-моно-7-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 2Н-піридо[3,2-б]-1,4-оксазін нітрують, відновлюють та проводять реакцію з 2,4-

дихлор-5-фторпіримідином (400мг) та 3-метиламінокарбонілметиленоксіаніліном (500мг), отримуючи 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази сірого кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,91 (d, J=4,8Гц, 3H), 3,55 (t, J=4,2Гц, 2H), 4,24 (t, J=4,5Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,90 (br, 1H), 6,51 (dd, J=2,7 та 8,1Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,90 (dd, J=2,1 та 8,1Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (br, 1H), 7,18 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,28 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,51 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,93 (d, J=3,0Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,4Гц, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 11,91хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 426,12 (МН⁺).

7.3.966 5-Фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R921304)

2H-Піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно (2,5г) розчиняють у оцтовій кислоті (6мл) та оцтовому ангідриді (30мл). До реакційного розчину, який поміщають у льодову баню, додають по краплям димлячу азотну кислоту (3мл). Реакційну суміш перемішують на льодовій бані протягом ночі. Отриманий розчин виливають у дроблений лід. Світло-жовтий осад відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи суміш нітрованих речовин (регіо-ізомерів). Суміш кристалізують з дихлорметану для одержання 6-нітро-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно (1г) у формі твердої фази світло-жовтого кольору.

6-Нітро-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно (1г) відновлюють в умовах гідрогенізації із застосуванням 10% Pd-C у метанолі (50мл) та розчину 1N HCl (10мл) під тиском 50фунтів/кв. дюйм протягом 2 годин. Каталізатор видаляють фільтрацією та промивають метанолом та 1N розчином HCl. Фільтрат випаровують, отримуючи 6-аміно-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно.

Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно-7-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно-6-іл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази світо-коричневого кольору отримують в результаті реакції 6-аміно-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно з 2,4-дихлор-5-фторпіримідином (500мг). ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,63 (d, J=4,5Гц, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,47 (dd, J=1,8 та 8,1Гц, 1H), 7,10 (t, J=8,1Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,96 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,13 (d, J=3,6Гц, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, DMCO-d₆): δ -163,20; РХ/МС: тривалість утримання: 25,22хв.; чистота: 97,55%; МС (м/з): 440,25 (МН⁺).

7.3.967 5-Фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R945299)

6-Нітро-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно (500мг) нагрівають у колбі із зворотним холодильником з боргідрід метил сульфідним комплексом (1мл) у THF (10мл) протягом 30

хвилин, отримуючи 6-нітро-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін. Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4H)-моно-7-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 6-нітро-2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін відновлюють та проводять реакцію з 2,4-дихлор-5-фторпіримідином (500мг) та 3-метиламінокарбонілметиленоксіаніліном (500мг), отримуючи 5-фтор-N2-(3-метиламінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[2H-піридо[3,2-b]-1,4-оксазін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін у формі твердої фази сірого кольору. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,81 (s, 3H), 3,48 (t, J=4,5Гц, 2H), 4,14 (t, J=4,5Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,60 (ddd, J=1,5 та 2,7 та 7,5Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,14 (d, J=3,0Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,8Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,9Гц, 1H), 7,42 (t, J=2,1Гц, 1H), 7,92 (d, J=3,3Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -168,20; РХ/МС: тривалість утримання: 25,49хв.; чистота: 97,56%; МС (м/з): 426,23 (МН⁺).

7.3.968 N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R908698):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл) піримідинаміну та 3-амінофенолу. ¹H (DMCO-d₆) 8,2 (d, 1H, J=4Гц), 7,30 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,5 (m, 1H), 4,6 (s, 2H) чистота 95%; МС (м/з): 368 (МН⁺).

7.3.969 N2-(1,4-Бензоксазін-3-он-7-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R908699):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідинаміну та 7-аміно-1,4-бензоксазину-3-моно. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,10 (m, 5H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H) чистота 95% МС (м/з): 368 (МН⁺).

7.3.970 N4-(N-Бензоксазін-3-он-7-іл)-5-фтор-N2-((N-метилацетамідо-2)-3-феноксі)-2,4-піримідиндіамін (R908700):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-6βН30Кү33ІН-3-0Н-7-іт)-5-фтор-N2-((N-метилацетамідо-2)-3-феноксі)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)фенілпіримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ¹H (DMCO-d₆) 8,2 (d, 1H, J=4Гц), 8,00 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) чистота 95% МС (м/з): 439 (Мг⁺).

7.3.971 N4-(1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-5-фтор-N2-((N-метилацетамідо-2)-3-феноксі)-2,4-піримідиндіамін (R908701):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-5-фтор-N2-((N-метилацетамідо-2)-3-феноксі)-

2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[6-(1,4-бензоксазин-3-оніл)]фенілпіримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ¹H (DMCO-d₆) 8,2 (d, 1H, J=4Гц), 8,00 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) чистота 96% MC (м/з): 439 (MH⁺).

7.3.972 N4-(1,4-Бензоксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R908702):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)фенілпіримідинаміну та 3-амінофенолу. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,22 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H) чистота 98% MC (м/з): 368 (MH⁺).

7.3.973 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908703):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)]фенілпіримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,23 (m, 6H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,18 (s, 3H) чистота 96%; MC (м/з): 382 (MH⁺).

7.3.974 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908704):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)]фенілпіримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ¹H (DMCO-d₆) 8,8,13 (d, 1H, J=4Гц), 7,13 (m, 3H), 6,72 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,83 (m, 3H) чистота 93%; MC (м/з): 367 (MH⁺).

7.3.975 5-Фтор-N2-[(N-метилацетамідо-2)-3-феноксі]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908705):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[(N-метилацетамідо-2)-3-феноксі]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)]фенілпіримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,13 (m, 5H), 6,75 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) чистота 96%; MC (м/з): 439 (MH⁺).

7.3.976 N2-(1,4-Бензоксазин-7-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R908706):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазин-7-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідинаміну та 7-аміно-1,4-бензоксазину. ¹H (DMCO-d₆) 7,95 (d, 1H, J=4Гц), 7,43 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,42 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,33 (m, 2H) чистота 96%; MC (м/з): 353 (MH⁺).

7.3.977 5-Фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908707):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-іл)піримідинаміну та 3-амінофенолу. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,10 (m, 5H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H) чистота 95% MC (м/з): 368 (MH⁺).

7.3.978 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908708):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідинаміну та 7-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазин-3-моно. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,62 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H) чистота 95%; MC (м/з): 380 (MH⁺).

7.3.979 5-Фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908709):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-на-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідинаміну та 6-аміно-1,4-бензоксазину. ¹H (DMCO-d₆) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,25 (s, 3H) чистота 95%; MC (м/з): 382 (MH⁺).

7.3.980 5-Фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908710):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідинаміну та 6-аміно-1,4-бензоксазину. ¹H (MeOD-d₄) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 7,43 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85 (bs, 1 H) чистота 96%; MC (м/з): 382 (MH⁺).

7.3.981 N4-(1,4-бензоксазин-7-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-піримідиндіамін (R908711):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-7-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N2-хлор-5-фторпіримідиндіаміну та 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну. ^1H ЯМР (MeOD- d_4): δ 8,2 (d, 1H, J=4Гц), 7,15 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (m, ш), 4,65 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J=7Гц) чистота 94%; МС (м/з): 439 (МН $^+$).

7.3.982 (+/-)-5-Фтор-N2-[(N-метилацетамідо-2)-3-феноксі]-N4-(2-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908712):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (+/-)-5-фтор-N2-[(N-метилацетамідо-2)-3-феноксі]-N4-(2-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (+/-)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)]фенілпіримідиндіаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H (DMCO- d_6) 8,20 (d, 1H, J=4Гц), 8,13 (m, 1H), 7,1 (m, 5H), 6,96 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,40 (s, 3H), 2,63 (m, 3H), 1,25 (m, 3H) чистота 93%; МС (м/з): 453 (МН $^+$).

7.3.983 N2-(N-етилкарбонілметиленоксі-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-гідроксіфеніл]феніл піримідиндіамін (R908734):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(N-етилкарбонілметиленоксі-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-гідроксіфеніл]фенілтримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідиндіаміну та 6-аміно-N-карбометоксі-1,4-бензоксазину. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 8,23 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,25 (q, 2H J=6,5Гц), 1,28 (t, 2H, J=6,5Гц), чистота 95% МС (м/з): 454 (МН $^+$).

7.3.984 N4-(1,4-Бензоксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фторпіримідиндіамін (R909255):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фторпіримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N2-хлор-5-фторпіримідиндіаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): δ 7,89 (d, 1H, J=4Гц), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) чистота 99%; МС (м/з): 402 (МН $^+$).

7.3.985 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)піримідиндіамін (R909259):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-іл)піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[6-(N-метил-1,4-

бензоксазиніл)]фенілпіримідиндіаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H (DMCO- d_6) 8,01 (d, 1H, J=4Гц), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (s, 3H) 2,63 (m, 3H) чистота 98%; МС (м/з): 439 (МН $^+$).

7.3.986 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-оніл)] піримідиндіамін (R909260):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-оніл)]піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-оніл)]фенілпіримідиндіаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H (DMCO- d_6) 8,01 (d, 1H, J=4Гц), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78 (s, 3H) 2,63 (m, 3H) чистота 88%; МС (м/з): 453 (МН $^+$).

7.3.987 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909261):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)фенілпіримідиндіаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H (DMCO- d_6) 8,08 (d, 1H, J=4Гц), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,63 (m, 3H) МС (м/з): 453 (МН $^+$).

7.3.988 (+/-)-5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(2-метил-1,4-бензотіазин-3-он-6-іл)піримідиндіамін (R909263):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (+/-)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(2-метил-1,4-бензотіазин-3-он-6-іл)піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)піримідиндіаміну та 6-аміно-2-метил-1,4-бензотіазин-3-моно. ^1H ЯМР (MeOD- d_4): δ 8,02 (d, 1H, J=4Гц), 7,30 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,52 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 1,25 (m, 3H) чистота 92%; МС (м/з): 398 (МН $^+$).

7.3.989 5-Фтор-N4-[3-гідроксіфеніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)-2,4-піримідиндіаміні (R909264):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-гідроксіфеніл]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-іл)]фенілпіримідиндіаміну та 3-амінофенолу. ^1H (DMCO- d_6) 8,08 (d, 1H, J=4Гц), 7,53 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,42 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H) чистота 95% МС (м/з): 382 (МН $^+$).

7.3.990 N4-(3-Етилкарбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-іл)-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]піримідиндіамін (R909265):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-етилкарбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(3-етилкарбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фторпіримідиндіаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,23 (m, 2H), 8,08 (d, J=4Гц, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,43 (s, 2H) чистота 92%; МС (м/з): 534 (МН $^+$).

7.3.991 N4-(1,4-бензоксазин-7-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909266):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(1,4-бензоксазин-7-іл)-2-хлор-5-фтор-піримідиндіаміном та 3-(етоксікарбонілметиленоксі)аніліном з утворенням N4-(1,4-бензоксазин-7-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^1H (ДМСО- d_6) 8,2 (d, 1H, J=4Гц), 7,43 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,68 (m, 2H), 4,7 (s, 2H) 4,17 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) 1,87 (m, 3H) чистота 89%; МС (маса/заряд): 439 (МН $^+$).

7.3.992 N2-(3-етилкарбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)піримідиндіамін (R909267):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)піримідиндіаміном та 3 етил 6-аміно-(3-карбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазином з утворенням N2-(3-етилкарбокси-4Н-імідазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,18 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,25 (q, 2H J=6,5Гц), 1,28 (t, 2H, J=6,5Гц), чистота 92% МС (маса/заряд): 409 (МН $^+$).

7.3.993 N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909268)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N2-хлор-5-фторпіримідиндіаміном та 6-аміно-1,4-бензоксазин-3-оном з утворенням N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(6-(1,4-бензоксазиніл))-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,18 (d, 1H J=4Гц), 7,17 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,58 (m, 1H) 4,52 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,33 (m, 2H) чистота: 97%; МС (маса/заряд): 409 (МН $^+$).

7.3.994 N2-[3-(N,N-диметиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909290)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл)-5-фтор-піримідиндіаміном та гідрохлоридом диметиламіну з утворенням N2-[3-(N,N-диметиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 6H); чистота: 95%; МС (маса/заряд): 439 (МН $^+$).

7.3.995 N4-(4N-карбоксамідино-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R909292)

До 2 мл розчину тетрагідрофурану при 0°C, що містить 250мг (0,59ммоль) N4-(1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 1,4екв, 115мл триетаноламіну та каталізатор ДМАП додавали 0,4екв. (70мг) трифосгену, а потім, через 30хв. - 15мл водяного розчину аміаку, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Тетрагідрофуран випаровували, розчин розбавляли водою та збирали одержаний залишок за допомогою вакуумного фільтрування. Сирий осад очищали препаративною ТШХ (5% MeOH/EtOAc) для одержання N4-(4N-карбоксамідино-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD $_3$ OD): δ 7,83 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); чистота: 87%; МС (маса/заряд): 468 (МН $^+$).

7.3.996 N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909308):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-хлор-N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-піримідиндіаміном та 3-(етоксікарбонілметиленоксі)аніліном з утворенням N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^1H (ДМСО- d_6) 8,00 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,03 (t, 3H), 1,00 (s, 6H) чистота 99%; МС (маса/заряд): 467 (МН $^+$).

7.3.997 N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R909309):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та гідрохлоридом метиламіна з

утворенням N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H (ДМСО- d_6) 8,04 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,62 (d, 3H), 1,07 (s, 6H) чистота 99%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.998 N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R909309):

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та гідрохлоридом метиламіна з утворенням N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H (ДМСО- d_6) 8,04 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,62 (d, 3H), 1,07 (s, 6H) чистота 99%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.999 N4-(2,4-діодо-3-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-йодо-1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935221)

До 5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-тримідиндіаміну (34,4мг, 0,098ммоль) в етанолі (2,0мл) та водяного розчину NH_4OH (2,0мл) додавали I_2 (0,126г, 0,99ммоль атом) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випаровували, розчиняли в ЕОАс і обробляли водяним розчином гіпосульфиту. Органічний шар відокремлювали, висушували безводним Na_2SO_4 та випаровували. Сировину очищали за допомогою колонної хроматографії на силікагелі для одержання N4-(2,4-діодо-3-гідроксіфеніл)-5-фтор-N4-[3-йодо-1-метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,37 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 3,92 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 20,88хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 729 (MH^+).

7.3.1000 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935222)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,46 (s, 2H), 6,87 (s, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,31 (s, 2H), 4,57 (sep, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 3,65 (s, 3H), 1,25 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$). РХ/МС:

тривалість утримання: 21,33хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.1001 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935223)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, була проведена реакція між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін для утворення N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, $J=2,9\text{Гц}$), 7,20 (dd, 1H, $J=2,9$ та $8,8\text{Гц}$), 6,79 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,65 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 21,33хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.1002 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935224)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміном та $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ для утворення 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,46 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 8,02 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,98 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,50 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,46 (app s, 1H), 6,74 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,96 (s, 2H), 4,46 (sept, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 2,58 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$), 1,21 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 18,22хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 450 (MH^+).

7.3.1003 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935225)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміном та $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ з утворенням N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,98 (d, 1H, $J=1,1\text{Гц}$), 7,66 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,45 (dd, 1H, $J=1,1$ та $8,8\text{Гц}$), 7,31 (d, 1H, $J=2,3\text{Гц}$), 7,01 (dd, 1H, $J=2,9$ та $8,8\text{Гц}$), 6,66 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,95 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, $J=4,1\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 15,55хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 450 (MH^+).

7.3.1004 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935237)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-

хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліном, щоб одержати 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 7,90 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,11 (d, 1H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,08 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 6,53 (d, 1H, $J=8,2\text{Гц}$), 5,31 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 15,82хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 409 (MH^+).

7.3.1005 N2,N4-біс[1-(2-гідроксіетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935238)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N2,N4-біс[1-(2-гідроксіетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,52 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,42 (dd, 1H, $J=1,7$ і $8,8\text{Гц}$), 7,23 (dd, 1H, $J=1,7$ і $8,8\text{Гц}$), 4,75 (t, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 4,68 (t, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,73хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 449 (MH^+).

7.3.1006 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935239)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J=4,1\text{Гц}$), 7,90 (qt, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,44 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,98 (s, 2H), 4,57 (q, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 2,59 (d, 3H, $J=4,1\text{Гц}$), 1,21 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 17,74хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 450 (MH^+).

7.3.1007 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R93S240)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,36 (br s, 2H), 8,06 (d, 1H, $J=3,5\text{Гц}$), 8,05 (s, 1H), 7,99 (qt, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 7,87 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 4,99 (s,

2H), 4,22 (s, 4H), 2,59 (d, 3H, $J=4,7\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 15,06хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 450 (MH^+).

7.3.1008 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935242)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинаміном та 4-ізопропоксифенілом з утворенням 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,58 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=5,3\text{Гц}$), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,58-7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 6,82 (d, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,41 (s, 2H), 4,53 (sept, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 3,66 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, $J=5,8\text{Гц}$). РХ/МС: тривалість утримання: 19,30хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.1009 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксіетил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935248)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміном і Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксіетил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,42хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 423 (MH^+).

7.3.1010 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935249)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинаміном і 3,4-етилendioксифенілом з утворенням N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,32 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,03 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,01 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,02 (dd, 1H, $J=1,9$ і $8,8\text{Гц}$), 6,63 (d, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 5,38 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,66 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 18,94хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 451 (MH^+).

7.3.1011 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935250)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинаміном та 3-амінофенолом з утворенням 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,05 (d, 1H, $J=4,7\text{Гц}$), 8,02 (s, 1H), 7,65-

7,57 (m, 2H), 7,10 (d, 2H, J=5,8Гц), 6,93 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,90 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,28 (app d, 1H, J=8,8Гц), 5,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H). PX/МС: тривалість утримання: 17,87хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 409 (МН⁺).

7.3.1012 5-фтор-т4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935251)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміном та 1-амінопіролом з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,47 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,70 (dd, 2H, J=2,3 і 4,7Гц), 6,67 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,02 (dd, 2H, J=2,3 і 4,7Гц), 4,48 (sept, 1H, J=5,8Гц), 1,21 (d, 6H, J=5,8Гц). PX/МС: тривалість утримання: 23,44хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 328 (МН⁺).

7.3.1013 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935252)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-амінопіролом з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,69 (dd, 2H, J=2,3 і 4,7Гц), 6,61 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,99 (dd, 2H, J=2,3 і 4,7Гц), 4,12-4,15 (m, 4H). PX/МС: тривалість утримання: 19,86хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 328 (МН⁺).

7.3.1014 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935253)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 1-амінопіролом з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,22 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,94 (br s, 1H), 6,89 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,70 (dd, 2H, J=2,3 і 4,7Гц), 6,38 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,99 (t, 2H, J=2,3 і 4,7Гц). PX/МС: тривалість утримання: 18,23хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 286 (МН⁺).

7.3.1015 5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935255)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H, J=4,0Гц), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,48 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,42 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц), 6,87 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,83 (t, 1H, J=5,8Гц), 4,57 (sept, 1H, J=5,8Гц), 4,35 (t, 2H, J=5,8Гц), 3,75

(app qt, 2H, J=5,8Гц), 1,26 (d, 6H, J=5,8Гц). PX/МС: тривалість утримання: 20,90хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 423 (МН⁺).

7.3.1016 5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935256)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,84 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,83 (t, 1H, J=5,8Гц), 4,35 (t, 2H, J=5,8Гц), 3,75 (app qt, 2H, J=5,8Гц). PX/МС: тривалість утримання: 15,97хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 381 (МН⁺).

7.3.1017 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935258)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J=0,9Гц), 7,02 (dd, 1H, J=1,0 і 8,8Гц), 6,64 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,86 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,40 (t, 2H, J=5,8Гц), 4,15 (s, 4H), 3,78 (app qt, 2H, J=5,3 і 5,8Гц). PX/МС: тривалість утримання: 18,07хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 423 (МН⁺).

7.3.1018 5-фтор-N4-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935259)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-[1-(2-гідроксietил)індазолін-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,10 (app s, 2H), 6,92 (t, 1H, J=8,8Гц), 6,31 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,86 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,40 (t, 2H, J=5,8Гц), 3,79 (app qt, 2H, J=5,3 і 5,8Гц). PX/МС: тривалість утримання: 16,09хв.; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 381 (МН⁺).

7.3.1019 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935261)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-

хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинаміном та 3,4-етилendioксифеніліном з утворенням N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,85 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,47 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 7,27 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,07 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,64 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц), 4,14 (s, 4H). РХ/МС: тривалість утримання: 15,90хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺).

7.3.1020 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935262)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинаміном та 3-амінофенолом з утворенням 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,80 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,42 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,78хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺).

7.3.1021 N2-(3-хлор-4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазин-8-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935263)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-[4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазин-8-іл]-4-піримідинаміном та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолом з утворенням N2-(3-хлор-4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазин-8-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,98 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,07 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,98 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,36хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺).

7.3.1022 N2-(3-хлор-4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935264)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинаміном та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолом з утворенням N2-(3-хлор-4-гідроксі-3-метилфеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 1,98 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,78хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 385 (МН⁺).

7.3.1023 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R93S266)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинаміном та 4-ізопопроксіаніліном з утворенням 5-фтор-N4-

(індазолін-5-іл)-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-тримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,32 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,79 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,51 (sept, 1H, J=5,8Гц), 1,22 (d, 6H, J=5,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 17,65хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺).

7.3.1024 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935267)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинаміном та 3,4-етилendioксифеніланіліном з утворенням N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-2,4-тримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,20 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J=2,3Гц), 6,90 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,72 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,17 (s, 4H). РХ/МС: тривалість утримання: 15,16хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН⁺).

7.3.1025 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935268)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинаміном та 3-амінофенолом з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N4-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,64 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H, J=1,7 і 8,8Гц), 7,00 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,90 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,85 (d, 1H, J=1,7Гц), 6,53 (d, 1H, J=8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 12,80хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 337 (МН⁺).

7.3.1026 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N2-[3-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R935269)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинаміном та 3-(метоксикарбонілметиленоксі)аніліном з утворенням 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N2-[3-(метоксикарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,64 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,6Гц), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,13-7,6 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,60 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 15,36хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 409 (МН⁺).

7.3.1027 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935270)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинаміном та 6-аміноіндазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,60 (dd, 2H, J=1,7 і 8,9Гц), 7,51 (d, 1H,

J=8,9Гц), 7,21 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,45хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 361 (МН⁺).

7.3.1028 5-фтор-N4-[4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-іл]-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R935271)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-[4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-іл]-4-піримідинаміном та 3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)аніліном з утворенням 5-фтор-N4-[4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-іл]-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,03 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,90 (qt, 1H, J=4,6Гц), 7,69 (d, 1H, J=1,2Гц), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H, J=1,2 і 8,2Гц), 7,12 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J=1,7Гц), 6,97 (t, 1H, J=8,2H), 6,40 (dd, 1H, J=2,3 і 8,2Гц), 5,25 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J=4,6Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 15,45хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 462 (МН⁺).

7.3.1029 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935276)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(1H-пірол-1-іл)-4-піримідинаміном та 4-ізопропоксіаніліном з утворенням 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,69 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,30 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,82 (t, 2H, J=2,3Гц), 6,58 (d, 2H, J=9,3Гц), 6,11 (t, 2H, J=2,3Гц), 4,41 (sept, 1H, J=5,8Гц), 1,18 (d, 6H, J=5,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 21,21хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 328 (МН⁺).

7.3.1030 N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935277)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(1H-пірол-1-іл)-4-піримідинаміном та 3, 4-етилendioксіаніліном з утворенням N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,63 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=4,7Гц), 6,86 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,12 (t, 2H, J=2,3Гц), 4,15 (s, 4H). РХ/МС: тривалість утримання: 17,36хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 328 (МН⁺).

7.3.1031 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935278)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(1H-пірол-1-іл)-4-піримідинаміном та 3-амінофенолом з утворенням 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,68 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,84-6,75 (m, 4H), 6,22 (dd, 1H, J=1,2 і 8,2Гц), 6,08 (t, 2H, J=2,3Гц).

РХ/МС: тривалість утримання: 16,24хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 286 (МН⁺).

7.3.1032 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N4-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R935279)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N4-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,98 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,97 (s, 1H), 7,90 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,59 (dd, 1H, J=8,8Гц), 7,49 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,45 (dd, 1H, J=1,7 і 8,2Гц), 4,31 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 12,92хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 408 (МН⁺).

7.3.1033 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935280)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(1H-пірол-1-іл)-4-піримідинаміном та 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліном з утворенням 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,45 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=4,7Гц), 7,07 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,68 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,94 (s, 1H), 6,85 (t, 2H, J=2,3Гц), 6,47 (dd, 1H, J=2,3 і 8,2Гц), 6,12 (t, 2H, J=2,3Гц), 4,64 (s, 2H), 3,68 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 16,24хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 358 (МН⁺).

7.3.1034 5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935281)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням 5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1H-пірол-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,73 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,89 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,14 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,09 (s, 1H), 6,93 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,84 (t, 2H, J=2,3Гц), 6,40 (dd, 1H, J=2,3 і 8,2Гц), 6,09 (t, 2H, J=2,3Гц), 4,29 (s, 2H), 2,63 (s, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 16,16хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 357 (МН⁺).

7.3.1035 N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935286)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-

піримідинаміном та 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліном з утворенням N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,34 (t, 2H, J=6,4Гц), 4,19 (s, 4H), 3,93 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,82 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,04 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 24,70хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺).

7.3.1036 N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935287)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,32-7,20 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,20 (s, 4H), 3,27 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,27 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,84 (q, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 24,70хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺). РХ/МС: тривалість утримання: 22,09хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.1037 N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[1-[2(N-метиламінокарбоніл)етил]-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935288)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[1-[2(N-метиламінокарбоніл)етил]-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,52 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,33 (t, 2H, J=6,4Гц), 4,19 (s, 4H), 2,57 (t, 2H, J=6,4Гц), 2,48 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 23,10хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 464 (МН⁺).

7.3.1038 N4-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935289)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміном та 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліном з утворенням N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N4-(ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,74 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J=5,8Гц), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,51 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,16 (dd, 1H, J=1,2 i

8,8Гц), 6,85 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,55 (sept, 1H, J=6,4Гц), 4,31 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,93 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,80 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,22 (d, 6H, J=7,0Гц), 1,02 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 26,84хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺).

7.3.1039 5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-6-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935290)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N4-(ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-6-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H, J=3,5 i 8,8Гц), 7,52 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,27 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,86 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,55 (sept, 1H, J=7,0Гц), 4,49 (t, 1H, J=5,3Гц), 4,14 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,26 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,84 (q, 2H, J=6,4Гц), 1,24 (d, 6H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 24,13хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.1040 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-[2(N-метиламіно)карбоніл)етил]-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935291)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N4-(ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-[2(N-метиламіно)карбоніл)етил]-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,32 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,63 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,52 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,28 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,54 (sept, 1H, J=5,8Гц), 4,30 (t, 2H, J=6,4Гц), 2,55 (t, 2H, J=4,7Гц), 2,48 (d, 3H, J=4,7Гц), 1,24 (d, 6H, J=6H). РХ/МС: тривалість утримання: 23,68хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 464 (МН⁺).

7.3.1041 N4-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935292)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліном з утворенням N4-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,35 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=5,3Гц), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,20-7,06 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,33 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,94 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,82 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,03 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 22,73хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.1042 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935293)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,28 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,12 (d, 1H, J=1,7Гц), 7,08 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,49 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,15 (t, 2H, J=7,0Гц), 3,26 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,85 (q, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 24,70хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺). РХ/МС: тривалість утримання: 20,37хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 395 (МН⁺).

7.3.1043 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2-(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935294)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2-(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,52 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,30 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,11 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,07 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,47 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,32 (t, 2H, J=6,4Гц), 2,57 (t, 2H, J=6,4Гц), 2,48 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 20,18хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 422 (МН⁺).

7.3.1044 N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935295)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-4-піримідинаміном і 6-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. Після очищення сирого продукту одержали дві речовини.

6.1.1 N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935295):

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,21 (app d, 1H, J=1,7Гц), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83-7,80 (m 2H), 7,68 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,25 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,12 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,91 (qt, 2H, J=7,0Гц), 3,88 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,02 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання:

25,67хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 519 (МН⁺) і

6.1.2 N4-[1-(2-карбоксіетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935296)

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,54 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,23 (app d, 1H, J=1,7Гц), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83-7,80 (m 2H), 7,68 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,28 (d, 1H, J=8,2Гц), 4,13 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,88 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 23,28хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 491 (МН⁺).

7.3.1045 5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)бензофур-5-іл]-N2-[1-[2-(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935297)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням 5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)бензофур-5-іл]-N2-[1-[2-(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,00 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,70 (qt, 1H, J=4,7Гц), 8,24 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,12 (d, 1H, J=1,7Гц), 7,911 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,71 (d, 2H, J=1,7 і 8,8Гц), 7,57 (dd, 1H, J=3,5 і 8,8Гц), 7,35 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J=3,5 і 8,8Гц), 4,19 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,53 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,47 (d, 6H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 20,18хв.; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 503 (МН⁺).

7.3.1046 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(2-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935298)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-2-метиліндазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(2-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, J=4,1 і 8,8Гц), 7,42 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,31 (d, 1H, J=9,3Гц), 6,86 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,57 (sept, 1H, J=6,4Гц), 4,08 (s, 3H), 1,26 (d, 6H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 23,89хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 393 (МН⁺).

7.3.1047 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935299)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-2-метиліндазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,35 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,17 (dd, 1H, J=1,7 і 9,3Гц), 7,08 (d, 2H, J=5,3Гц), 7,03 (s, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 4,09 (s,

3Н). РХ/МС: тривалість утримання: 20,01хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 351 (МН⁺).

7.3.1048 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935300)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-2-метиліндазоліном з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,64 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=5,3Гц), 8,21 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,21 (s, 3H), 4,15 (s, 4H). РХ/МС: тривалість утримання: 21,77хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 393 (МН⁺).

7.3.1049 N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935301)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,79 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,55 (t, 2H, J=6,4Гц), 4,22 (s, 4H), 3,97 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,88 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,06 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 25,19хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺).

7.3.1050 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935302)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,14 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,18 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,78 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,59 (t, 1H, J=6,4Гц), 4,37 (t, 2H, J=6,4Гц), 4,22 (s, 4H), 3,34 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,84 (q, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 22,33хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.1051 N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935303)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-

5-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,50 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,28 (d, 1H, J=5,8Гц), 7,96 (s, 2H), 7,65 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,36 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,67-6,64 (m, 1H), 4,59 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,97 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,89 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,06 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 23,68хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.1052 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935304)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,56 (t, 1H, J=4,7Гц), 4,37 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,34 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,92 (q, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 24,70хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺). РХ/МС: тривалість утримання: 20,89хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 395 (МН⁺).

7.3.1053 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)етил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935305)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.NHCl з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)етил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,84 (s, 1H), 7,82 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,46 (t, 2H, J=8,2Гц), 7,25 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,11 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,10 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,53 (t, 1H, J=8,2Гц), 4,51 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,61 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,49 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 20,66хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 422 (МН⁺).

7.3.1054 N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935306)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,48 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=5,8Гц), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,49 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,36 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,86 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,59 (t, 2H, J=6,4Гц), 4,57 (sept, 1H, J=7,0Гц), 3,96 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,89

(t, 2H, J=6,4Гц), 1,23 (d, 6H, J=7,0Гц), 1,05 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 27,39хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 479 (МН⁺).

7.3.1055 5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-N4-(4-ізопропоксибензил)-2,4-піримідиндіамін (R935307)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N4-[4(2-гідрокси-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксибензил)-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-N4-(4-ізопропоксибензил)-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,46 (t, 2H), 6,87 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,60-4,52 (m, 2H), 4,37 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,34 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,84 (q, 2H, J=6,4Гц), 1,24 (d, 6H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 23,71хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 437 (МН⁺).

7.3.1056 5-фтор-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935308)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N4-[4(2-гідрокси-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміном та Н-діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-(2-гідроксиметилбензофур-5-іл)-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,99 (d, 1H, J=1,7Гц), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,62 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J=5,8Гц), 4,55 (d, 2H, J=5,8Гц), 4,45 (t, 1H, J=4,7Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,20 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,76 (q, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 20,86хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 449 (МН⁺).

7.3.1057 N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935309)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибензил]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-N2-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,82 (s, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,51 (t, 2H, J=7,0Гц), 4,22 (s, 4H), 2,62 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,49 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 18,67хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 464 (МН⁺).

7.3.1058 5-фтор-N4-(4-ізопропоксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935310)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибензил]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксибензил)-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксибензил)-N4-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,82 (qt, 1H, J=4,7Гц), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,45 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,87 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,57 (q, 2H, J=5,8Гц), 4,51 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,61 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,47 (d, 3H, J=4,7Гц), 1,26 (d, 6H, J=5,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 17,14хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 464 (МН⁺).

7.3.1059 N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935320)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-(3-гідроксibenзил)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміно-1-(2-метоксі-3-карбометоксibenзил)індазоліном з утворенням N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,45 (d, 1H, J=1,8Гц), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц), 7,20 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 6,75 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,68 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,48 (dd, 1H, J=1,7 і 8,2Гц), 5,39 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 29,92хв.; чистота: 80%; МС (маса/заряд): 557 (МН⁺).

7.3.1060 5-фтор-N4-(3-гідроксibenзил)-N2-[1-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935321)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-(3-гідроксibenзил)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксibenзил)-4-піримідинаміном та 6-аміно-1-(2-метоксі-3-карбометоксibenзил)індазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксibenзил)-N2-[1-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,45 (d, 1H, J=1,7Гц), 7,40 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц), 7,33-7,27 (, 2H), 7,13 (t, 1H, J=1,7Гц), 7,03 (t, 2H, J=8,2Гц), 6,67 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,45 (dd, 1H, J=1,7 і 8,2Гц), 5,37 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 28,80хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 515 (МН⁺).

7.3.1061 5-фтор-N4-(4-ізопропоксибензил)-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935322)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксибензил)-5-фтор-N2-(3-гідроксibenзил)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксибензил)-4-

піримідинаміном та 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,60 (s, 2H), 8,11 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,47-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,68 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,34 (s, 2H), 4,48 (sept, 1H, J=5,9Гц), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, J=5,9Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 30,57хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 696 (МН⁺).

7.3.1062 N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935323)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліном з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Гц), 7,42-7,20 (m, 6H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,60 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,33 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 32,11хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 696 (МН⁺).

7.3.1063 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935324)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 6-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,60 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,53 (d, 1H, J=1,2 і 8,8Гц), 7,47-7,23 (m, 6H), 7,11 (t, 1H, J=1,7Гц), 7,03 (t, 1H, J=8,2Гц), 6,62 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,48 (dd, 1H, J=1,7 і 8,2Гц), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 29,79хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 654 (МН⁺).

7.3.1064 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935336)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміно-2-(2-метоксі-3-карбометоксibenзил)індазоліном з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(2-метоксі-4-

карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,51 (d, 2H, J=7,7Гц), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J=7,7Гц), 6,92 (d, 1H, J=8,8Гц), 6,76 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,58 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,91хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 557 (МН⁺).

7.3.1065 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935337)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 6-аміно-2-(2-метоксі-3-карбометоксibenзил)індазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=5,8Гц), 8,08 (s, 1H), 7,52 (app t, 3H, J=7,6Гц), 7,42 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,23 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,08 (app s, 1H), 7,03 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,93 (d, 1H, J=7,6Гц), 6,43 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,51хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 515 (МН⁺).

7.3.1066 5-Фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[2-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935338)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміном та 6-аміно-2-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[2-(2-метоксі-4-карбометоксibenзил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=3,5Гц), 7,66 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,86 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,81 (d, 1H, J=8,8Гц), 5,56 (s, 2H), 4,46 (sept, 1H, J=5,9Гц), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, J=5,9Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,94хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 557 (МН⁺).

7.3.1067 N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935339)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліном з утворенням N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,57 (br s, 2H), 8,08 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,01 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=1,0Гц), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,74 (d, 1H, J=8,7Гц), 6,65 (d, 1H, J=8,7Гц), 5,58 (s,

2H), 4,15 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 11,33хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 696 (МН⁺).

7.3.1068 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935340)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-[2-метоксі-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-[2-метоксі-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (app s, 2H), 8,00 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,94 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 7H), 7,18 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,06 (app t, 3H, J=8,8Гц), 6,64 (d, 1H, J=8,2Гц), 6,55 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,16хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 654 (МН⁺).

7.3.1069 N4-(4-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935351)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,57 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,00 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,64хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 369 (МН⁺).

7.3.1070 N4-(4-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935352)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміноіндазоліном з утворенням N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,18 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,82 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,65 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,19 (d, 1H, J=8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,80хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 355 (МН⁺).

7.3.1071 N4-(4-Хлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935353)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N4-(4-хлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=5,3Гц), 7,96 (s,

1H), 7,88 (s, 1H), 7,33-7,66 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,61 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,97 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,91 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,05 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,85хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 455 (МН⁺).

7.3.1072 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксі-феніл)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935354)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3-хлор-трифторметоксі-феніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N4-(3-хлор-4-трифторметоксі-феніл)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,10 (t, 1H, J=2,3Гц), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,57 (d, 1H, J=9,4Гц), 7,47 (t, 2H, J=10,0Гц), 4,56 (t, 2H, J=6,9Гц), 3,97 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,88 (t, 2H, J=6,9Гц), 1,06 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 14,4хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 539 (МН⁺).

7.3.1073 N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935355)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,53 (d, 2H, J=8,2Гц), 7,47 (d, 1H, J=8,2Гц), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,30хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 404 (МН⁺).

7.3.1074 5-Фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935356)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням 5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,37 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,92 (s, 2H), 7,84 (d, 1H, J=9,4Гц), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,45 (d, 1H, J=9,4Гц), 7,38 (d, 1H, J=9,4Гц), 7,08 (d, 1H, J=8,8Гц), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,13хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 419 (МН⁺).

7.3.1075 N4-(3,4-Диформетилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935357)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-диформетилendioксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-диформетилendioксифеніл)-5-

фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,84 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,00 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55-7,32 (m, 4H), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 11,26хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 415 (MH^+).

7.3.1076 N4-(3,4-Дифторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935358)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,08 (app s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (app s, 3H), 7,37 (q, 1H, J=9,4Гц), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,42хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 371 (MH^+).

7.3.1077 N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935359)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,79 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,09 (t, 1H, J=2,8Гц), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,14хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 453 (MH^+).

7.3.1078 N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935360)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,88 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J=8,8 і 7,4Гц), 7,39 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,56 (t, 2H, J=7,0Гц), 3,97 (q, 4H, J=7,0Гц), 2,88 (t, 2H, J=7,0Гц), 1,06 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,22хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 505 (MH^+).

7.3.1079 5-Фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)індазолін-5-іл]-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935361)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілетиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та

$\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ з утворенням 5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбонілетил)індазолін-5-іл]-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,87 (s, 1H), 7,83 (qt, 1H, J=4,9Гц), 7,70 (s, 1H), 7,49 (dd, 2H, J=8,2 і 9,4Гц), 7,40 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,52 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,63 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,49 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,00хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 490 (MH^+).

7.3.1080 5-Фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935362)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідрокси-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном та діізобутиلالюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,55 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=2,9Гц), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,01 (d, 1H, J=7,6Гц), 4,56 (t, 1H, J=5,2Гц), 4,38 (t, 2H, J=7,0Гц), 3,35 (dd, 2H, J=5,2 і 7,0Гц), 1,84 (qt, 2H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,42хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 463 (MH^+).

7.3.1081 5-Фтор-N2-(індазолін-6-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935363)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміном та 6-аміноіндазоліном з утворенням 5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,72 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,06 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,42 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,27 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,00 (d, 1H, J=8,2Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 12,17хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 405 (MH^+).

7.3.1082 5-Фтор-N2-(індазолін-5-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935364)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-аміноіндазоліном з утворенням 5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J=8,2Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,44хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 405 (MH^+).

7.3.1083 N4-(4-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935365)

Аналогічно до методу, що був застосований для утворення N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,85 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, J=3,0 і 8,8Гц), 7,42 (dd, 2H, J=3,0 і 8,8Гц), 7,31 (d, 2H, J=8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,07хв.; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 355 (МН⁺).

7.3.1084 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935366)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,90 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,11 (t, 1H, J=3,0Гц), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,47 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,44 (d, 1H, J=8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,65хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺).

7.3.1085 5-Фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-N2-(3,4,5-триметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R935367)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-4-піримідинаміном та 3,4,5-триметоксіаніліном при мікрохвильовому нагріванні до 180°C. Після випарювання етанолу та додавання 2N HCl утворилися дрібні пластівці сухого залишку 5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-N2-(3,4,5-триметоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,01 (dd, 2H, J=5,3 і 1,2Гц), 7,39 (dd, 2H, J=3,1 і 8,8Гц), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,03 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,94 (d, 2H, J=3,1Гц), 5,57 (s, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,57 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,00хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 547 (МН⁺).

7.3.1086 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935368)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,17 (app d, 1H, J=8,8Гц), 8,04 (br s, 1H), 7,97 (dt, 1H, J=2,4 і 9,3Гц), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,47 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,27 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц). РХ/МС:

тривалість утримання: 13,08хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 439 (МН⁺).

7.3.1087 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935369)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,11 (t, 1H, J=2,4Гц), 8,02 (app s, 1H), 7,88-7,82 (m, 3H), 7,53 (d, 1H, J=9,3Гц), 7,47 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,52 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,48 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,48 (d, 3H, J=4,7Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,51хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 524 (МН⁺).

7.3.1088 N4-(3-Хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935370)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,53 (t, 2H, J=8,8Гц), 7,46 (t, 1H, J=8,8Гц), 4,56 (t, 1H, J=5,8Гц), 4,38 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,35 (dd, 2H, J=5,8 і 6,4Гц), 1,93 (q, 2H, J=6,4Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,33хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 497 (МН⁺).

7.3.1089 N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935371)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=4,2Гц), 8,06 (t, 1H, J=2,3Гц), 7,92 (s, 2H), 7,73 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,51-7,40 (m, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,83хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 390 (МН⁺).

7.3.1090 N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935372)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,82 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=4,3Гц), 8,15 (t, 1H, J=2,3Гц), 8,02 (s,

1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,52 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,26 (dd, 1H, J=1,7 і 8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,73хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 390 (МН⁺).

7.3.1091 N4-(3,4-Диформетилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935373)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-диформетилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-диформетилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,40 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=4,5Гц), 7,95 (s, 1H), 7,89 (app s, 2H), 7,49 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,37 (app d, 3H, J=8,2Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,56хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 401 (МН⁺).

7.3.1092 N4-(3,4-Диформетилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935374)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(3,4-диформетилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном та 6-аміноіндазоліном з утворенням N4-(3,4-диформетилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=4,5Гц), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,48 (dt, 1H, J=2,3 і 8,8Гц), 7,34 (d, 1H, J=8,2Гц), 7,21 (dd, 1H, J=2,3 і 8,8Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,29хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 401 (МН⁺).

7.3.1093 N4-(6-Хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935375)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-метиліндазоліном з утворенням N4-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,96 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,25 (dt, 1H, J=3,9 і 8,8Гц), 8,20 (d, 1H, J=4,1Гц), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,44 (d, 2H, J=8,8Гц), 4,00 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,95хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 370 (МН⁺).

7.3.1094 N4-(6-Хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935376)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=8,2Гц), 8,18 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (app s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,87хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 356 (МН⁺).

7.3.1095 N4-(6-Хлор-3-піридил)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935377)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-4-піримідинаміном та 5-аміно-1-(2-етоксикарбонілетил)індазоліном з утворенням N4-(6-хлор-3-піридил-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,37 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J=4,8Гц), 8,20 (dt, 1H, J=2,8 і 8,8Гц), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,45 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,41 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,59 (t, 2H, J=6,0Гц), 3,97 (qt, 2H, J=7,0Гц), 2,90 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,06 (t, 3H, J=7,0Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,87хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 456 (МН⁺).

7.3.1096 N4-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935378)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(6-хлор-3-піридил)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та Me₂NH.HCl з утворенням N4-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,67 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,27 (dt, 1H, J=3,0 і 8,8Гц), 8,17 (d, 1H, J=3,5Гц), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (q, 1H, J=5,3Гц), 7,53 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,45 (d, 1H, J=8,8Гц), 4,53 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,63 (t, 2H, J=7,0Гц), 2,49 (d, 3H, J=5,3Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 7,62хв.; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 441 (МН⁺).

7.3.1097 N4-(6-Хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935379)

Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідрокси-1,1-диметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(6-хлор-3-піридил)-N2-[1-(2-етоксикарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та N-діізобутилалюмінійгідрідом з утворенням N4-(6-хлор-3-піридил)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): РХ/МС: тривалість утримання: 8,02хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 414 (МН⁺).

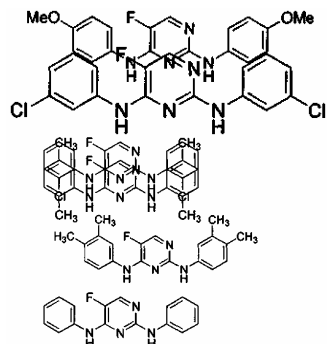
7.3.1098 N4-(2,6-Диметоксі-3-піридил)-5-фтор-N2-[1-метиліндазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935380)

Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між 2-хлор-N-(2,6-диметоксі-3-піридил)-6-5-фтор-4-піримідинаміном та 1-метил-5-аміноіндазоліном з утворенням N4-(2,6-диметоксі-3-піридил)-5-фтор-N2-[1-метиліндазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=4,1Гц), 7,96 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, J=4,1 і 8,8Гц), 7,65 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,34 (d,

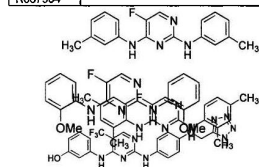
¹H, J=8,2Гц), 6,46 (d, 1H, J=8,2Гц), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,57хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 396 (МН⁺).

7.3.1099 Додатковий 2,4-піримидиндіамін

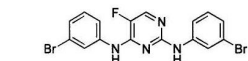
Сполуки R008951, R008952, R008953, R008955, R008956, R008958, R070153 та R070790 (структура наведена нижче) були придбані у компанії Contact Services. Додаткові сполуки, структура яких наведена нижче, були синтезовані за допомогою методів, що є аналогічними до методів, описаних у попередніх прикладах.



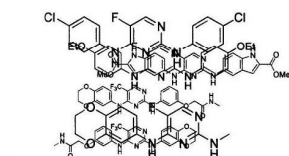
R008951		R088814	
R067962		R926017	
R926209			
R008952		R088815	
R067963			
R008953		R091890	
R067964			



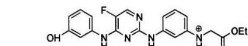
R008955		R092788	
R081186			



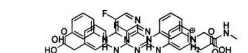
R008956		R920846	
R070791			



R008958			
---------	--	--	--



R070153			
---------	--	--	--



R070790		R926593	
R926036			
R926736		R950189	
		R950216	
R935117		R950218	

7.3.1100 Синтез проміжних сполук 2,4-піримидиндіамінів та 2,4,6-піримидинтриамінів за схемами VIII і IX

Деякі проміжні сполуки та сполуки 2,4-піримидиндіаміну були синтезовані за схемами VIII і IX. Схема VIII представлена прикладом реакції 2,4,6-трихлорпіримідину з 3-гідроксіаніліном з утворенням суміші трьох сполук, що були розділені та очищені за допомогою хроматографії. Схема IX представлена прикладом реакції 2,4,5,6-

тетрахлоридпіримідину з 3,4-етилendioксаніліном з утворенням суміші трьох сполук, що були розділені та очищені за допомогою хроматографії.

7.3.1101 Реакція між 2,4,6-трихлорпіримідином та 3-гідроксіаніліном

4,6-Дихлор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2-піримидинамін (R926407)

N2,N4-Біс(3-гідроксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримидиндіамін (R926408)

N2,N4,N6-Трис(3-гідроксіфеніл)-2,4,6-піримидинтриамін (R926409)

Суміш 2,4,6-трихлораніліну (0,183г, 1ммоль) та 3-гідроксіаніліну (0,327г, 3ммоль) в 5мл MeOH нагрівали до 100°C у герметичній трубці протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкисляли 2N HCl та екстрагували за допомогою етилацетату (3x50мл). Після видалення розчинника залишок було очищено за допомогою хроматографії (а також за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії - ТШХ) з утворенням трьох сполук, переважно моно-SNAr, 4,6-дихлор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2-піримидинаміну (R926407), ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,16 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,78 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, J=1,2 і 8,1Гц), 6,58 (s, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,08хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 256 (М⁺); сполуки біс-SNAr, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримидиндіаміну (R926408), ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,21 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 5H), 6,50 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,16 (s, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,14хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 329 (М⁺); та сполуки трис-SNAr, N2,N4,N6-трис(3-гідроксіфеніл)-2,4,6-піримидинтриаміну (R926409), ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,29 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,88 (dd, 2H, J=1,2 і 8,1Гц), 6,46 (dd, 1H, J=1,5 і 8,1Гц), 6,41 (dt, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,49хв.; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 402 (МН⁺).

7.3.1102

N2,N4-Біс(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримидиндіамін (R926411)

Аналогічно до методу, що був застосований для реакції 2,4,6-трихлорпіримідину і 3-гідроксіаніліну, в результаті реакції між 2,4,6-трихлорпіримідином та метил 4-амінофеноксіацетатом одержано N2,N4-біс(4-метоксикарбонілметиленоксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримидиндіамін. ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,65 (bs, 1H), 7,40 (bd, 4H), 6,82 (bd, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,62 (bs, 4H), 3,78 (bs, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 29,87хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 473 (МН⁺).

7.3.1103 Реакція 2,4,6-трихлорпіримідину з 3,4-етилendioксаніліном

4,6-Дихлор-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-2-піримидинамін (R926515)

N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-6-хлор-2,4-піримидиндіамін (R926245)

N2,N4,N6-Трис(3,4-етилendioксифеніл)-2,4,6-піримидинтриамін (R926516)

Суміш 2,4,6-трихлораніліну (1ммоль) та 3,4-етилendioксаніліні (3ммоль) в 5мл MeOH нагрівали до температури 100°C у герметичній трубці протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкисляли 2N HCl та екстрагували за допомогою етилацетату (3x50мл).

Після видалення розчинника залишок було очищено за допомогою хроматографії (а також за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії - ТШХ) з утворенням трьох сполук, переважно сполуки моно-SNAr, 4,6-дихлор-N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-2-піримідинаміну (R926515). ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7,05 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,45 (bs, 1H), 4,20 (bs, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 29,75хв.; чистота: 96%; MC (маса/заряд): 298 (M^+); сполуки Біс-SNAr, N2,N4-біс(3,4-етилendioксіфеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіаміну (R926245): ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 7,23 (d, 1H, J=3Гц), 6,90-6,70 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,26 (bs, 4H), 4,23 (m, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 31,34хв.; чистота: 95%; MC (маса/заряд): 413 (MH^+) та сполуки трис-SNAr, N2,N4,N6-трис(3,4-етилendioксіфеніл)-2,4,6-піримідинтріаміну (R926516) ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 7,16 (d, 1H, J=3Гц), 7,05 (bd, 1H), 6,99-6,90 (m, 3H), 6,80-6,70 (m, 4H), 6,03 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,20 (s, 8H); PX/MC: тривалість утримання: 27,72хв.; чистота: 61%; MC (маса/заряд): 528 (M^+).

7.3.1104 Реакція між 2,4,6-трихлорпіримідином та етил-4-амінофеноксіацетатом

4,6-Дихлор-N2-(4-етоксікарбонілметил)-4,6-дихлор-2-піримідинамін (R926549)

2,6-Дихлор-N4-(етоксікарбонілметил)-4-піримідинамін (R926550)

Суміш 2,4,6-трихлораніліну (1ммоль) та етил 2-аміноацетату (3ммоль) в 5мл MeOH нагрівали до температури 100°C у герметичній трубці протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, підкисляли 2N HCl та екстрагували за допомогою етилацетату (3x50мл). Після видалення розчинника залишок було очищено за допомогою хроматографії (а також за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії - ТШХ) з утворенням трьох сполук, переважно сполуки моно-SNAr, 4,6-дихлор-N4-(4-етоксікарбонілметил)-4,6-дихлор-2-піримідинаміну (R926549). ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 6,67 (s, 1H), 5,85 (bs, 1H), 4,23 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,19 (s, 2H), 1,29 (t, 3H, J=7,2Гц); PX/MC: тривалість утримання: 26,18хв.; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 250 (MH^+); та сполуки моно-SNAr, 2,6-дихлор-N4-(етоксікарбонілметил)-4-піримідинаміну (R926550): ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 6,37 (bs, 1H), 4,28 (q, 2H, J=6,9Гц), 4,19 (bs, 2H), 1,31 (t, 3H, J=7,2Гц).

7.3.1105 6-Хлор-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(метоксікарбонілметил)-2,4-піримідиндіамін (R926555)

Аналогічно до методу, що був застосований для реакції 4-[N-етилловий ефір (L)-фенілаланіну]-N2-(3-гідроксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-піримідинаміну, в результаті реакції між етил 4-амінофеноксіацетатом і метил 2-аміноацетатом утворився 6-хлор-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(метоксікарбонілметил)-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,40 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,86 (d, 2H, J=9,3Гц), 5,97 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26 (q, 2H, J=7,2Гц), 4,14 (q, 2H, J=6,9Гц), 4,05 (s, 2H), 1,25 (m, 6H); PX/MC: тривалість утримання: 26,21хв.; чистота: 93%; MC (маса/заряд): 409 (MH^+).

7.3.1106 Реакція 3,4-етилendioксіаніліну з 2,4,5,6-тетрахлорпіримідином.

N4-(3,4-Етилендіоксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинамін (R926466)

N2,N4-Біс(3,4-етилendioксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіамін (R926467) і

N4,N6-Біс(3,4-етилendioксіфеніл)-2,5-дихлор-4,6-піримідиндіамін (R926468)

Суміш 3,4-етилendioксіаніліну (0,775г, 5ммоль) і 2,4,5,6-тетрахлорпіримідину (0,434г, 2ммоль) у присутності N,N-діізопропілетиламіну (1,043мл, 6ммоль) в EtOAc (10мл) нагрівали до 80°C протягом трьох днів. Реакційну суміш розбавляли водою (50мл), підкисляли (2N HCl) і екстрагували EtOAc (3x50мл). Одержаний після видалення розчинника осад піддали хроматографії із застосуванням 5-30% EtOAc/гексанів для одержання трьох сполук, а саме: N4-(3,4-етилendioксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинаміну (R926466): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,18 (d, 1H, J=2,7Гц), 6,92 (dd, 1H, J=2,1 і 8,7Гц), 6,87 (d, 1H, J=9Гц); PX/MC: тривалість утримання: 33,53хв.; чистота: 100%; MC (маса/заряд): 292 (MH^+); N2,N4-біс(3,4-етилendioксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-

піримідиндіаміну (R926467): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,11 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,06 (d, 1H, J=2,1Гц), 7,04 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J=8,1Гц), 6,76 (bd, 2H, J=8,7Гц), 4,27 (bs, 4H), 4,24 (bs, 1H); PX/MC: тривалість утримання: 26,54хв.; чистота: 87%; MC(маса/заряд): 364 (MH^+); та N4,N6-біс(3,4-етилendioксіфеніл)-2,5-дихлор-4,6-піримідиндіаміну (R926468): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,07 (t, 1H, J=2,4Гц), 6,99 (s, 2H), 6,83 (dd, 2H, J=2,4 та 8,7Гц), 6,75 (dd, 2H, J=1,8 та 9Гц), 4,19 (bs, 4H); PX/MC: тривалість утримання: 34,70хв.; чистота: 99%; MC(маса/заряд): 365 (MH^+).

7.3.1107 Реакція між 2,4,5,6-тетрахлорпіримідином і етил-4-амінофеноксіацетатом

N4-(4-Етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинамін (R926568)

N2,N4-Біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіамін (R926569)

N2,N5-Біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5-піримідиндіамін (R926570)

Методом, аналогічним реакції між 2,4,6-трихлорпіримідином і 3,4-етилendioксіаніліном, реакція 2,4,5,6-тетрахлорпіримідину з етил 4-амінофеноксіацетатом утворювала суміш моно-SNAr сполуки, N4-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинаміну (R926568): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,46 (dd, 2H, J=2,4 і 6,9Гц), 7,3 (s, 1H), 6,95 (dd, 2H, J=2,4 і 6,9Гц), 4,63 (s, 2H), 4,28 (q, 2H, J=7,2Гц), 1,30 (t, 3H, J=7,2Гц); PX/MC: тривалість утримання: 30,62хв.; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 378 (MH^+); біс-SNAr сполуки, N2,N4-біс((4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіаміну (R926569): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (d, 2H, J=9Гц), 7,35 (d, 2H, J=8,7Гц), 6,90 (d, 2H, J=9Гц), 6,83 (d, 2H, J=8,7Гц), 4,67 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (2q, 4H, J=4,8Гц), 1,31 (2t, 6H, J=6,3Гц); PX/MC: тривалість утримання: 33,09хв.; чистота: 85%; MC (маса/заряд): 537 (MH^+) і біс-SNAr сполуки, N2,N5-біс((4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5-

піримідиндіаміну (R926570): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,45 (d, 4H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,92 (d, 4H, $J=9\text{Гц}$), 6,85 (s, 1H), 4,61 (s, 4H), 4,26 (q, 4H, $J=6,9\text{Гц}$), 1,30 (t, 6H, $J=7,2\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 31,66хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 535 (MH^+).

7.3.1108 Реакція між 2,4,5,6-тетрахлорпіримідинном та трет-бутил-4-амінофеноксіацетатом, N4-(4-трет-бутоксіоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинамін (R926575), N2,N4-біс(4-трет-бутоксіоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіамін (R926576) і N4,N6-біс(4-трет-бутоксіоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5-дихлор-4,6-піримідиндіамін (R926577)

Методом, аналогічним реакції між 2,4,6-трихлорпіримідинном і 3,4-етилендіоксіаніліном, реакція 2,4,5,6-тетрахлорпіримідину з трет-бутил-4-амінофеноксіацетатом утворювала суміш моно-SNAr сполуки, N4-(4-трет-бутоксіоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинаміну (R926575): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,45 (dd, 2H, $J=2,4$ і $7,2\text{Гц}$), 6,93 (dd, 2H, $J=2,4$ і $7,2\text{Гц}$), 4,52 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,56хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 402 (MH^+); біс-SNAr сполуки, N2,N4-біс(4-трет-бутоксіоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіаміну (R926576): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (d, 2H, $J=9\text{Гц}$), 7,35 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, 2H, $J=9,3\text{Гц}$), 6,82 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,53 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,49 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 36,04хв.; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 591 (MH^+) і біс-SNAr сполуки, N4,N6-біс(4-трет-бутоксіоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,5-дихлор-4,6-піримідиндіаміну (R926577): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,43 (d, 4H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,90 (dd, 4H, $J=9,3\text{Гц}$), 4,50 (s, 2H), 1,49 (s, 18H); РХ/МС: тривалість утримання: 35,31хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 591 (MH^+).

7.3.1109 Реакція 2,4,5,6-тетрахлорпіримідину з 3-гідроксіаніліном, N4-(3-Гідроксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинамін (R926590), N2,N4-Біс(3-гідроксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіамін (R926591) і N4,N6-Біс(3-гідроксіфеніл)-2,5-дихлор-4,6-піримідиндіамін (R926592)

Методом, аналогічним реакції між 2,4,6-трихлорпіримідинном і 3,4-етилендіоксіаніліном, реакція 2,4,5,6-тетрахлорпіримідину з трет-бутил-4-амінофеноксіацетатом утворювала суміш моно-SNAr сполуки, N4-(3-гідроксіфеніл)-2,5,6-трихлор-4-піримідинаміну (R926590): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (bs, 1H), 7,32 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, $J=1,2$ і $8,1\text{Гц}$), 6,68 (dd, 1H, $J=1,8$ і $8,1\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 26,09хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 292 (MH^+); біс-SNAr сполуки, N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіаміну (R926591): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,45 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,18 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,07 (t, 1H, $J=6,6\text{Гц}$), 6,98 (t, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,75 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H, $J=2,4$ і $8,1\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 26,54хв.; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 364 (MH^+); і біс-SNAr сполуки, N4,N6-біс(3-гідроксіфеніл)-2,5-дихлор-4,6-піримідиндіаміну (R926592): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,34 (t, 2H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,21 (t, 2H, $J=7,5\text{Гц}$), 6,98 (m, 4H), 6,60 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання:

25,38хв.; чистота: 73%; МС (маса/заряд): 364 (MH^+).

7.3.1110 N2,N4-Біс(3-гідроксіфеніл)-5-хлор-6-тіометил-2,4-піримідиндіамін (R926595)

Реакцію N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіаміну (18мг, 0,05ммоль) з тіометоксидом натрію (10мг, 0,15ммоль) в абсолютному EtOH (1мл) нагрівали до 80°C протягом 3 днів, розбавляли водою, екстрагували EtOAc (3x10мл), а потім випаровували розчинник для одержання N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-хлор-6-тіометил-2,4-піримідиндіаміну (R926595). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,40-7,2 (m, 2H), 7,20-6,80 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,45-6,30 (m, 2H), 2,4 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,78хв.; чистота: 80%; МС (маса/заряд): 376 (MH^+).

7.3.1111 N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-хлор-6-тіометил-2,4-піримідиндіамін (R926475)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-хлор-6-тіометил-2,4-піримідиндіаміну (R926595), реакція N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5,6-дихлор-2,4-піримідиндіаміну утворювала N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-хлор-6-тіометил-2,4-піримідиндіамін. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,10 (bd, 2H), 7,00-6,00 (m, 4H), 4,23 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 2,60 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 36,14хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 459 (MH^+).

7.3.1112 6-Хлор N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинамін (R926530)

У результаті реакції 4,6-дихлорпіримідину з надлишковим 3-гідроксіаніліном в MeOH при температурі 80°C протягом 24год. з наступним розведенням водою і підкислюванням утворився проміжний продукт. Його очищали за допомогою колонної хроматографії на силікагелі для одержання 6-хлор N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміна. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,36 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 7,15 (t, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,93 (dd, 1,2 і 8,1Гц), 6,74 (d, 1H, $J=1,2\text{Гц}$), 6,55 (dd, 1,8 і 8,1Гц); РХ/МС (маса/заряд): тривалість утримання: 19,75хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 222 (MH^+).

7.3.1113 N2,N4-Біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіамін (R925784)

Суміш N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (20мг, 0,044ммоль) і фенілборної кислоти (6,9мг, 0,057ммоль) в ДМЕ (1мл) підготували в герметично закритій трубці і продули азотом, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (0,002ммоль), запаяли трубку з реакційною сумішшю і нагрівали до 80°C протягом близько половини доби. Після охолодження реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали 1N NaOH і росолом, висушували (MgSO_4) і випаровували. Залишок очищали препаративною ТШХ (40% EtOAc/гексани) для одержання N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміна. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,77 (s, 1H), 7,52-7,36 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,05 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,93 (dd, 1H, $J=2,4$ і $8,7\text{Гц}$), 6,87 (dd, 1H, $J=2,4$ і $8,7\text{Гц}$), 6,73 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,69 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,23-4,20 (m, 8H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,38хв.; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 455 (MH^+).

7.3.1114 N2,N4-Біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-(2-фураніл)-2,4-піримідиндіамін (R925785)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном та фуран-2-борною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(2-фураніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J=1,8\text{Гц}$), 7,12 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,08 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,93 (td, 2H, $J=2,4$ і $8,7\text{Гц}$), 6,78 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,68 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,58 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,54 (dd, 1H, $J=1,8$ та $3,6$), 4,24 (s, 4H), 4,20 (bs, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 15,03хв.; чистота: 88%; МС (маса/заряд): 445 (MH^+).

7.3.1115 N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925786)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном і 4-хлорфенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(4-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,99 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,23 (bs, 1H), 7,10 (dd, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 7,06 (t, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,63 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 16,12хв.; чистота: 86%; МС (маса/заряд): 490 (MH^+).

7.3.1116 N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(3-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925787)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном і 3-хлорфенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(3-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,77 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,01 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,92 (dd, 1H, $J=2,4$ і $9,0\text{Гц}$), 6,86 (dd, 1H, $J=2,4$ і $8,7\text{Гц}$), 6,74 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,67 (d, 1H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,21 (s, 4H), 4,19 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,18хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 490 (MH^+).

7.3.1117 N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(4-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925813)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном і (4-метоксикарбонілфеніл) борною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(4-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 26,35хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 514 (MH^+).

7.3.1118 N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925816)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном і 4-гідроксифенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР

(DMCO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,22 (d, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,97 (dt, 1H, $J=2,4$ та $8,7\text{Гц}$), 6,83 (d, 2H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,72 (d, 1H, $J=8,1\text{Гц}$), 6,62 (d, 1H, $J=9,0\text{Гц}$), 4,19 (s, 4H), 4,17 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,51хв.; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 471 (MH^+).

7.3.1119 N2,N4-Біс(3-гідроксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіамін (R925783)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном і фенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,85 (bs, 1H), 7,54-7,38 (m, 5H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,97 (dt, 1H, $J=1,8$ і $8,1\text{Гц}$), 6,54 (ddd, 1H, $J=1,9,2,4$ і $7,2\text{Гц}$), 6,44 (dt, 1H, $J=1,8$ і $6,0\text{Гц}$); РХ/МС: тривалість утримання: 20,66хв.; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 371 (MH^+).

7.3.1120 N2,N4-Біс(3-гідроксифеніл)-5-(3,4-метилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925788)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіаміном і 3,4-метилendioксифенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-(3,4-метилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,82 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,97 (dt, 1H, $J=1,2$ і $8,7\text{Гц}$), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,52 (ddd, 1H, $J=1,2$, 2,4, і $6,9\text{Гц}$), 6,42 (dt, 1H, $J=2,1$ і $7,5\text{Гц}$), 6,01 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,11хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 415 (MH^+).

7.3.1121 N2,N4-Біс(3,4-етилendioксифеніл)-6-феніл-2,4-піримідиндіамін (R925811)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіаміном і фенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-6-феніл-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,97-7,92 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, $J=2,7\text{Гц}$), 7,19 (d, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,75 (t, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,50 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 8H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,68хв.; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 455 (MH^+).

7.3.1122 N2,N4-Біс(3-гідроксифеніл)-6-феніл-2,4-піримідиндіамін (R925812)

Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3,4-етилendioксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіаміном та фенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-6-феніл-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,13хв.; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 371 (MH^+).

7.3.1123 N2-(3-Амінокарбонілметилendioксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926747)

В результаті гідролізу N2-(3-ціанометилendioксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну

утворився N2-(3-амінокарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання: 16,76хв.; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 412 (МН⁺).

7.3.1124 N2,N4-біс(3-натрійфеноксі)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926461)

В результаті реакції N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з двома еквівалентами метоксиду натрію в метанолі утворювалася шукана сполука, N2,N4-біс(3-натрійфеноксі)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін.

¹H ЯМР (D₂O): δ 7,65 (bd, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J=1,2 і 6,3Гц), 6,31 (bd, 1H, J=8,1Гц), 6,23 (bd, 1H, J=8,7Гц); ¹⁹F ЯМР (D₂O): -47016; РХ/МС: тривалість утримання: 15,68хв.; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 313 (МН⁺).

7.3.1125 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945169)

В результаті реакції N2-(4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну і HCl в етанолі, а потім 1,3-діамінопропану в метанолі при 100°C, утворився 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідил)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,05 (p, J=5,7Гц, 2H), 3,49 (t, J=5,7Гц, 4H), 4,84 (s, 2H), 6,56 (ddd, J=2,1, 3,6 і 5,4Гц, 1H), 6,93 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,55 (d, J=9,0Гц, 2H), 7,87 (d, J=3,9Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282МГц, CD₃OD): δ -168,66; РХ/МС: тривалість утримання: 12,77хв.; чистота: 97,61%; МС (маса/заряд): 409,08 (МН⁺).

7.3.1126 5-Фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-[(4,4-диметил-3-оксазолін-2-іл)метиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926702)

В результаті реакції між N2-[4-(ціанометиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміном і 2-аміно-2-метилпропанолом утворився 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-[(4,4-диметил-3-оксазолін-2-іл)метиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,87 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,37 (t, 1H, J=2,4Гц), 7,34 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,14 (t, 1H, J=8,1Гц), 6,94 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H, J=9,0Гц), 6,78 (dd, 1H, J=2,4 та 8,4Гц), 6,74 (d, 1H, J=3,0Гц), 6,62 (ddd, 1H, J=1,2, 2,4 та 8,4Гц), 4,67 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,25 (s, 6H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -47399; РХ/МС: тривалість утримання: 13,82хв.; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 425 (M+2H).

7.3.1127 N4-(3-карбоксі-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950290)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-карбоксі-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну в MeOH у трубці високого тиску при температурі 110°C протягом 24 годин, або в EtOH з мікрохвильовим нагріванням до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала N4-(3-гідроксікарбоніл-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 97,8%; МС (маса/заряд): 443,20 (МН⁺).

7.3.1128 N4-(3-карбоксі-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-карбоксіметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950291)

В результаті реакції між N4-(3-карбоксі-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміном (0,1г) LiOH (10 еквівалентів) у MeOH:вода (1:1, об/об) протягом однієї години при кімнатній температурі з наступною обробкою водним розчином HCl утворився сухий залишок. Одержаний залишок відфільтрували, промивали водою і висушували для одержання N4-(3-карбоксі-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-карбоксіметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 91,5%; МС (маса/заряд): 415,16 (МН⁺).

7.3.1129 N4-(3-Метоксікарбоніл-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950293)

Розчин N4-(3-карбоксі-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну в сухому MeOH обробляли 4М розчином HCl в діоксані. Суміш перемішували протягом однієї години при 22°C, потім випаровували досуха і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання сухого білого залишку N4-(3-метоксікарбоніл-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMCO): δ 10,30 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=5,3Гц), 7,96 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,71 (dd, J=2,4, 9,0Гц, 1H), 6,95-7,11 (m, 4H), 6,51 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,14 (j, J=7,2Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 96,8%; МС (маса/заряд): 457,25 (МН⁺).

7.3.1130 N4-(4-Метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950294)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (маса/заряд): 469,26 (МН⁺).

7.3.1131 N4-(4-Метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950295)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну в MeOH у трубці високого тиску при температурі 110°C протягом 24 годин з наступною водною обробкою утворювала N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 87,6%; МС (маса/заряд): 455,26 (МН⁺).

7.3.1132 N4-(4-Етоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)

карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950296)

Розчин N4-(4-етоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну в EtOH обробляли гідрохлоридом метиламіну. Суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 100°C, випаровували досуха і очищали флеш-хроматографією на силікагелі для утворення білого сухого залишку N4-(4-етоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 87,4%; MC (маса/заряд): 468,29 (MH⁺).

7.3.1133 N4-(4-карбоксietиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950344)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(4-карбоксietиленоксіфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в MeOH у трубці високого тиску при температурі 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала N4-(4-карбоксietиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. PX/MC: чистота: 97,8%; MC (маса/заряд): 456,32 (MH⁺).

7.3.1134 N4-(2,3-Дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950345)

Розчин N4-(4-метоксікарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну в ТФМСК (трифторметансульфо кислота) нагрівали до 100°C протягом 2 годин. Водна обробка з наступною за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі утворювала білий сухий залишок N4-(2,3-дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 92,2%; MC (маса/заряд): 435,95 (MH⁺).

7.3.1135 N4-(4-метоксікарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950346)

Розчин N4-(4-карбоксietиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну в сухому MeOH обробляли 4M розчину HCl в діоксані. Суміш перемішували протягом години при 22°C, випаровували досуха і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання білого сухого залишку N4-(4-метоксікарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 85,2%; MC (маса/заряд): 468,01 (MH⁺).

7.3.1136 N4-(4-Гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950347)

В результаті реакції N4-(4-метоксікарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну і LiOH (10 еквівалентів) в MeOH:вода (1:1, об/об) протягом 1 години при кімнатній температурі з наступною обробкою водним розчином HCl утворився блідо-жовтий залишок. Одержаний осад відфільтрували, промивали водою і висушували для одержання N4-(4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 94,7%; MC (маса/заряд): 382,03 (MH⁺).

7.3.1137 N4-(2,3-Дигідро-4-оксім-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950348)

Суміш N4-(2,3-дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) в піридині при температурі 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(2,3-дигідро-4-оксім-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 89,5%; MC (маса/заряд): 451,00 (MH⁺).

7.3.1138 N4-(4-Гідроксі-3,4-дигідро-2H-1-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950349)

Розчин N4-(2,3-дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну в сухому MeOH обробляли ціанборгідром натрію. Суміш перемішували протягом години при 22°C, випаровували досуха і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання білого сухого залишку N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,28-7,93 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J=7,2Гц), 6,71 (d, 1H, J=7,2Гц), 6,44 (dd, 1H, J=2,6, 7,2Гц), 5,31 (d, 1H, J=5,1Гц), 4,14-4,59 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J=4,8Гц), 1,82-2,03 (m, 2H); PX/MC: чистота: 93,3%; MC (маса/заряд): 440,15 (MH⁺).

7.3.1139 N4-(2,3-Дигідро-4-О-метилоксім-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950356)

Суміш N4-(2,3-дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну і метоксіаміну (20 еквівалентів) в піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(2,3-дигідро-4-оксім-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 85,5%; MC (маса/заряд): 465,10 (MH⁺).

7.3.1140 N4-(4-Аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950368)

Суміш N4-(4-азідо-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну і Pd/C (10%) в MeOH гідрогенізували при температурі 22°C протягом 6 годин (40 фунтів на кв. дюйм). Суміш відфільтрували і випаровували досуха для одержання білого сухого залишку N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,73 (bs, 3H), 8,00-8,10 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J=7,2Гц), 7,11 (t, 1H, J=7,2Гц), 6,82 (d, 1H, J=7,0Гц), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,09-2,29 (m, 2H); PX/MC: чистота: 97,6%; MC (маса/заряд): 438,98 (МН⁺).

7.3.1141 N4-(3-Метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950371)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в MeOH в трубці високого тиску, при 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,15 (s, 1H), 7,91-8,07 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J=7,0Гц), 7,49 (t, 1H, J=7,2Гц), 7,08-7,21 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,30 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J=4,8Гц), 2,48 (s, 3H); PX/MC: чистота: 93,8%; MC (маса/заряд): 410,50 (МН⁺).

7.3.1142 N4-(3-Фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950372)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в MeOH в трубці високого тиску, при 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 86,0%; MC (маса/заряд): 472,50 (МН⁺).

7.3.1143 N4-(3-метилкарбонілоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950373)

Суміш N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) в піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-метилкарбонілоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (s,

1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s, 2H), 2,63 (d, J=7,0Гц, 3H), 2,47 (s, 3H); PX/MC: чистота: 92,4%; MC (маса/заряд): 425,28 (МН⁺).

7.3.1144 N4-(3-Фенілкарбонілоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950374)

Суміш N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) в піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-фенілкарбонілоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,63 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,44-8,43 (m, 14H), 4,42 (s, 2H), 2,63 (d, J=7,0Гц, 3H); PX/MC: чистота: 92,4%; MC (маса/заряд): 487,31 (МН⁺).

7.3.1145 N2,N4-Біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950376)

Суміш 2,4-дихлор-5-фторпіридину і трьох еквівалентів 3-ацетофенону в MeOH у трубці високого тиску, при 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 93,1%; MC (маса/заряд): 365,19 (МН⁺).

7.3.1146 N2,N4-Біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950377)

Суміш 2,4-дихлор-5-фторпіридину і трьох еквівалентів 3-бензофенону в MeOH в трубці високого тиску, при 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N2,N4-біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 95,7%; MC (маса/заряд): 489,29 (МН⁺).

7.3.1147 N2,N4-Біс(2,3-Дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950378)

Розчин N2,N4-біс(4-метоксікарбонілетиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну в ТФМСК нагрівали до 100°C протягом 2 годин. Водна обробка з наступною за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі дала можливість одержати білий сухий залишок N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,72-7,99 (m, 3H), 6,97 (d, J=7,2Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,2Гц, 1H), 4,42-4,52 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 4H); PX/MC: чистота: 94,3%; MC (маса/заряд): 484,50 (МН⁺).

7.3.1148 N2,N4-Біс(3-метилкарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950379)

Суміш N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) в піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N2,N4-біс(3-метилкарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 6,54-8,23 (m, 9H), 4,32 (s,

2H), 2,63 (d, J=7,0Гц, 3H), 2,47 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (маса/заряд): 393,06 (М-Н⁺).

7.3.1149 N2,N4-Біс(3-фенілкарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950380)

Суміш N2,N4-біс(3-фенілкарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N2,N4-біс(3-фенілкарбонілоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (маса/заряд): 486,05 (М-Н⁺).

7.3.1150 N2,N4-Біс(2,3-дигідро-4-оксім-бензипіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950381)

Суміш N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-бензипіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) у піридині при 22°C протягом 16 годин з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-оксім-бензипіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 98,1%; МС (маса/заряд): 449,03 (М-Н⁺).

7.3.1151 N4-(4-Ацетилокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950382)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в піридині обробляли оцтовим ангідридом при температурі 22°C протягом 16 годин. Після водної обробки утворився білий сухий залишок N4-(4-ацетилокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 10,43 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,10-7,83 (m, 7H), 6,83 (d, 1H, J=7,4Гц), 6,52 (d, 1H, J=7,2Гц), 5,01 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (маса/заряд): 393,06 (МН⁺).

7.3.1152 N4-(4-азідо-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950383)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому тетрагідрофурані обробляли 2 еквівалентами ДФА* (* дифенілфосфоріазид (перекл.)) та ДБУ** (** 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (перекл.)). Суміш перемішували протягом 3 годин при 22°C, випаровували досуха і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для утворення білого сухого залишку N4-(4-азідо-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 10,09 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,97 (m, 1H), 7,11-7,61 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, J=7,8Гц), 6,62 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,78 (s, 2H), 4,03-4,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,93-2,13 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (маса/заряд): 463,07 (МН⁺).

7.3.1153 N4-(4-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950385)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в тетрагідрофурані обробляли ефіратом трифтористого бору при 80°C протягом 8 годин. Після водної обробки утворився білий сухий залишок N4-(4-бензипіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹Н ЯМР (ДМСО): δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,93 (bs, 1H), 5,86-7,48 (m, 9H), 4,73-4,74 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96,5%; МС (маса/заряд): 420,07 (М-Н⁺).

7.3.1154 N4-(3-Гідроксметилден-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950386)

Суміш еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-гідроксметилден-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметилден оксіаніліну в MeOH у трубці високого тиску, при 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріві до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-гідроксметилден-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 89,2%; МС (маса/заряд): 410,5 (МН⁺).

7.3.1155 N4-(3-Аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950388)

Суміш 2-хлор-N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3 еквівалентів 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в MeOH у трубці високого тиску, при 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріві до 175°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 95,1%; МС (маса/заряд): 427,18 (МН⁺).

7.3.1156 N4-(4-Етоксі-3-гідроксисульфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилден оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950389)

Розчин N4-(4-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в НОАс* (* оцтова кислота (перекл.)) обробляли нітратом натрію, потім додавали концентровану соляну кислоту і двохлаористу мідь. Суміш перемішували протягом 2 годин при 22°C протягом 8 годин і очищали водною обробкою з наступною за допомогою колонної хроматографії на силікагелі для одержання N4-(4-етоксі-3-гідроксисульфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 82,3%; МС (маса/заряд): 474,09 (М-Н⁺).

7.3.1157 N2,N4-Біс(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950391)

Суміш 2,4-дихлор-5-фторпіридину і трьох еквівалентів 3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксіаніліна в MeOH в трубці високого тиску, при температурі 110°C на 10-20хв. з наступною водною обробкою утворювала білий сухий залишок N2,N4-біс(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMSO): δ 9,96 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,16-8,26 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H, J=3,0, 7,2Гц), 7,42 (d, 1H, J=7,2Гц), 7,31 (d, 1H, J=7,2Гц), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); PX/МС: чистота: 93,0%; МС (маса/заряд): 565,37 (МН⁺).

7.3.1158 N4-(3-Метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950392)

Суміш еквімолярних частин 2-хлор-N4-(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніліну в MeOH у трубці високого тиску, при нагріванні до 110°C протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°C на 10-12хв. з наступною обробкою утворювала білий сухий залишок N4-(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/МС: чистота: 95,8%; МС (маса/заряд): 510,41 (МН⁺).

7.3.1159 N4-(4-Ацетиламіно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950393)

Розчин N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у сухому MeCN обробляли концентрованою сірчаною кислотою. Суміш перемішували протягом 3 годин при 22°C, випаровували досуха і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання білого сухого залишку N4-(4-ацетиламіно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMSO): δ 10,46 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,12-7,73 (m, 7H), 6,66 (d, 1H, J=7,2Гц), 6,49 (d, 1H, J=7,2Гц), 4,75 (s, 2H), 4,03-4,32 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,143 (s, 3H), 1,90-2,11 (m, 2H); PX/МС: чистота: 92,1%; МС (маса/заряд): 393,06 (МН⁺). PX/МС: чистота: 96,2%; МС (маса/заряд): 479,13 (МН⁺).

7.3.1160 Гідрохлорид N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950399)

Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін в MeOH обробляли одним еквівалентом 1N водяного розчину HCl. Прозорий розчин випаровували досуха і промивали одержаний сухий залишок безводним ацетоном

для одержання білого сухого залишку гідрохлориду N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/МС: чистота: 98,2%; МС (маса/заряд): 438,98 (МН⁺).

7.3.1161 Сіль янтарної кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950400)

Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в MeOH обробляли одним еквівалентом янтарної кислоти. Прозорий розчин випаровували досуха, кристалізували одержаний сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі янтарної кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/МС: чистота: 98,1%; МС (маса/заряд): 438,98 (МН⁺).

7.3.1162 Сіль малеїнової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950401)

Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в MeOH обробляли одним еквівалентом малеїнової кислоти. Прозорий розчин випаровували досуха, кристалізували одержаний сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі малеїнової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/МС: чистота: 97,9%; МС (маса/заряд): 438,98 (МН⁺).

7.3.1163 Сіль фумарової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950402)

Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в MeOH обробляли одним еквівалентом фумарової кислоти. Прозорий розчин випаровували досуха, кристалізували одержаний сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі фумарової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/МС: чистота: 97,9%; МС (маса/заряд): 438,98 (МН⁺).

7.3.1164 Сіль лимонної кислоти N4-(4-Аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950403)

Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в MeOH обробляли одним еквівалентом лимонної кислоти. Прозорий розчин випаровували досуха, кристалізували одержаний

сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі лимонної кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 97,9%; MC (маса/заряд): 438,98 (MH⁺).

7.3.1165 Сіль HNO₃ N4-(4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950404)

Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін в MeOH обробляли одним еквівалентом 1N водяного розчину HNO₃, прозорий розчин випаровували досуха, кристалізували одержаний сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі азотної кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. PX/MC: чистота: 98,2%; MC (маса/заряд): 438,98 (MH⁺).

7.4 Синтез пролікарських форм

Типові пролікарські форми згідно із структурною формулою (II) синтезували відповідно до наведеного нижче опису.

7.4.1 N-2(4)-ацетил-N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926233)

Суміш N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, ацетил хлориду (4 еквіваленти), піридину (4 еквіваленти) в CH₂Cl₂ перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Після водної обробки осад піддали хроматографії на силікагелі для одержання N-2(4)-ацетил-N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,23 (d, 1H, J=5,4Гц), 7,03 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,90-7,80 (m, 3H), 6,76 (m, 2H), 4,28 (bs, 4H), 2,10 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -42125; PX/MC: тривалість утримання: 27,94хв.; чистота: 99%; MC (маса/заряд): 439 (MH⁺).

7.4.2 N2,N4-біс(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950244)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (ДМАП) і оцтовий ангідрид нагрівали зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолодили до кімнатної температури, випаровували і піддали осад колоночній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:ацетон, 2:1) для одержання N2,N4-біс(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. PX/MC: тривалість утримання: 17,03хв.; чистота: 87,0%; MC (маса/заряд): 478,89 (MH⁺).

7.4.3 N4-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-N4-(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950245)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (ДМАП) і оцтовий ангідрид нагрівали зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолодили до кімнатної температури, випаровували і піддали осад колоночній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:ацетон, 2:1)

для одержання N4-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-N2-(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. PX/MC: тривалість утримання: 19,27хв.; чистота: 92,6%; MC (маса/заряд): 521,01 (MH⁺).

7.4.4 N4-(3-N-ацетиламінофеніл)-N2-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950246)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (ДМАП) і оцтовий ангідрид нагрівали зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолодили до кімнатної температури, випаровували і піддали осад колоночній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:ацетон, 2:1) для одержання N4-[3-N-ацетиламінофеніл]-N2-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. PX/MC: тривалість утримання: 18,89хв.; чистота: 83,0%; MC (маса/заряд): 520,97 (MH⁺).

7.4.5 N2,N4-біс(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950247)

N2,N4-Біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (ДМАП) і оцтовий ангідрид нагрівали зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолодили до кімнатної температури, випаровували і піддали осад колоночній хроматографії на силікагелі (CHCl₃:ацетон, 2:1) для одержання N2,N4-біс(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. PX/MC: тривалість утримання: 21,51хв.; чистота: 91,8%; MC (маса/заряд): 563,00 (MH⁺).

7.5 Сполуки 2,4-піримідиндіаміну, представлені у винаході, виступають інгібіторами дегрануляції, опосередкованої рецепторами FcεRI

Здатність сполук 2,4-піримідиндіаміну інгібувати IgE-індуковану дегрануляцію продемонстрували в низці клітинних аналізів на культивованих мастоцитах людини і (або) клітинах, одержаних із кіткового мозку миші. Інгибування дегрануляції вимірювали як при низькій, так і при високій щільності клітинної популяції за допомогою кількісного аналізу виділення гранул-специфічних факторів триптази, гістаміну і гексозамінідази. Інгибування виділення і (або) синтезу медіаторів ліпідів оцінювали вимірюванням виділення лейкотрієну LTC₄, а інгибування виділення і (або) синтезу цитокінів оцінювали за допомогою кількісного аналізу TNF-α, IL-6 та IL-13; кількісний аналіз триптази і гексозамінідази проводили із застосуванням флуорогенних субстратів відповідно до опису, що наведений в конкретних прикладах. Кількісний аналіз гістаміну, TNFα, IL-6, IL-13 і LTC₄ проводили із застосуванням таких комплексів комерційних виробників для імуноферментного аналізу: гістамін (Immunotech #2015, Beckman Coulter), TNFα (Biosource #KHC3011), IL-6 (Biosource #KMC0061), IL-13 (Biosource #KHC0132) і LTC₄ (Cayman Chemical #520211). Протоколи проведення різних аналізів наводяться нижче.

7.5.1. Культивация мастоцитів та базофілів людини

Мастоцити і базофіли людини культивували із CD34-негативних клітин-попередників згідно з наведеним нижче описом [див. також методи, викладені в одночасно поданій заявці на патент США №10/053,355, заявку подано 8 листопада 2001р., і інформація, що міститься в останній, наводиться в цьому документі як довідкова].

7.5.2 Підготовка повного живильного середовища STEMPRO-34

Для підготовки повного живильного середовища STEMPRO-34, 250мл STEMPRO-34™ безсироваткового середовища (GibcoBRL, каталоговий №10640) поміщали в колбу для фільтрування. У колбу додавали 13мл живильної добавки "STEMPRO-34 Nutrient Supplement" (GibcoBRL, каталоговий №10641) (процес приготування більш детально описано нижче). Посудину з-під живильної добавки сполоснули приблизно 10мл безсироваткового середовища і додавали цю рідину в колбу. Після додавання 5мл L-глутаміну (200mM; Mediatech, каталоговий № MT 25-005-CI) і 5мл 100X пеніциліну/стрептоміцину ("пен-стреп"; HyClone, каталоговий №SV30010), об'єм довели до 500мл додаванням безсироваткового середовища і профільтрували розчин.

Найбільш варіабельний елемент приготування повного живильного середовища - метод, за допомогою якого розморожують і змішують живильну добавку перед її вливанням у безсироваткове середовище. Розморожування живильної добавки необхідно здійснювати у водяній бані при температурі 37°C з круговим перемішуванням, без завихрення і струсів, до повного розчинення. Під час перемішування необхідно стежити, чи не лишилося нерозчинених ліпідів. Якщо вони присутні і розчин не є однорідним, необхідно знову помістити добавку у водяну баню і продовжувати процес перемішування до одержання однорідного розчину. Іноді цей компонент розчиняється повільно, іноді - після одного-двох циклів перемішування, а іноді взагалі не розчиняється. Якщо через одну-дві години живильна добавка не переходить у форму однорідного розчину, її слід забракувати і розморозити нову. Не використовують живильну добавку, яка має неоднорідний вигляд після розморожування.

7.5.3 Збільшення популяції CD34+ клітин

Початкову популяцію CD34-позитивних (CD34+) клітин, досить нечисленну ($1-5 \times 10^6$ клітин), збільшили до відносно високої численності CD34-негативних клітин-попередників (близько $2-4 \times 10^9$ клітин) із застосуванням описаної нижче методології і живильного середовища. CD34+ клітини (від одного донора) одержали від компанії "Allcells" (Берклі, шт. Каліфорнія). Оскільки, як правило, існує певна варіабельність за якістю і кількістю клітин, що постачаються цією фірмою, нові поставки клітинних культур перед використанням поміщали в конічну пробірку ємністю 15мл і доводили до об'єму 10мл в повному живильному середовищі. У день 0 провели підрахунок життєздатних (рефрактильних) клітин, а клітини центрифугували при 1200об/хв. Клітини повторно суспендували зі щільністю

275000клітин/мл в повному живильному середовищі, що містить 200нг/мл рекомбінантного фактору стовбурних клітин людини (Peprotech, каталоговий №300-07) і 20нг/мл людського flt-3 ліганда (Peprotech, каталоговий №300-19) ("CM/SCF/flt-3 medium"). Приблизно на четвертий або п'ятий день щільність культури перевірили проведенням підрахунку і розбавляли культуру до щільності 275000клітин/мл свіжим живильним середовищем "CM/SCF/flt-3 medium". Приблизно на сьомий день культуру перенесли в стерильну трубку і провели підрахунок клітин. Клітини центрифугували при 1200об/хв. і повторно суспендували до щільності 275000клітин/мл у свіжому живильному середовищі "CM/SCF/flt-3 medium".

Цей цикл повторили, починаючи з дня №1, загалом 3-5 разів протягом періоду збільшення численності популяції.

При потребі повторного суспендування великої кількості культур, що містяться в кількох колбах, вміст усіх колб об'єднують в одній посудині перед проведенням підрахунку клітин. Таким чином забезпечується точність підрахунку клітин, а також єдиний підхід до всієї популяції. Перед об'єднанням вмісту колбу перевіряють під мікроскопом на наявність забруднень з метою попередження можливого забруднення всієї популяції.

Між 17 і 24 днем можливе погіршення стану культури (тобто гине 5-10% від загальної кількості клітин), і зростання популяції сповільнюється. У цей період спостереження за клітинами ведеться щоденно, оскільки лише за добу культура може повністю загинути. Після початку погіршення її стану клітини підраховують, центрифугують при 850об/хв. протягом 15хв. і повторно суспендують зі щільністю 350000клітин/мл у повному живильному середовищі CM/SCF/flt-3 medium з тим, щоб одержати ще одне чи два ділення культури. За клітинами ведуть щоденне спостереження, щоб не допустити загибелі культури.

При наявності загибелі більше 15% клітин культури клітин-попередників і наявності в культурі певної кількості продуктів розкладання, CD34-негативні клітини-попередники готові до диференціації.

7.5.4 Диференціація CD34-негативних клітин попередників у клітини мезангію слизових

Друга фаза виконується для перетворення вирощених CD34-негативних клітин-попередників в диференційовані мастоїдити слизових. Ці слизові культивовані мастоцити людини одержують із CD34+ клітин, ізольованих із пуповинної крові і оброблених для одержання численної популяції CD34-негативних клітин-попередників, як описано вище. Для одержання CD43-негативних клітин-попередників цикл повторного суспендування культури був ідентичним до вищенаведеного, за тим винятком, що культуру висівали зі щільністю 425000клітин/мл і на четвертий або п'ятий день додавали близько 15% додаткового живильного середовища без підрахунку клітин. Крім того, цитокінний склад середовища змінили таким чином, що воно містило фактор стовбурних клітин (200нг/мл) і

рекомбінантний людський IL-6 (200нг/мл; Peprotech, каталоговий №200-06, відновлений до 100мкм/мл у стерильній оцтовій кислоті, 10mM) ("середовище CM/SCF/IL-6").

I і II фази займають близько 5 тижнів. Загибель клітин і наявність продуктів розкладу в культурі спостерігаються протягом 1-3 тижнів; крім того, з другого по п'ятий тиждень існує період, протягом якого деяка частина культури перебуває не в суспензії, але прикріплюється до поверхні посудини, в якій вирощується культура.

Як і під час I фази, при необхідності повторного суспендування культури на сьомий день кожного циклу, вміст усіх колб об'єднували в одній посудині перед підрахунком клітин для забезпечення однаковості всієї популяції. Кожну колбу попередньо перевіряли під мікроскопом з метою виявлення забруднень і недопущення забруднення всієї популяції.

При об'єднанні вмісту колб приблизно 75% від об'єму колби переливають в спільну посудину, при цьому в колбі залишається близько 10мл. Колбою з рідиною, що лишилася, різко латерально стукають, щоб вивільнити клітини, які прикріпилися до поверхні. Повторне постукування здійснювали під прямим кутом до першого, щоб остаточно зсунути клітини з місця.

Перед переливанням рідини, що лишилася, в посудину для підрахунку колбу нахилили під кутом 45 градусів на кілька хвилин. Перед висіванням в об'ємі 35-50мл на колбу (при щільності 42500клітин/мл), клітини центрифугували при 950об/хв. протягом 15 хвилин.

7.5.5 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників в мастоцити сполучної тканини

Збільшену популяцію CD34-негативних клітин-попередників підготували за описаною вище методикою і обробляли для формування триптазо/хімазо-позитивного фенотипу (сполучної тканини). При цьому скористалися методами, аналогічними описаним вище для мастоцитів слизових оболонок, за винятком додавання IL-4 замість IL-6 у живильне середовище культури. Одержані клітини - типові для мастоцитів сполучної тканини.

7.5.6. Диференціація CD34-негативних клітин-попередників у базофілі

Збільшену популяцію CD34-негативних клітин-попередників підготували за методикою, описаною вище в розділі 6.4.1.2, і скористалися нею для формування збільшеної популяції базофілів. CD34-негативні клітини обробляли за методом, аналогічним викладеному вище для мастоцитів слизових оболонок, за винятком додавання IL-3 (20-50нг/мл) замість IL-6 в живильне середовище культури.

7.5.7 СНМС (культивовані клітини мезангію людини) активація IgE за низької щільності клітин: аналіз триптази і LTC4

У два 96-лункових круглодонних планшети (Costar 3799) додавали 65мкл розчинів пригтовлених сполук або контрольних проб, пригтовлених в МТ [137mM NaCl, 2,7mM KCl, 1,8mM CaCl₂, 1,0mM MgCl₂, 5,6mM глюкози, 20mM N-2-гідроксietилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти (pH 7,4), 0,1% альбуміну бичачої

сироватки, (Sigma A4503)] із вмістом 2% MeOH і 1% ДМСО. Потім СНМС розділяють на центрифугу (980об/хв., 10хв.) і повторно суспендують в заздалегідь підігрітому середовищі МТ. Далі, 65мкл клітин вливають в кожний 96-лунковий круглодонний планшет. Залежно від активності дегрануляції кожного з індивідуальних донорів СНМС, 1000-1500 клітин поміщають у кожен лунку. Потім перемішують чотири рази з наступною інкубацією протягом 1 години при температурі 37°C. За годину, що необхідна для інкубації, готують розчин 6X анти-IgE [кропля анти-IgE людини] (1мг/мл, Bethyl Laboratories A80-109A), розбавлений 1:167 в МТ буферному розчині. Клітини стрімлюють додаванням 25мкл розчину 6X анти-IgE до відповідних планшетів. До контрольних пробірок, що не підлягають стимуляції, додають 25мкл МТ. Після додавання анти-імуноглобуліну Е суміш перемішують двічі та інкубують при 37°C протягом 30 хв. Під час 30-хвилинної інкубації гоють розчин 20mM бульйону з субстратом триптази [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC 2TFA; Enzyme Systems Products, #AMC-246)] 1:2000 в буферному розчині для кількісного аналізу триптази [0,1M N-2-гідроксietилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти (pH 7,5), 10% м/об гліцеролу, 10uM гепарину (Sigma H-4898) 0,01% NaN₃]. Планшети центрифугують при 1000об/хв. протягом 10хв. для сепарації клітин. Потім переносять 25мкл супернатанту в 96-лунковий чорно донний планшет і додають 100мкл свіжорозведеного розчину субстрату триптази в кожен лунку. Інкують 30хв. при кімнатній температурі. За допомогою спектрофотометра для прочитання планшетів визначають оптичну щільність планшетів при 355nm/460nm.

Кількісний аналіз лейкотрієну C4 (LTC₄) також проводиться за допомогою комплектів для імуоферментного аналізу на належним чином розведених зразках супернатанту (визначається емпіричним шляхом для популяції клітин кожного з донорів з тим, щоб виміри проб знаходилися в межах стандартної кривої) відповідно до інструкцій виробника.

7.5.8 Активація IgE СНМС високої щільності: аналізи на дегрануляцію (триптаза, гістамін), лейкотрієн (LTC₄) і цитокін (TNFальфа, IL-13)

Культивовані клітини мезангію людини (СНМС) сенсibiliзують протягом 5 днів за допомогою IL-4 (20нг/мл), фактору стовбурових клітин (200нг/мл), IL-6 (200нг/мл), і IgE людини (CP 1035K, постачальник Cortx Biochem, 100-500нг/мл залежно від покоління) в кондиціонованому середовищі. Після сенсibiliзації клітини підраховують, центрифугують (1000об/хв., 5-10хв.) і повторно суспендують зі щільністю 1-2x10⁶ клітин/мл в буферному розчині МТ. Додають 100мкл суспензії клітин в кожен лунку і 100мкл розчинів притовлених сполук. Остаточна концентрація середовища - 0,5% ДМСО. Інкують при 37°C (5% CO₂) протягом 1 години. Після години обробки реагентами стимулюють клітини 6X анти-IgE. Перемішують пробірки з клітинами і залишать планшети для інкубації при 37°C (5% CO₂) на одну годину. Після інкубації протягом години центрифугують клітини (10хв., 1000об/хв.) і

відберіть 200мкл супернатанту з кожної пробірки, при цьому діють обережно, щоб не зачепити осад. Планшет з супернатантом поміщують на лід. При виконанні пункту, що потребує 7 годин (див. нижче), потрібно визначити активність триптази супернатанту, розведеного в пропорції 1:500, для чого повторно суспендують клітини в 240мкл кондиціонованого середовища, що містить 0,5% ДМСО і відповідну концентрацію сполуки. Клітини CHMC інкубують протягом 7 годин при 37°C (5% CO₂). Після інкубації центрифугують клітини (1000об/хв., 10хв.), відбирають 225мкл із кожної пробірки і зберігають при температурі -80°C до готовності до проведення ІФА-аналізів. ІФА проводиться на належним чином у розведених пробах (визначається емпіричним шляхом для популяції клітин кожного з донорів, щоб виміри проб виявлялися в межах стандартної кривої) відповідно до інструкцій виробника.

7.5.4 Активация IgE CHMC (клітини кісткового мозку миші) високої щільності: аналізи на дегрануляцію (гексосимінідаза, гістамін), лейкотрієн (LTC₄) і цитокін (TNFальфа, IL-6)

7.5.4.1 Приготування кондиціонованого середовища, WENI

Кондиціоноване середовище WENI одержували шляхом вирощування мишачих мієломоноцитарних клітин WENI-3B (Колекція американських типових культур, м. Роквілл, шт. Меріленд) в модифікованому за способом Іскова середовищі Ігла (Mediatech, м. Гернандон, шт. Вірджінія) з додаванням 10% бичачої ембріональної сироватки, інактивованої тепловою обробкою (JRH Biosciences, м. Канзас-сіті, шт. Міссурі), 50μM 2-меркаптоетанола (Sigma, м. Сент-Луїс, шт. Міссурі) і 100IU/мл пеніцилін-стрептоміцину (Mediatech) в інкубаторі при 37°C зі зволоженою газовою сумішшю 5% CO₂/95% повітря. Початкову суспензію клітин висівали приблизно зі щільністю 200000клітин/мл, а потім ділили 1:4 кожні 3-4 дні протягом двох тижнів. Безклітинні супернатанти збирали, аліквотували і зберігали при температурі -80°C до виникнення потреби в них.

7.5.4.2 Приготування середовища CHMC

Середовище CHMC складається з 20% кондиціонованого середовища WENI, 10% бичачої ембріональної сироватки, інактивованої тепловою обробкою (JRH Biosciences), 25mM N-2-гідроксietилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти, pH7,4 (Sigma), 2mM L-глутаміну (Mediatech), 0,1mM замінних амінокислот (Mediatech), 1mM пірувату натрію (Mediatech), 50μM 2-меркаптоетанола (Sigma) і 100IU/мл пеніцилін-стрептоміцину (Mediatech) в середовищі RPMI1640 (Mediatech). Для приготування середовища CHMC всі компоненти об'єднують в стерильній посудині для фільтрації IL і пропускають через фільтр 0,2μm перед використанням.

7.5.4.3 Протокол

Клітини кісткового мозку - мастоцити (CHMC) сенсibiliзують протягом близько половини доби мишачим фактором стовбурних клітин (20нг/мл) і моноклональним анти-ДНК-білковим комплексом (10нг/мл, Clone SPE-7, Sigma # D-8406) у середовищі CHMC при щільності клітин

666x10³клітин/мл. Після сенсibiliзації клітини підраховують, центрифугують (1000об/хв., 5-10хв.) і повторно суспендують зі щільністю 1-3x10⁶ клітин/мл в буферному розчині MT-буферу. Додають 100мкл суспензії клітин до кожної лунки і 100мкл розчинів препаратів. Остаточна концентрація - 0,5% ДМСО. Інкубують при 37°C (5% CO₂) протягом 1 години. Після 1 години обробки сполукою стимулюють клітини стимулом 6X (60нг/мл ДНК-білковий комплекс-альбумін бичачої сироватки). Перемішують лунки з клітинами і інкубують планшети при температурі 37°C (5% CO₂) протягом однієї години. Після однієї години інкубації центрифугують клітини (10хв., 1000об/хв.), відберіть 200мкл супернатанту з кожної пробірки; при цьому діють обережно, щоб не зачепити осад, і перемістять в чисту пробірку 96-лункового планшета. Помістять планшет із супернатантом на лід. Під час пункту, що потребує 4-5 годин (див. нижче), виконують аналіз гексосимідази. Повторно суспендують клітини в 249мкл живильного середовища, WEI, що містить 0,5% ДМСО і відповідну концентрацію сполуки. Інкубують клітини CHMC протягом 4-5 годин при температурі 37°C (5% CO₂). Після інкубації центрифугують клітини (1000об/хв., 10хв.), відберіть 225мкл з кожної пробірки і помістять на зберігання при температурі -80°C до готовності до проведення ІФА. ІФА проводиться на належним чином розведених пробах (визначається емпіричним шляхом для популяції клітин кожного з донорів з тим, щоб зміни проб були в межах стандартної кривої) згідно з інструкціями виробника.

Аналіз гексосамінідази: 50мкл субстрату гексосамінідази (4-метилумбелліферил-N-ацетил-β-D-глюкозамінід; 2mM) вливають в кожну лунку чорного 96-лункового планшета для аналізу. Додають 50мкл супернатанту клітин CHMC (див. вище) до субстрату гексосамінідази, витримують при 37°C протягом 30хв. і аналізують планшет через 5, 10, 15 і 30хв. на спектрофотометрі.

7.5.5 Активация IgE базофілами або алергеном хатнього кліща: аналіз виділення гістаміну

Аналіз базофільної активації проводили з використанням цільної периферичної крові людини, взятої у донорів, які страждають на алергію до хатніх кліщів; більшу частину червоних кров'яних тілець крові видаляли осадженням декстраном. Периферичну кров людини змішали в пропорції 1:1 з 3% декстраном T500 і провели осадження еритроцитів протягом 20-25хв. Верхню фракцію розбавляли трьома об'ємами забуференої фосфатом Дульбекко фізіологічним розчином і центрифугували клітини протягом 10хв. при 1500об/хв., при кімнатній температурі.

Супернатант видаляли аспіратором і промивали клітини рівним об'ємом MT-буферу. Наприкінці клітини повторно суспендували в MT-буфері, що містить 0,5 ДМСО в початковому об'ємі крові. 80мкл клітин змішали з 20мкл сполуки в присутності 0,5% ДМСО, у трьох екземплярах, в 96-лунковому планшеті із загостреним дном для культивування культур тканин. Було проаналізовано ряд дозувань концентратів 8 сполук, в результаті чого, було одержано 10-точкову криву реагування

ТАБЛИЦА 1												
Анализатор сложука	Нормативы			Вектора чувствительности								
	СНМС атт-цде Триплас	СНМС атт-цде Триплас	СНМС атт-цде ЛТС4	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	Базовые атт-цде Гассос	Базовые атт-цде Гассос	Базовые атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос
R02041	7	9999										
R02042	4,2	9999										
R02043	3,1	9999										
R02044	3,1	9,4										
R02045	0,9	9999	0,76									
R02046	0,5	9999	0,75									
R02047	2,6											
R02048	0,8	4	0,875									
R02049	1,3											
R02050	1,4	4,6										
R02051	0,75	5,1	0,23									
R02052	1,6	7,5										
R02053	0,9	9999	0,29									
R02054	2,6	6,2										
R02055	9999	9999										
R02056	9999	9999										
R02057	9999	9999										
R02058	9999	9999										
R02059	9999	9999										
R02060	9999	9999										
R02061	9999	9999										
R02062	9999	9999										
R02063	9999	9999										
R02064	9999	9999										
R02065	9999	9999										
R02066	9999	9999										
R02067	9999	9999										
R02068	9999	9999										
R02069	9999	9999										
R02070	9999	9999										
R02071	9999	9999										
R02072	9999	9999										
R02073	9999	9999										
R02074	9999	9999										
R02075	9999	9999										
R02076	9999	9999										
R02077	9999	9999										
R02078	9999	9999										
R02079	9999	9999										
R02080	9999	9999										
R02081	9999	9999										
R02082	9999	9999										
R02083	9999	9999										
R02084	9999	9999										
R02085	9999	9999										
R02086	9999	9999										
R02087	9999	9999										
R02088	9999	9999										
R02089	9999	9999										
R02090	9999	9999										
R02091	9999	9999										
R02092	9999	9999										
R02093	9999	9999										
R02094	9999	9999										
R02095	9999	9999										
R02096	9999	9999										
R02097	9999	9999										

Анализатор сложука	Нормативы				ТАБЛИЦА 1						Вектора чувствительности			
	СНМС атт-цде Триплас	СНМС атт-цде Триплас	СНМС атт-цде ЛТС4	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	Базовые атт-цде Гассос	Базовые атт-цде Гассос	Базовые атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде Гассос	СНМС атт-цде ЛТС4	СНМС атт-цде Триплас	СНМС атт-цде Гассос
R02098	9999	9999												
R02099	9999	9999												
R02100	9999	9999												
R02101	9999	9999												
R02102	9999	9999												
R02103	9999	9999												
R02104	9999	9999												
R02105	9999	9999												
R02106	9999	9999												
R02107	9999	9999												
R02108	9999	9999												
R02109	9999	9999												
R02110	9999	9999												
R02111	9999	9999												
R02112	9999	9999												
R02113	9999	9999												
R02114	9999	9999												
R02115	9999	9999												
R02116	9999	9999												
R02117	9999	9999												
R02118	9999	9999												
R02119	9999	9999												
R02120	9999	9999												
R02121	9999	9999												
R02122	9999	9999												
R02123	9999	9999												
R02124	9999	9999												
R02125	9999	9999												
R02126	9999	9999												
R02127	9999	9999												
R02128	9999	9999												
R02129	9999	9999												
R02130	9999	9999												
R02131	9999	9999												
R02132	9999	9999												
R02133	9999	9999												
R02134	9999	9999												
R02135	9999	9999												
R02136	9999	9999												
R02137	9999	9999												
R02138	9999	9999												
R02139	9999	9999												
R02140	9999	9999												
R02141	9999	9999												
R02142	9999	9999												
R02143	9999	9999												
R02144	9999	9999												
R02145	9999	9999												
R02146	9999	9999												
R02147	9999	9999												
R02148	9999	9999												
R02149	9999	9999												
R02150	9999	9999												
R02151	9999	9999												
R02152	9999	9999												
R02153	9999	9999												
R02154	9999	9999												
R02155	9999	9999												
R02156	9999	9999												
R02157	9999	9999												
R02158	9999	9999												
R02159	9999	9999												
R02160	9999	9999												
R02161	9999	9999												
R02162	9999	9999												
R02163	9999	9999												
R02164	9999	9999												
R02165	9999	9999												
R02166	9999	9999												
R02167	9999	9999												
R02168	9999	9999												
R02169	9999	9999												
R02170	9999	9999												
R02171	9999	9999												
R02172	9999	9999												
R02173	9999	9999												
R02174	9999	9999												
R02175	9999	9999												
R02176	9999	9999												
R02177	9999	9999												
R02178	9999	9999												
R02179	9999	9999												
R02180	9999	9999												
R02181	9999	9999												
R02182	9999	9999												
R02183	9999	9999												
R02184	9999	9999												
R02185	9999	9999												
R02186	9999	9999												
R02187	9999	9999												
R02188	9999	9999												
R02189	9999	9999												
R02190	9999	9999												
R02191	9999	9999												
R02192	9999	9999												
R02193	9999	9999												
R02194	9999	9999												
R02195	9999	9999												
R02196	9999	9999												
R02197	9999	9999												
R02198	9999	9999												
R02199	9999	9999												
R02200	9999	9999												
R02201	9999	9999												
R02202	9999	9999												
R02203	9999	9999												
R02204	9999	9999												
R02205	9999	9999												
R02206	9999	9999												
R02207	9999	9999												
R02208	9999	9999												
R02209	9999	9999												
R02210	9999	9999												
R02211	9999	9999												
R02212	9999	9999												
R02213	9999	9999												
R02214	9999	9999												
R02215	9999	9999												
R02216	9999	9999												
R02217	9999	9999												
R02218	9999	9999												
R02219	9999	9999												
R02220	9999	9999												
R02221	9999	9999												
R02222	9999	9999												
R02223	9999	9999												
R02224	9999	9999												
R02225	9999	9999												
R02226	9999	9999												
R02227	9999	9999												
R02228	9999	9999												
R02229	9999	9999												
R02230	9999	9999												
R02231	9999	9999												
R02232	9999	9999												
R02233	9999	9999												
R02234	9999	9999												
R02235	9999	9999												
R02236	9999	9999												
R02237	9999	9999												
R02238	9999	9999												
R02239	9999	9999												
R02240	9999	9999												
R02241	9999	9999												
R02242	9999	9999												
R02243	9999	9999												
R02244	9999	9999												
R02245	9999	9999												
R02246	9999	9999												
R02247	9999	9999												
R02248	9999	9999												

ТАБЛИЦА 1													
Анализ- влияние столуца	Нормативы			СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Вектор			
	СНМ акт-де Трест	СНМ акт-де Трест	СНМ акт-де ЛТС							СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.
R03173	0,454	>10											
R03174	1,384												
R03175	0,885	9999											
R03176	1,109	9999											
R03177	0,889	>10											
R03178	0,515	9999											
R03179	0,657	9999											
R03180	1,22	9999											
R03181	1,79	9999											
R03182	0,124	2,489											
R03183	0,729	9999											
R03184	0,626	9999											
R03185	0,251	0,542											
R03186	0,211	9999											
R03187	0,109	>10											
R03188	0,239	9999											
R03189	0,619	9999											
R03190	0,195	9999											
R03191	0,151	9999											
R03192	0,337	9999								0,098	0,843	0,213	0,071
R03193	0,136	9999								0,08	0,548	0,312	0,082
R03194	0,11	9999								0,125	0,554	0,493	0,118
R03195	0,117	9999											
R03197	0,174	>10											
R03198	0,126	>10											
R03199	0,45	>10											
R03202	0,181	0,788											
R03203	0,562	>10											
R03204	0,554	9999											
R03205	2,809	9999											

ТАБЛИЦА 1														
Анализ- влияние столуца	Вектор деятельности				СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Вектор деятельности		
	СНМ акт-де Трест	СНМ акт-де ЛТС	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де ЛТС								СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	
R03207	4,711	9999												
R03208	1,274	9999												
R03209	0,528	1,035												
R03211	1,238	9999												
R03212	1,427	9999												
R03213	0,819	10												
R03214	0,453	5,499												
R03218	4,712	9999												
R03219	5,409	9999												
R03220	3,789	9999												
R04089	9999	9999												
R04090	9999	9999												
R04100	9999	9999												
R04215	0,845	9999												
R04216	0,2825	7,3												
R04217	9999	9999												
R04222	9999	9999												
R04223	0,132	>10												
R04235	0,8	>10												
R04250														
R04251														
R04253	1,006	>10												
R04254	0,988	9999												
R04255	1,033	9999												
R04256	1,104	9999												
R04257	0,687	9999												
R04258	0,473	5,72												
R04260	1,128	9999												

ТАБЛИЦА 1																
Анализ- влияние столуца	Нормативы			СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Вектор				
	СНМ акт-де Трест	СНМ акт-де Трест	СНМ акт-де ЛТС									СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	
R04261	9999	9999														
R04262	9999	9999														
R04263	9999	9999														
R04264	10	9999														
R04265	0,239	>10								0,981		0,308	1,211	1,131	0,488	
R04266	9999	9999														
R04267	3,151	9999														
R04268	1,854	9999														
R04270	2,144	8,739														
R04271	0,401	8,821														
R04275	0,862	9999														
R04276	0,211	9999														
R04277	0,441	9999														
R04280	6,599	9999														
R04281	0,526	5,509														
R04282	0,401	3,015														
R04283	0,553	4,982														
R04284	0,465	5,744														
R04285	3,499	9999														
R04286	0,337	7,082														
R04287	0,288	7,084														
R04288	0,208	9999														
R04289	0,272	9999														
R04290	0,116	9999														
R04291	0,306	9999										0,295	0,545	0,59	0,246	0,1
R04292	0,683	9999														
R04293	9999	9999														
R04294	1,365	9999														
R04295	0,126	8,812														
R04296	0,41	>10														

ТАБЛИЦА 1													
Анализ- влияние столуца	Нормативы			СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	Базовые акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.	Вектор влияния		
	СНМ акт-де Трест	СНМ акт-де ЛТС	СНМ акт-де Госпол.								СНМ акт-де ЛТС	СНМ акт-де Госпол.	СНМ акт-де Госпол.
R04297	3,405	10											
R04301	9999	9999											
R04302	0,37	9999											
R04303	9999	9999											
R04304	1,89	9999											
R04305	9999	9999											
R04306	9999	9999											
R04307	9999	9999											
R04308	9999	9999											
R04309	9999	9999											
R04310	0,602	9999											
R04311	4,077	9999											
R04318	0,689	9999											
R04324	0,9	7,082											
R04325	0,896	>10											
R04326	9999	9999											
R04327	0,794	8,805											
R04328	0,685	8,8											
R04329	1,003	>10											
R04330	1,874	9999											
R04331	0,77	9999											
R04332	0,21	8,77											
R04333	0,064	>10											
R04334	9999	9999											
R04335	0,986	8,245											
R04337	1,965	>10											
R04338	0,08	6,723											
R04339	0,216	>10											
R04340	0,573	>10											
R04342	1,048	>10											
R04344	0,244	9999											
R04345	9999	>10											
R04346	3,756	9999											
R04347	0,08	6,723											
R04348	0,216	>10											
R04349	0,573	>10											
R04350	1,048	>10											
R04351	0,244	9999											
R04352	9999	>10											
R04353	3,756	9999											
R04354	0,08	6,723											
R04355	0,216	>10											
R04356	0,573	>10											
R04357	1,048	>10											
R04358	0,244	9999											
R04359	9999	>10											
R04360	3,756	9999											
R04361	0,08	6,723											
R04362	0,216	>10											
R04363	0,573	>10											
R04364	1,048	>10											
R04365	0,244	9999											
R04366	9999	>10											
R04367	3,756	9999											
R04368	0,08	6,723											
R04369	0,216	>10											
R04370	0,573	>10											
R04371	1,048	>10											
R04372	0,244	9999											
R04373	9999	>10											
R04374	3,756	9999											
R04375	0,08	6,723											
R04376	0,216	>10											
R04377	0,573	>10											
R04378	1,048	>10											
R04379	0,244	9999											
R04380	9999	>10											
R04381	3,756	9999											
R04382	0,08	6,723											
R04383	0,216	>10											
R04384	0,573	>10											
R04385	1,048	>10											
R04386	0,244	9999											
R04387	9999	>10											
R04388	3,756	9999											
R04389	0,08	6,723											
R04390	0,216	>10											
R04391	0,573	>10											
R04392	1,048	>10											
R04393	0,244	9999											
R04394	9999	>10											
R04395	3,756	9999											
R04396	0,08	6,723											
R04397	0,216	>10											
R04398	0,573	>10											
R04399	1,048	>10											
R04400	0,244	9999											
R04401	9999	>10											
R04402	3,756	9999											
R04403	0,08	6,723											
R04404	0,216	>10											
R04405	0,573	>10											
R04406	1,048	>10											
R04407	0,244	9999											
R04408	9999	>10											
R04409	3,756	9999											
R04410	0,08	6,723											
R04411	0,216	>10											
R04412	0,573	>10											
R04413	1,048	>10											
R04414	0,244	9999											
R04415	9999	>10											
R04416	3,756	9999											
R04417	0,08	6,723											
R04418	0,216	>10											
R04419	0,573	>10											
R04420	1,048	>10											
R04421	0,244	9999											
R04422	9999	>10											
R04423	3,756	9999											
R04424	0,08	6,723											
R04425	0,216	>10											
R04426	0,573	>10											
R04427	1,048	>10											
R04428	0,244	9999											
R04429	9999	>10											
R04430	3,756	9999											
R04431	0,08	6,723											
R04432	0,216	>10											
R04433	0,573	>10											
R04434	1,048	>10											
R04435	0,244	9999											
R04436	9999	>10											
R04437	3,756	9999											
R04438	0,08	6,723											
R04439	0,216	>10											
R04440	0,573	>10											
R04441	1,048	>10											
R04442	0,244	9999											
R04443	9999	>10											
R04444	3,756	9999											
R04445	0,08	6,723											
R04446	0,216	>10											
R04447	0,573	>10											
R04448	1,048	>10											
R04449	0,244	9999											
R04450	9999	>10											
R04451	3,756	9999											
R04452	0,08	6,723											
R04453	0,216	>10											
R04454	0,573	>10											
R04455	1,048	>10											
R04456	0,244	9999											
R04457	9999	>10											
R04458	3,756	9999											
R04459	0,08	6,723											
R04460	0,216	>10											
R04461	0,573	>10											
R04462	1,048	>10											
R04463	0,244	9999											
R04464	9999	>10											
R04465	3,756	9999											
R04466	0,08	6,723											
R04467	0,216	>10											
R04468	0,573	>10											
R04469	1,048	>10											
R04470	0,244	9999							</				

ТАБЛИЦА 1																	
Анализатор серии	Нормы выхлопов			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Высокая эффективность			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.
	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла									СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.			
R00699	1,97	9999															
R00700	1,273	9999															
R00701	0,099	7,543															
R00702	0,104	7,340															
R00703	0,83	9999															
R00704	0,511	9999															
R00705	0,801	9999															
R00706	0,445	9999															
R00707	0,304	9999															
R00709	2,414																
R00710	1,490	99															
R00711	1,701	99															
R00712	0,075	99															
R00714	0,375																
R00725	0,244	9999															
R00729	0,43	9999															
R00730	1,041	9999															
R00731	0,33	9999															
R00733	0,399	9999															
R00734																	
R00735	99																
R00736	0,589	9999															
R00737	0,071	9999															
R00739	0,328																
R00740	1,172																
R00742	0,871	9999															
R00743	0,083	9999															

ТАБЛИЦА 1															
Анализатор серии	Нормы выхлопов			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Высокая эффективность		
	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла										СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.
R00735		0,060	9999												
R00736															
R00737															
R00738															
R00739															
R00740															
R00741															
R00742		0,129	9999												
R00743		0,660	9999												
R00744		1,706	9999												
R00745		0,660	9999												
R00746		0,338	9999												
R00747		0,108	9999												
R00748		0,388	9999												
R00749		1,693	9999												
R00750		1,366	9999												
R00751		0,108	9999												
R00752		0,688	9999												
R00753		2,893	9999												
R00754		0,245	9999												
R00755		0,386	9999												
R00756		0,109	9999												
R00757		1,382	9999												
R00758		0,813	9999												
R00759		1,068	9999												
R00760		0,306	9999												

ТАБЛИЦА 1																	
Анализатор серии	Нормы выхлопов			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Высокая эффективность			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.
	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла									СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.			
R00759	0,069	10															
R00760	0,133	10															
R00761	0,360	9999															
R00762	1,129	9999															
R00763	0,145	9999															
R00764	0,296	9999															
R00765	10	9999															
R00766	1,964	9999															
R00767	0,583	9999															
R00768	0,101	9999															
R00769	1,1	9999															
R00770	0,661	9999															
R00771	7,733	9999															
R00772	7,371	9999															
R00773	1,1	9999															
R00774	2,558	7,812															
R00775	0,36	5,264															
R00776	4,73	5,264															
R00777	0,254	10															
R00778	0,446																
R00779	9999	9999															
R00780	0,774	9999															
R00781																	
R00782	1,209	9999															
R00783																	
R00784	1,949	99															
R00785	0,774	9999															
R00786																	
R00787																	
R00788																	
R00789																	
R00790	3,264																

ТАБЛИЦА 1																
Анализатор серии	Нормы выхлопов			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Высокая эффективность			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.
	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла	СНМС Трумпла								СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.			
R00788	1,141															
R00789	0,638	9999														
R00790	0,397	9999														
R00791																
R00792																
R00793																
R00794																
R00795																
R00796	1,747															
R00797	0,361	9999														
R00798	0,183	9999														
R00799	0,685	9999														
R00800	10	9999														
R00801	9999	9999														
R00802	0,339	9999														
R00803	1,820	9999														
R00804	1,727	9999														
R00805	1,1	9999														
R00806	1,1	9999														
R00807	9999	9999														
R00808	1,37	4,548														
R00809	0,243	9999														
R00810	0,638															
R00811	99															
R00812	0,764															
R00813	0,565															
R00814	0,379															
R00815	0,548	9999														
R00816	1,86	9999														

ТАБЛИЦА 1														
Анализатор серии	Нормы выхлопов			СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	Базовый атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	Базовый выхлоп атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт ЛТС4	СНМС атт-дт Госпол.
	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.	СНМС атт-дт Госпол.											
Р202015	1.713	9999	9999											
Р202016	1.361	9999	9999											
Р202017	1.189	9999	9999											
Р202018	2.357	9999	9999											
Р202019	1.413	9999	9999											
Р202022	0.505	9999	9999											
Р202023	0.346	9999	9999											
Р202025	0.307	99	9999											
Р202026	0.407	9999	9999											
Р202027	0.348	9999	9999											
Р202028	0.515	9999	9999											
Р202029	1.916	9999	9999											
Р202030	99	9999	9999											
Р202031	99	9999	9999											
Р202032	0.31	9999	9999											
Р202033														
Р202034														
Р202035														
Р202036	4.44													
Р202037														
Р202038														
Р202039	3.615													
Р202040	7.154													
Р202041	4.195													
Р202042	4.91													
Р202043														
Р202044	0.229	99	9999											
Р202045	0.457	9999	9999											
Р202046														
Р202047	0.354	9999	9999											

Ці результати було підтверджено для деяких сполук шляхом виміру потоків іонів кальцію, викликаних анти-імуноглобуліном Е та іономіцином у CHMC. Тестування потоку Ca^{2+} виявило, що 10мкМ R921218 та 10мкМ R902420 інгібують потік іонів Ca^{2+} , викликаний анти-імуноглобуліном Е, але не справляють ніякого ефекту на потік іонів Ca^{2+} , індуктований іономіцином (див. Мал.4).

7.8 Ефект інгібування, створюємих сполуками 2,4-піримідиндіаміну, наведеними у винаході, проявляється негайно

Для перевірки негайності ефекту інгібування, деякі 2,4-піримідиндіаміни, наведені у винаході, було додано до составів, описаних вище, разом із активатором анти-IgE антитіл з метою аналізу активності клітин. Усі проаналізовані сполуки блокували індуктовану рецептором IgE дегрануляцію CHMC у такому ж ступеню, який спостерігався під час попередньої інкубації сполук CHMC протягом 10 або 30 хвилин до перехресного зв'язування рецепторів.

7.9 Кінетика фармакологічної активності *in vitro*

Сполуки R921218, R921302, R921219, R926240, R940277, R926742, R926495, R909243 та R926782 було проаналізовано в експериментах з промиванням. Під час експериментів, клітини CHMC негайно активують антитілом до анти-IgE у присутності 1,25мкМ сполуки (час - нуль), або вимивають сполуку з послідуною активацією антитілом до анти-IgE через 30,60 чи 120 хвилин. Активність інгібування згаданих составів різко падала через 30 хвилин видалення, що указує на необхідність постійного впливу цих сполук на мастоцити з метою максимального придушення дегрануляції. Аналогічні результати було отримано під час іспиту інших составів.

7.10 Токсичність: Т- та В-клітин

Здатність сполук згідно із даним винаходом проявляти інгібуючу активність при відсутності токсичності для клітин імунної системи продемонстровано в результаті клітинного аналізу в присутності В- та Т-клітин. Протоколи проведення аналізів надані нижче.

627

7.13.1 Токсичність у випадку клітин "Jurkat" (Т-клітина)

Клітини Jurkat розбавляють до концентрації 2×10^5 клітин/мл у повному середовищі RPMI (10% фетальної бичої сироватки, інактивованої термічної обробкою) та інкубують при 37°C в атмосфері 5% CO_2 протягом 18 годин. Після цього 65мкл клітин зі щільністю $7,7 \times 10^4$ клітин/мл додають до 96-лункового планшету з загостреними лунками (обробленими TC^* (* Культура клітин тканини - Перекл.), виробництва фірми Costar), що містить 65мкл 2X сполуки (остаточна концентрація розчиннику: 0,5% ДМСО, 1,5% MeOH), перемішують та інкубують протягом 18-24 годин при 37°C в атмосфері 5% CO_2 . Токсичність оцінюють за допомогою проточного цитометричного аналізу розсіювання світла клітинами.

7.13.2 Токсичність у випадку клітин "BJAB" (В-клітина)

Лінію В-клітин "BJAB" культивують у лог-фазі у суміші RPMI1640+10% фетальної бичої сироватки, інактивованої термічної обробкою, їх L-глютаміну, їх пеніциліну, їх стрептавідіну та їх бета-меркаптоетанолу при 37°C в атмосфері 5% CO_2 . Спочатку клітини BJAB збирають, відділяють на центрифугі та знову обертають у суспензії у живильному середовищі з концентрацією $7,7 \times 10^5$ клітин/мл. Далі, готують дві проби шляхом перемішування 65мкл клітин з 65мкл сполуки у присутності 0,1% розчину ДМСО у 96-лунковому планшеті з загостреними лунками. Клітини культивують зі сполукою при різних концентраціях суміші при температурі 37°C в атмосфері 5% CO_2 . Токсичність оцінюють за допомогою проточного цитометричного аналізу розсіювання світла клітинами.

7.13.3 Токсичність: аналіз клітин "Cell Titer Glo"

50мкл клітин (1×10^6 /мл) додають у кожну лунку, що містить 50мкл сполуки. Остаточна концентрація - 0,5% ДМСО, 1,5% MeOH. Планшети струшують протягом 1 хвилини з метою перемішування клітин та сполуки. Планшет інкубують при 37°C (5% CO_2) протягом 18 годин. Наступного дня відбирають 50мкл клітин із кожної лунки та вливають у 50мкл реагенту Cell Titer Glo (виробництва фірми Invitrogen). Планшети струшують протягом одної хвилини та зчитують показники за допомогою люміномітру.

7.13.4 Результати

Результати на токсичність у випадку Т- та В-клітин, наданих у формі показників IC_{50} (у мкМ), наведено у Таблиці 2 вище. За деякими виключеннями (див. Таблицю 1), усі проаналізовані сполуки не є токсичними для Т- та В-клітин при ефективній для інгібування концентрації. Аналізи, що були проведені на ембріональних В-клітинах, дали схожі результати.

7.11 Можливість використання сполук 2,4-піримідину на тваринах

Здатність сполук згідно з винаходом проявляти інгібуючу активність при дозах нижче тих, що є токсичними для тварин, було показано на прикладі сполук R921218, R921219 та R921302.

7.13.1 Сполука R921218

Сполуку R921218 досліджували у рамках широкомасштабної програми неклінічних досліджень по безпеці, які показали, що ця сполука добре переноситься гризунами, а також іншими тваринами. В результаті токсикологічних/неклінічних досліджень по безпеці сполуки R921218 було встановлено, що цей агент не викликає токсичної реакції, що потребує обмеження дози, ні при інтраназальному введенні у випадку тварин, що не є гризунами (кролики та примати), ні при оральному введенні у випадку гризунів (миші та щури) протягом 14-денного токсикологічного експерименту з багаторазовою адміністрацією доз, що в декілька разів перевищували очікувані ефективні дози, достатні для людини. Не було виявлено негативного впливу сполуки на основні показники функцій серцево-судинної, респіраторної і (або) центральної нервової системи, досліджуваних з метою визначення фармакологічної безпеки. При генетичних токсикологічних аналізах також не було

знайдено ознак ні мутагенного, ні кластогенного потенціалу; не виявлено і несприятливих наслідків після впливу на очі і шкіру. Далі приводиться короткий опис основних токсикологічних досліджень.

14-денне токсикологічне дослідження з багаторазовою адміністрацією доз внутриназально проводилося на мавпах *Сynomolgus* з дозуваннями 2,1, 4,5 або 6,3мг/кг/день. Параметри включали: клінічні спостереження, масу тіла, споживану їжу, офтальмологічні показники, кров'яний тиск, електрокардіографію, гематологічні показники, клінічні біохімічні показники, аналіз сечі, імунно-токсикологічну оцінку, загальну аутопсію, масу органів, токсикокінетичні оцінки і гістопатологію (у т.ч. носової порожнини). По жодному з параметрів дослідження не було виявлено негативних ефектів, зв'язаних із застосуванням R921218, і доза відсутності негативних проявів, що спостерігаються, була встановлена на рівні 6,3мг/кг/день.

14-денне токсикологічне дослідження з багаторазовою адміністрацією доз внутриназально проводилося на кроликах породи "Біла Новозелландская" з дозуваннями 1,7, 3,4 або 5,0мг/кг/день. Елементи спостереження включали: клінічні спостереження, масу тіла, споживану їжу, офтальмологічні показники, гематологічні показники, клінічні біохімічні показники, загальну аутопсію, масу органів, токсикокінетичні оцінки і гістопатологію (у т.ч. носової порожнини). По жодному з параметрів дослідження не було виявлено негативних ефектів, зв'язаних із застосуванням R921218 і доза відсутності негативних проявів, що спостерігаються, була встановлена на рівні 5,0мг/кг/день.

7.13.2 Сполука R921219

В експериментальних дослідженнях з визначення дозування, однократна пероральна доза 600мг/кг була прийнята як стандартна доза, при якій показано відсутність ефектів, що спостерігаються, тоді як багаторазові (протягом 7 днів) дози в розмірі 200мг/кг/день і вище не переносилися.

Аналіз *in vitro* *Salmonella*-*Escherichia coli*/зворотної мутації мікросом ссавців (тест Еймса) показав позитивний результат сполуки R921219 у ліній-аналізаторі TA1537, як з метаболічною активацією, так і без неї, що підтверджує результати проведеного раніше дослідження. Негативного впливу сполуки R921219 на жодну з інших чотирьох ліній-аналізаторів не виявлено. Установлено, що в R921219 відсутній кластогенний потенціал при дослідженні *in vitro* аналізом хромосомної аберації.

7.13.3 Сполука R921302

Було проведено декілька експериментальних неклінічних досліджень на гризунах. Для мишей виявлена переносність пероральної дози до 1000мг/кг протягом до 7 днів. Проведено 14-денне токсикологічне дослідження на мишах із застосуванням пероральних доз 100, 300 і 1000мг/кг. Доза 1000мг/кг не витримувалася, а доза 300мг/кг привела до появи гістопатологічних змін вульви. Доза 100мг/кг була прийнята як

стандартна доза, при якій показано відсутність ефектів у дослідженні. Проведено 28-денне токсикологічне дослідження з застосуванням пероральних доз 100мг/кг раз у день, 100мг/кг два рази в день, 300мг/кг раз у день і 300мг/кг два рази в день. Нестерпність до сполуки R921302 з'явилася при дозуваннях 300мг/кг раз у день і два рази в день. Нижчі дози (100мг/кг раз у день, або два рази в день) переносилися добре (результати клінічних і гістопатологічних аналізів ще не відомі). Дослідження на щурах із застосуванням пероральних доз 50, 150 і 300мг/кг протягом 32 днів показало гарну переносність (результати клінічних і гістопатологічних аналізів ще не відомі).

Аналіз *in vitro* *Salmonella*-*Escherichia coli*/зворотної мутації мікросом ссавців (тест Еймса) показав позитивний результат R921302 у ліній-аналізаторі TA98 з S9 і TA1537, як з метаболічною активацією, так і без неї. Негативного впливу сполуки R921302 на жодну з інших трьох ліній-аналізаторів не виявлено. При дослідженні *in vitro* за допомогою аналізу хромосомної аберації було встановлено, що в сполучі R921302 відсутній кластогенний потенціал.

7.12 Біодоступність сполук 2,4-піримідиндіаміну при пероральному застосуванні

Більш 50 сполук 2,4-піримідиндіаміну згідно із винаходом було проаналізовано на предмет пероральної біодоступності. У ході дослідження сполука та розчиняли в різних розчинниках (наприклад, розчин ПЕГ 400 і суспензія карбоксиметилцелюлози) для внутрішньовенного і перорального введення щурам. Після введення сполука у відбирали і досліджували зразки плазми. Концентрацію сполук у плазмі визначали методами високоефективної рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (PX/MS/MS). Фармако-кінетичні аналізи проводили на основі даних про концентрації в плазмі. Фармако-кінетичні параметри, що представляють інтерес, включають: кліренс (CL), обсяг розподілу при гомеостазі (Vss), термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$), і пероральну біодоступність (%F).

Фармако-кінетичні дослідження вказують на те, що багато сполук 2,4-піримідиндіаміну є перорально доступними, при цьому %F досягає приблизно 50% (у діапазоні 0-50%). Період напіввиведення змінювався від 30 хвилин до 3 годин. Зокрема сполуки R940350, R935372, R935193, R927050 та R935391 дали позитивні результати щодо пероральної біодоступності та періоду напіввиведення при дослідженнях на щурах. Таким чином, дослідження підтверджують що ці сполуки 2,4-піримідиндіаміну являються згодними для перорального використання.

7.13 Ефективність сполук при лікуванні алергії

Ефективність сполук R926109, R921218, R921219, R921302, R926495, R926508, R926742, R926745 та R945150 *in vivo* при лікуванні алергії оцінювали за допомогою моделі пасивної шкірної анафілаксії (ПША) на мишах. Ця модель дозволяє пряме вимірювання дегрануляції мастоцитів тканин, визваної IgE. У цій моделі тварини, сенсибілізовані до IgE, піддаються дії алергену, і

зміна проникності шкірної судинної мережі в результаті виділення гістаміну гладкими клітинами вимірюється по зміні кількості проникнення барвника в навколишні тканини. Придушення викиду медіатора сполуками, що модулюють дегрануляцію гладких клітин, легко вимірюється витягом барвника з тканини.

7.13.1 Протокол та результати дослідження

При аналізі пасивної шкірної анафілаксії, мишей пасивно сенсibilізують внутридермальною ін'єкцією IgE-антитіл анти-дінітрофенолу (ДНФ) (день - 1). У заздалегідь визначений момент часу тварини одержують досліджувану сполуку. (День 0). Модуюча дія сполуки на дегрануляцію шкірних гладких клітин вимірюється після внутрішньовенного введення ДНФ, сполученого з людським сироватковим альбуміном (ЛСА-ДНФ), разом із синім барвником Еванса. Виникає в результаті перехресне зв'язування рецептора IgE і наступне підвищення судинної проникності, викликане дегрануляцією гладких клітин, визначається виміром обсягу трансудації барвника в прилягаючі тканини. Барвник витягають із тканини формамидом і зчитують коефіцієнт поглинання екстракту при 620нм. Інгібуючий ефект лікування сполука ом виражається як процент інгібування в порівнянні з ефектом лікування нейтральним засобом, тобто як процент зниження A_{620} .

У дослідженні було застосовано дві позитивні контрольні сполуки: антагоніст гістаміну - діфенгідрамін і антагоніст серотоніну - ципрогептадін. Обидва медіатори (гістамін і серотонін) звільняються з гладких клітин миші після дегрануляції за допомогою IgE рецептору. Обидві контрольні сполуки інгібують реакцію пасивної шкірної анафілаксії; тому у наступних експериментах звичайно використовували ципрогептадін. Ципрогептадін інгібує реакцію пасивної шкірної анафілаксії з відтворенням результатом на 61% \pm 4% (8мг/кг і.р.* (* внутріочеревинно - перекл.), час премедикації - 30 хвилин, число експериментів n=23).

7.13.2 Результати

Інгібування судинної проникності за допомогою $Fc\epsilon R$ в залежності від дози спостерігалася при збільшенні дози сполук R921218, R926109, R921219 і RR921302. Ці сполука та застосовували або у виді розчину (67% ПЕГ/33% цитратного буферу), або як водну суспензію (1,5% Avicel). Результати показують виражену залежність між рівнем змісту сполука у в плазмі, ефективністю *in vivo*, і активністю *in vitro*. Найбільш сильнодіючий сполука, R921219, демонструє активність при рівні впливу на кровоносну систему близько 10мкг/мол (68% інгібування при застосуванні дози 100мг/кг) у порівнянні з R921302, що являє менш активну молекулу і знижує трансудацію плазми на 42% при застосуванні дози в 100мг/кг. Більш того, тривалість впливу сполука у позначалася на тривалості інгібуючої активності. Так, сполука R921302, що має найбільшу метаболічну стабільність згідно з результатами фармакокінетичних досліджень, інгібує судинну проникність протягом 1-2 годин, що попереджує

виникнення сигналів рецептора, викликаних антигеном, після чого її ефективність знижується. Усі ці дані приведені в Таблицях 3 і 4.

ТАБЛИЦЯ 3						
Ефективність R921218, R926109, R921219 і R921302 при аналізі пасивної шкірної анафілаксії						
Сполука	Спосіб введення	Заповнювач	Тривалість премедикації (хв.)	Доза (мг/кг)	% інгібування	Зміст у плазмі (мкг/мл)
R921218	Перор.	67%ПЕГ/33% цитратний буфер	10	50	7	3
				100	11	4
				200	50	18
R926109	Перор.	67%ПЕГ/33% цитратний буфер	15	50	22	N/O
				100	32	
				200	48	
R921219	Перор.	1,5% Авіцел/вода	15	30	25	0,4
				100	68	4
				300	92	11
R921302	Перор.	1,5% Авіцел/вода	60	50	35	25
				100	42	38
				150	56	64
				200	93	105

ТАБЛИЦЯ 4						
Тривалість дії R921219 та R921302 при аналізі пасивної шкірної анафілаксії						
Сполука	Спосіб введення	Заповнювач	Доза (мг/кг)	Тривалість премедикації (хв.)	% інгібування	Зміст у плазмі (мкг/мл)
RR921302	Перор.	1,5% Авіцел/вода	200	30	89	88
				60	83	53
				120	82	61
				240	37	8

Схожа активність *in vivo* спостерігалася у сполуках R926495, R926508, R926742, R926745 і R926150, що мали здатність до інгібування реакції пасивної шкірної анафілаксії при пероральному застосуванні у формулі на основі ПЕГ (дані не наводяться).

7.14 Ефективність сполук при лікуванні астми

Ефективність сполук R921218, R921302, R926495, R926508, R926742 та R921219 при лікуванні астми було продемонстровано за допомогою моделі алергічної астми в овець. Протягом декілька хвилин після впливу вдихуваного антигену (*Ascaris suum*), в овець розвивається бронхостеноз, при цьому максимальна обструкція дихальних шляхів спостерігається під час початкової алергійної реакції. Швидше за все, цю початкову фазу обструкції дихальних шляхів викликає визволення попередньо сформованих медіаторів гладких клітин. Крім початкової алергійної реакції модель овець дозволила оцінити ефект від впливу вказаних сполук на пізню астматичну реакцію і неспецифічну гіперчутливість дихальних шляхів, що розвивається в результаті локального або місцевого впливу алергену на дихальні шляхи. В овець неспецифічна гіперчутливість дихальних шляхів розвивається протягом декількох годин після впливу антигену, і може тривати до двох тижнів. Викладені нижче результати демонструють потенціал проаналізованих з'єднань щодо інгібування каскаду подій, що можуть розвиватися в результаті звільнення цитокінів із гладких клітин.

7.15.1 Протокол дослідження

У моделі алергійної астми овець, тварин піддають впливові випробовуваної сполуки в аерозольній формі через ендотрахеальну трубку з наступним впливом аерозольного антигену, отриманого з круглого хробака, *Ascaris suum*, на який в овець маєється природна алергія. Стимуляція алергеном приводить до прямого бронхостенозу (як початкової алергійної реакції, так і пізньої астматичної реакції) і стійкої неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів. Ці три характеристики схожі із симптомами, що

виявляються в людей, що страждають алергічною астмою. Активність випробовуваної сполуки визначають по зміні опору у легені (RL), що розраховують по обмірюваному черезлегеньовому тиску, потоку повітря і дихальному обсягу. Контрольні дані за попередні періоди, отримані від тих же овець після лікування фізіологічним розчином у порівнянні з впливом алергену, показують різке підвищення RL під час початкової алергічної реакції, що триває близько 2-3 годин після роздратування алергеном. Пізня астматична реакція дає менш значне підвищення RL, що виникає близько 5-6 годин після впливу алергену і зникає протягом 8 годин після впливу. Двадцять чотири години після впливу вимірюють реакцію на дозу карбахола для виміру неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів. Це виражають як дозу карбахола, необхідну для підвищення RL на 400% у порівнянні з базовою величиною. (Цей вимір називають провокаційною концентрацією карбахола, необхідної для підвищення RL на 400% у порівнянні з базовою величиною (PC400). Дані порівнюють з контрольними даними за попередні періоди для тому ж випробовуваного при введенні контрольного аерозоля і впливі *Ascaris suum*.

7.15.2 Результати

Усі проаналізовані сполуки показали ефект інгибування пізньої астматичної реакції і стійкої неспецифічної гіперчутливості, а деякі з цих сполук інгибували і початкову алергічну реакцію. Оптимальні результати по кожній зі сполук, отримані в результаті ряду досліджень для оцінки активності у випадку різної тривалості премедикації і різних складів розчинів і суспензій, приведені в Таблиці 5. Ефективність впливу R921218 на початкову алергічну реакцію залежить від складу сполуки, при цьому найбільший ефект спостерігали при дозуванні 30мг/вівцю вводючи 10%-ний розчин в етанолі методом аерозоля. Сполуки R926495, R926742, R926508 і R921219, застосовані на чотирьох різних вівцях з дозуванням 45мг/вівцю у водній суспензії за 60 хвилин до впливу алергену, показали блокування пізньої астматичної реакції і неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів. На додаток до цих пізніх проявів, початкова алергічна реакція теж була значно знижена лікуванням сполуками R921219, R926508 або R926495. Ефективність сполуки RR921302 досліджували з застосуванням заповнювача 45%ПЕГ400/55% цитратного буферу. За таких умов, сполука R921302, введена у дозі 30мг/вівцю за 60 хвилин до впливу, блокувала астматичну реакцію і неспецифічну гіперчутливість дихальних шляхів, але початкова алергічна реакція залишилася без змін. Отримані дані чітко продемонстрували, що згадані сполуки мають здатність блокувати астматичну реакцію в овець, що мають алергію. Спостерігається значне інгибування всіма сполуками неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів і пізньої астматичної реакції в порівнянні з контрольними даними за попередні періоди. Початкову алергічну реакцію значною мірою інгибували R921219, R926508 і R926495 (54%, 21% і 33% відповідно). На відміну від них, R921218, R921302 і R926742 не

інгибували початкову алергічну реакцію при використанні сполук у виді водної суспензії.

ТАБЛИЦЯ 5

Ефективність типових сполук у моделі алергічної астми овець

Сполука	Доза (мг/вівцю)	Тривалість премедикації (хв.)	Застосування	НАР (%) інгибування	НАР (%) інгибування	НГДП (%) інгибування
R921218	30	15	10% етанол	46	73	101
R926742	45	60	Водна суспензія	-19	87	94
R926495	45	60		33	85	41
R926508	45	60		21	90	88
R921219	45	60		56	75	90
RR921302	30	60	45%ПЕГ 400/55% цитратний буфер	-28	86	82

7.15 Ефективність сполук при лікуванні астми

Ефективність сполук R921304 і R921219 при лікуванні астми було продемонстровано також на моделі алергічної астми мишей.

7.15.1 Протокол дослідження

Мишей сенсibiliзують до овалбуміну (курячого білка) у присутності ад'юванта (квасців) внутрішчеревинним способом у день 0 і день 7. Через тиждень мишам внутриназально вводять овалбумін - у дні 14, 15 і 16 (модель з більшою точністю) або в день 14 (модель з меншою точністю). Такі сенсibiliзація і режим впливу приводять до гіперчутливості дихальних шляхів і запальному процесу в легені, що представляє дві домінуючі характеристики алергічної астми у людини. У мишачій моделі реакцію дихальних шляхів *in vivo* вимірюють загальним плетизмографом, що визначає PENH (enhanced Pause, Buxco Electronics). PENH являє безрозмірний показник, що складається з максимальної швидкості вдиху, максимальної швидкості видиху, тривалості вдиху, тривалості видиху, тривалості релаксації, і вважається підтвердженням параметром чутливості дихальних шляхів. Реакцію на вплив алергену (OVA) порівнюють із тваринами, на яких впливали чистим фізіологічним розчином. Через двадцять чотири години після впливу, мишам вводять підвищені дози метахоліну (агоніст мускаринових рецепторів), що викликає скорочення гладкої м'язової тканини. У мишей, підданих впливові овалбуміна, спостерігається значна гіперчутливість дихальних шляхів до метахоліну в порівнянні з мишами, що одержували фізіологічний розчин. Крім того, у дихальних шляхах мишей, підданих впливові овалбуміна, було виявлено клітинний інфільтрат на відміну від мишей, яким вводили фізіологічний розчин. Інфільтрат складається в основному з еозинофілів з малою частиною нейтрофілів і мононукліїних клітин.

Використання цієї моделі для оцінки дрібних молекулярних інгібіторів дегрануляції гладких клітин було обґрунтовано декількома способами. По-перше, на мишах з дефіцитом гладких клітин (W/W^v) було показано, що викликані овалбуміном реакції залежать від присутності мастоцитів. У мишей з дефіцитом гладких клітин сенсibiliзація і вплив овалбуміном не привели до гіперчутливості дихальних шляхів і виділенню еозинофілів. По-друге, було виявлено, що стабілізатор гладких клітин кромолин може блокувати викликані овалбуміном гіперчутливість і запалення дихальних шляхів (дані не приводяться). Застосування цієї моделі для оцінки сполук для лікування астматичних реакцій, що можуть мати місце завдяки іншим механізмам окрім стабілізації

мастоцитів, улаштовується також інгібуючим ефектом застосування стероїдів дексаметазона і будесонида при наліку бронхостенозу, викликаному метахолином.

7.15.2 Результати

Ефективність сполуки R921304 оцінювали при інтраназальному застосуванні протягом 10 днів підряд, з 7 по 16 день, при дозуванні 20мг/кг; при цьому останні три дози вводилися за 30 хвилин перед введенням фізрозчину, або овальбуміну. R921304 успішно інгибував викликану овальбуміном гіперчутливість дихальних шляхів до метахолину у порівнянні з мишами, що одержували тільки заповнювач.

У рамках протоколу з меншою точністю, при якому овальбумін вводили мишам однократно, у день 14, було продемонстровано, що введення сполуки R921219 підшкірно в дозуванні 70мг/кг у суміші 67%ПЕГ400/33% цитратного буферу за 30 хвилин до введення овальбуміну або фізрозчину цілком блокує гіперчутливість дихальних шляхів і клітинну інфільтрацію, викликані овальбуміном.

Ці результати ясно демонструють ефективність сполук R921219 і R921304 при інгибуванні реакції дихальних шляхів у мишачій моделі алергійної астми.

7.16 Сполуки 2,4-піримідиндіаміна інгібують фосфорування білків у прямому напрямку від тірозинкінази селезінки в активованих мастоцитах

Інгібуючий вплив сполук 2,4-піримідиндіаміну на фосфорування білків у прямому напрямку від Syk-кінази селезінки досліджували за допомогою сполук R921218, R218219 і R921304 у CHMC, активованих Ig-рецепторами.

Для проведення аналізу клітини CHMC інкубували в присутності різних концентрацій досліджуваної сполуки (0,08мкм, 0,4мкм, 2мкм і 10мкм) протягом 1 години при температурі 37°C. Потім клітини стимулювали анти-Ig антитілом за допомогою викладеного вище методу. Через 10 хвилин клітини лизували і виділяли клітинні білки за допомогою електрофорезу у поліакріламідному гелі в присутності додецилсульфату натрію (SDS PAGE). Після електрофорезу, фосфорування білків визначали імуноблотом як показано на Мал.7, 10 та 11A-D. Поставником антитіл була компанія "Cell Signaling Technology", місто Беверлі, шт. Масачусетс.

Зазначені на Мал.7, 10 і 11A-D досліджувані сполуки інгибували фосфорування білків у прямому, але не в зворотному напрямку від Syk-кінази селезінки, у сигнальному каскаді IgE-рецепторів, що підтверджує як можливість інгибування зворотної дегрануляції, викликаній IgE, так і реалізацію інгібуючої активності сполук шляхом інгибування Syk-кінази селезінки.

7.17 Біохімічні аналізи показують, що сполуки 2,4-піримідиндіаміну інгібують Syk-кіназу селезінки

Декілька сполук 2,4-піримідиндіаміну було проаналізовано для виявлення їхньої здатності інгибувати фосфорування субстрату пептиду, що каталізується Syk-кіназою селезінки, методом біохімічного аналізу флюоресцентної поляризації з ізольованою Syk-кіназою. У даному експерименті сполуку розбавляють до 1% ДМСО в буфері кінази

(20M N2-гідроксietилпіперазин-N-2-етансульфонові кислоти, pH 7,4, 5mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 1mM дітіотреїтолу, 0,1мг/мол ацетильованого бичачого гамма-глобуліну). Сполуку перемішують у 1% ДМСО (0,2% ДМСО - остаточно) з аденозінтрифосфат/субстратним розчином при кімнатній температурі. Syk-кіназу селезінки (виробництва фірми Upstate, Лейк Плесід, Нью-Йорк) додають до остаточного обсягу реакції, 20мкл, та інкубують реакцію протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Остаточні умови ферментної реакції: 20mM N-2-гідроксietилпіперазин-N-2-етансульфонові кислоти, pH 7,4, 5mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 1mM дітіотреїтолу, 0,1мг/мол ацетильованого бичачого гамма-глобуліну, 0,125нг Syk-кінази, 4мкм аденозінтрифосфату, 2,5мкм пептидного субстрату (біотин-EQDEPEGDYEEVLE-CONH₂, SynPer Corporation). ЭДТУ (10mM - кінцевий)/анти-фосфоSyk антитіло (1X - кінцевий)/флюоресцентну мітку фосфопептиду (0,5X - кінцевий) додають до буферного розчину фосфопептиду для припинення реакції та одержання загального обсягу 40мкл відповідно до інструкції виготовлювача (PanVera Corporation). Планшет інкубують протягом 30 хвилин у темряві при кімнатній температурі. Планшети зчитують на апараті флюоресцентної поляризації для планшетів "Полярион" (виробництва фірми Tecan). Дані перераховують згідно з кількістю наявного фосфопептиду по каліброваній кривій, отриманій в результаті порівняння з конкурентом фосфопептиду, наданим у комплекті для аналізу тірозин-кінази (Tyrosine Kinase Assay Kit, Green) (виробництва PanVera Corporation).

Результати аналізу наведені нижче в Таблиці 6:

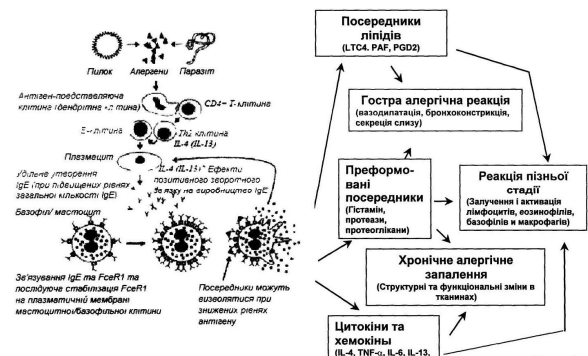
Сполука No.	IC ₅₀ (в мкМ)
R926505	0,0703
R926508	0,1315
R926594	0,7705
R926715	0,534
R926745	0,0925
R926782	0,1165
R926791	0,207
R926813	0,4047
R926816	0,0615
R935138	0,2288
R935190	0,0465
R935191	0,045
R935193	0,075
R935194	0,1687
R935196	0,2655
R940255	0,7705
R940256	2,787
R940269	0,685
R940275	0,7335
R940276	0,1265
R940277	0,2143
R940290	0,187
R945071	0,4295
R945140	0,611
R945142	2,007
R945144	0,383
R921302	0,2678
R908702	0,0378
R908712	0,024
R909268	0,1253
R920410	0,157
R926753	0,108
R926757	0,5103
R926834	0,292
R926839	0,055
R926891	0,1695
R926931	0,2553

Сполука No.	IC ₅₀ (в мкМ)
R935237	0,0455
R935293	0,0465
R935302	0,0265
R935304	0,042
R935307	0,057
R935309	0,098
R935310	0,2003
R940323	0,062
R940338	0,028
R921303	0,00045
R940347	0,0345
R921304	0,01275
R950368	0,0107
R950373	0,0665

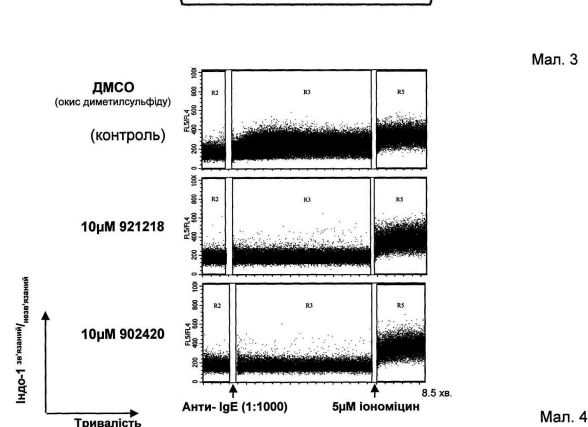
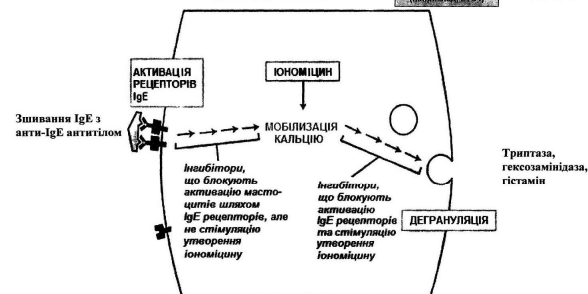
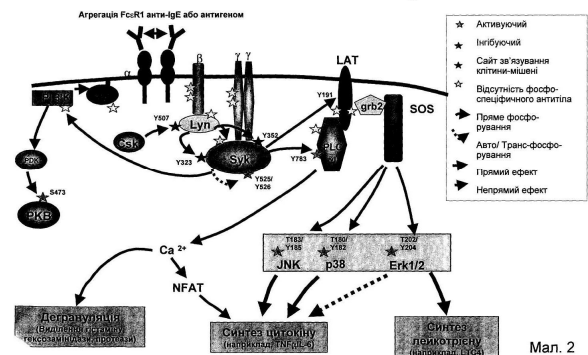
Ці дані показують, що всі досліджені сполуки, за винятком R945142 і R909236, інгібують фосфорування Syk-кінази з параметрами IC₅₀ у субмікромольному діапазоні. Усі досліджені сполуки інгібують фосфорування Syk-кінази з параметрами IC₅₀ у мікромольному діапазоні.

Хоча вищевикладений винахід був докладно описаний з метою полегшення розуміння, в масштабах прикладених заявок можливі визначені зміни і модифікації. Відповідно з цим, описані приклади реалізації варто вважати ілюстративними, а не обмежувачими, і уяляти, що винахід не обмежується елементами, приведеними в сьогоднішній, але може бути модифікований в масштабах і відповідно еквівалентам прикладених заявок.

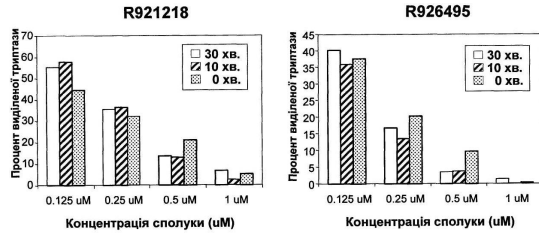
Уся література і посилання на патентну інформацію, приведені в дійсній заяві по праву посилання входять, у всіх можливих цілях, у заяву.



Сигнальний шлях мастоциту FcεR1



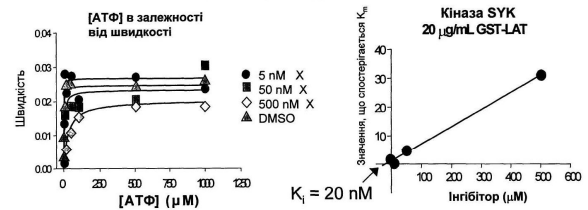
469



81758

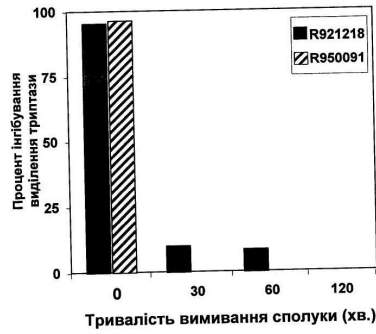
470

Вказані сполуки інгібують
Сук-кіназу конкурентно з АТФ

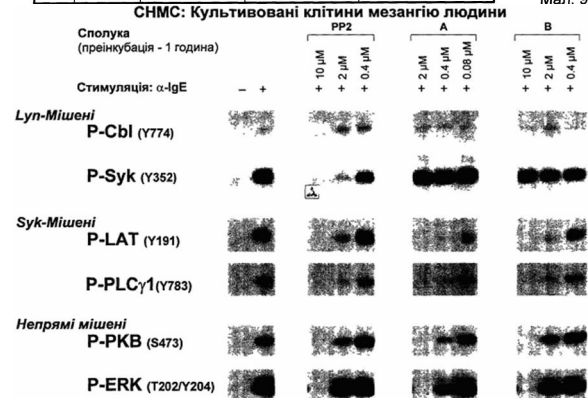


	DMSO	5 nM X	50 nM X	500 nM X
V_{max}	.025	0.027	.023	0.020
K_m	1.54	0.79	4.5	31

Мал. 5

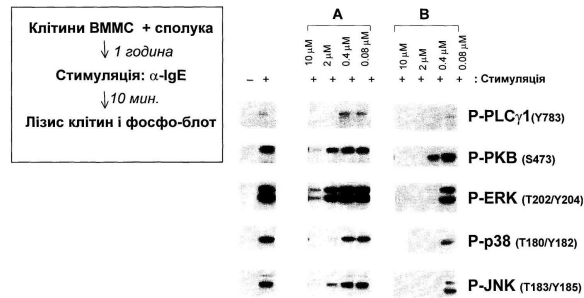


Мал. 9



Мал. 6

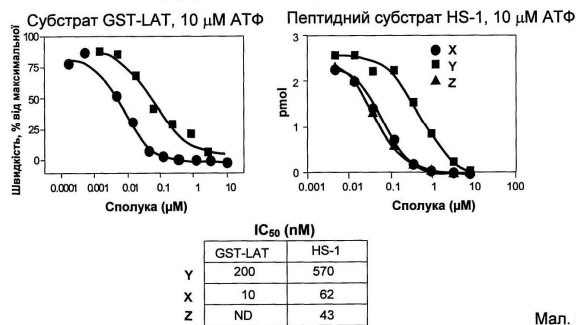
Інгібування фосфорування протеїнів у прямому напрямку
від Syk-кінази в клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMS), активованих
рецептором Fcε



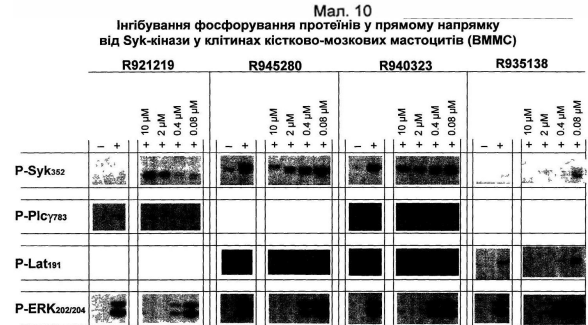
Мал. 7

Виявлені сполуки ефективно
інгібують активність Syk-кінази

Аналіз Syk-кінази людини методом
флуоресцентної поляризації *in vitro*

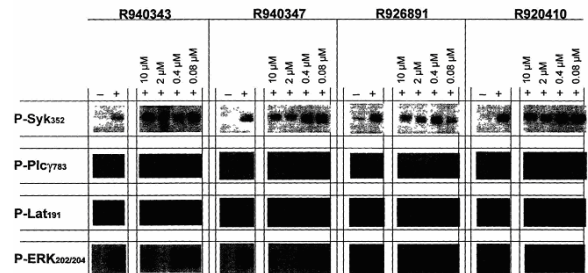


Мал. 8



Мал. 11A

Інгібування фосфорування протеїнів у прямому напрямку
від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMS)



Мал. 11B

471

81758

472

Інгібування фосфорування протеїнів у прямому напрямку
від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC)

	R926321						R950368						R926594						R935310					
	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M
P-Syk ₃₅₂																								
P-Plc γ ₇₈₃																								
P-Lat ₁₉₁																								
P-ERK _{202/204}																								

Інгібування фосфорування протеїнів у прямому напрямку
від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC)

Мал.11С

	R935237						R926813						R926839						R908712					
	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M	-	+	10 μ M	2 μ M	0.4 μ M	0.08 μ M
P-Syk ₃₅₂																								
P-Plc γ ₇₈₃																								
P-Lat ₁₉₁																								
P-ERK _{202/204}																								

Мал. 11D