(19) UA (11) 82 196 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: a200500801, 29.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.03.2008

(30) Приоритет: 29.07.2002 US 60/399,673
31.01.2003 US 60/443,949
06.03.2003 US 60/452,339
29.07.2003 US 10/631,029

(46) Дата публикации: 25.03.2008A61K 31/506
20060101CFI20070115RHUA A61K 31/519
20060101CLI20070115RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US2003/024087, 20030729

(72) Изобретатель:
Синг Реджиндер, GB,
Аргаде Анкуш, IN,
Паян Дональд Дж., GB,
Клоуф Джефри, US,
Кейм Холгер, DE,
Силвейн Кетрин, FR,
Ли Хуи, CN,
Бамидипати Сомасекхар, IN

(73) Патентовладелец:
РИГЕЛЬ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК., US

(54) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ 2, 4-ПИРИМИДИНДИАМИНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

В данном изобретении представлены методы лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний с помощью соединений 2,4-пиримидиндиамина, а также методы лечения, профилактики и облегчение сопроводительных симптомов. Конкретные примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить или предотвратить с помощью указанных соединений, включают ревматоидный артрит и/или его сопроводительные симптомы, системную красную волчанку и/или ее сопроводительные симптомы и рассеянный склероз и/или его сопроводительные симптомы.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 06, 25.03.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

(19) UA (11) 82 196 (13) C2

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: a200500801, 29.07.2003

(24) Effective date for property rights: 25.03.2008

(30) Priority: 29.07.2002 US 60/399,673
31.01.2003 US 60/443,949
06.03.2003 US 60/452,339
29.07.2003 US 10/631,029

(46) Publication date: 25.03.2008 A61K 31/506
20060101CFI20070115RHUA A61K 31/519
20060101CLI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/US2003/024087, 20030729

(72) Inventor:
Singh Rajinder, GB,
Argade Ankush, IN,
Payan Donald G., GB,
Clough Jeffrey, US,
Keim Holger, DE,
Sylvain Catherine, FR,
Li Hui, CN,
Bhamidipati Somasekhar, IN

(73) Proprietor:
RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) METHODS OF TREATING OR PREVENTING AUTOIMMUNE DISEASES WITH 2,4-PYRIMIDINEDIAMINE COMPOUNDS

(57) Abstract:

The present invention provides methods of treating or preventing autoimmune diseases with 2,4-pyrimidinediamine compounds, as well as methods of treating, preventing or ameliorating symptoms associated with such diseases. Specific examples of autoimmune diseases that can be treated or prevented with the compounds include rheumatoid arthritis and/or its associated symptoms, systematic lups erythematosis and/or its associated symptoms and multiple sclerosis and/or its associated symptoms.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 06, 25.03.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

(19) UA (11) 82 196 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200500801, 29.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.03.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 29.07.2002 US 60/399,673
31.01.2003 US 60/443,949
06.03.2003 US 60/452,339
29.07.2003 US 10/631,029

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 25.03.2008 A61K 31/506
20060101CFI20070115RHUA A61K 31/519
20060101CLI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/US2003/024087, 20030729

(72) Винахідник(и):
Сінг Реджіндер, GB,
Аргаде Анкуш, IN,
Паян Дональд Дж., GB,
Клоуф Джефрі, US,
Кейм Холгер, DE,
Сілвейн Кетрин, FR,
Лі Хуі, CN,
Бамідіпаті Сомасекхар, IN

(73) Власник(и):
РІГЕЛЬ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., US

(54) ВИКОРИСТАННЯ СПОЛУК 2,4-ПІРИМІДИНДІАМІНУ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ АУТОІМУННИМ ХВОРОБАМ

(57) Реферат:

В даному винаході представлені методи лікування або профілактики аутоімунних захворювань за допомогою сполук 2,4-піримідиндіаміну, а також методи лікування, профілактики та полегшення супровідних симптомів. Конкретні приклади аутоімунних захворювань, які можна лікувати або запобігти з допомогою вказаних сполук, включають ревматоїдний артрит та/або його супровідні симптоми, системний червоний вовчак та/або його супровідні симптоми та розсіяний склероз та/або його супровідні симптоми.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Згідно з §119(e) частини 35 Зводу Законів США (United States Code -U.S.C.), дійсна заявка є переважаючою стосовно нижчеперелічених заявок: реєстраційний номер 60/399,673, дата подання 29 липня 2002; реєстраційний номер 60/443,949, дата подання 31 січня 2003 та реєстраційний номер 60/452,339, дата подання 6 березня 2003.

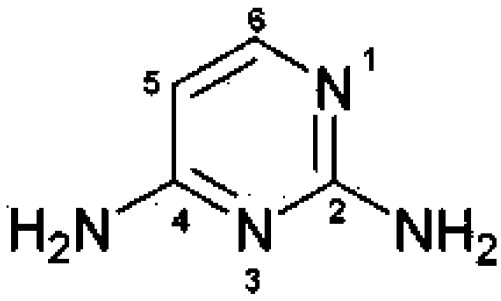
Даний винахід має відношення в основному до 2,4-піримідиндіамінових сполук, фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, проміжних сполук, синтетичних методів виробництва цих сполук та методів використання цих сполук та композицій у різних сферах, наприклад при лікуванні або профілактиці аутоімунних захворювань та/або симптомів, що з ними пов'язані.

Перехресне зшивання Fc рецепторів, таких як рецептор високої спорідненості для IgE (Fc ε RI) та/або рецептор високої спорідненості для IgG (Fcγ RI), активізує сигнальний каскад у тучних клітинах, базофілах та інших імунних клітинах, який призводить до виділення хімічних посередників, відповідальних за багато несприятливих подій. Наприклад, таке зшивання призводить до виділення наперед-сформованих медіаторів анафілактичних реакцій гіперчутливості типу I (реакції гіперчутливості негайного типу), таких як гістамін, з місця зберігання у гранулах через дегрануляцію. Це також призводить до синтезу та виділення інших медіаторів, включаючи лейкотрієни, простагландіни та фактори активації тромбоцитів (PAF), які грають важливу роль у перебігу реакцій запалення. Додаткові медіатори, 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 Fcε RI та/або Fcγ RI, містить набір клітчатих протеїнів. Найбільш важливими міжклітчатими розмножувачами сигналу являються тирозинкінази. Важливою тирозинкіназою, що бере участь у шляхах переносу сигналу, пов'язаного із зшиванням Fcε RI та/або Fcε RI рецепторів, а також інших сигнальних трансдукційних каскадів, є Syk-кіназа [див. Valent et al., 2002, Intl. J. Hematol. 75 (4): 257-362].

Оскільки медіатори, виділені в результаті перехресного зшивання Fcε RI та Fcγ RI рецепторів, являються відповідальними за, або грають важливу роль у маніфестації численних несприятливих подій, дуже бажано мати в наявності сполуки, здатні інгібувати сигнальний каскад (каскади), які ініціюють їхнє виділення. Більш того, завдяки критичній ролі, яку Syk-кінази грають у сигнальному каскаді цих та інших рецепторів, наявність сполук, здатних інгібувати Syk-кіназу, також була б бажаною.

Одним з аспектів даного винаходу є пропозиція нових сполук 2,4-піримідиндіаміну, які, як буде більш детально наведено нижче, проявляють біологічну активність у ряді напрямів. Взагалі, ці сполуки містять 2,4-піримідиндіаміновий "стрижень", що має таку структуру та систему нумерування:



Сполуки згідно з даним винаходом заміщаються у місті приєднання азоту (N2) до атому C2 з метою утворення вторинного аміну та можуть за бажанням заміщатись додатково в одній або декількох позиціях: у місці приєднання азоту (N4) до атомів C4, C5 та/або C6. При заміщенні у позиції N4, замінник утворює вторинний амін. Замінник в вузлі N2, а також замінники в інших позиціях, можуть широко різнитися за своїми характеристиками та фізико-хімічними властивостями. Наприклад, замінник (и) можуть являти собою розгалужений, нерозгалужений або циклічний алкіл, розгалужений, нерозгалужений або циклічний гетероалкіл, моно- або поліциклічний аріл, моно- або поліциклічний гетероаріл, або комбінації цих груп. Ці групи заміщення можуть далі заміщатись, як буде більш детально описано нижче.

Замінники N2 та/або N4 можуть бути прикріплені безпосередньо до відповідних атомів азоту, або відділені від відповідних атомів азоту за допомогою лінкерів, що можуть бути однаковими або різними. Природа лінкерів може бути різноманітною та може включати практично будь-яку комбінацію атомів або груп, придатних для віддалення однієї частини молекули від іншої. Наприклад, лінкером може бути ациклічний 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 подібні), моноциклічний або поліцеклічний вуглеводневий міст {наприклад, [1,2] бензол-, [2,3] нафталін-, та подібні), простий звичайний ациклічний гетероатомний або гетероалкілдіїловий міст {наприклад, -O-, -S-, -S-O-, -NH-, -PH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S(O)NH-, -$S(O)_2$NH-, -O-CH_2-, -CH_2 -O-CH_2-, -O-CH=CH-CH_2-, та подібні), моноциклічний або поліциклічний гетероаріловий міст {наприклад, [3,4]фуран-, пиридин-, тіофен-, піперидін-, піперазин-, піразидін-, піролідин-, та подібні) або комбінації таких мостів.

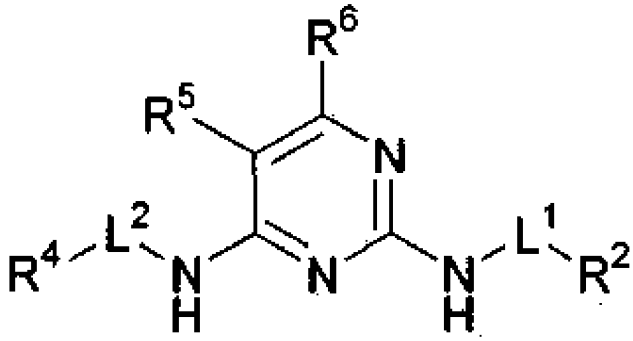
UA 82196 C2

UA 82196 C2

Замінники у позиціях N2, N4, C5 та/або C6, а також потенціальні лінкери, можуть далі замінятися однією або декількома однаковими або різними групами замінників. Природа цих груп заміщення може бути різноманітною. Необмежені приклади придатних груп замінників включають розгалужені, нерозгалужені або циклічні алкіли, моно- або поліциклічні аріли, розгалужені, нерозгалужені або циклічні гетероалкіли, моно- або поліциклічні гетероаріли, галоідоідувуглеводні, розгалужені, нерозгалужені або циклічні галоідоалкіли, гідроксіли, оксоти, тіоксоти, розгалужені, нерозгалужені або циклічні алкокси, розгалужені, нерозгалужені або циклічні галоідо-алкокси, трифторметоксили, моно- або поліциклічні арілоксіли, моно- або поліциклічні гетероарілоксіли, ефіри, спирти, сульфіди, тіоефіри, сульфаніли (тіоли), іміни, азоди, азіди, аміни (первинний, вторинний та третинний), нітрили (будь-які ізомери), цианати (будь-які ізомери), тіоцианати (будь-які ізомери), нітрозо-групи, нітро-групи, діази, сульфоксиди, сульфоніли, сульфонові кислоти, сульфаміди, сульфонаміди, ефіри сульфамінових кислот, альдегіди, кетони, карбонові кислоти, складні ефіри, аміди, амідіни, формадіни, амінокислоти, ацетилени, карбамати, лактони, лактами, глюкозіди, глюконуріди, сульфони, кетали, ацетали, тіокетали, оксими, оксамінові кислоти, ефіри оксамінових кислот, тощо, та комбінації цих груп. Групи замінників, що мають функціональну здатність до реакції, можуть бути захищені або не захищені, як добре відомо у цій галузі науки.

З

У одному з ілюстративних прикладів, сполуки 2,4-піримідиндіамінів згідно з даним винаходом являють собою сполуки, що мають наступну структурну формулу (I):



включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, де:

структурні ланки L^1 та L^2 кожна, незалежно одна від одної, вибираються з групи, що містить прямий зв'язок та лінкер;

R^2 вибирається з групи, що містить (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними R^8 групами, (C3-C8) циклоалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, циклогексил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, 3-8-членний циклогетероалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C5-C15) арил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, феніл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8 та 5-15-членний гетероаріл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

R^4 вибирається з групи, що містить водень, (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C3-C8) циклоалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, циклогексіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, 3-8-членний циклогетероалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C5-C15) аріл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, феніл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8 та 5-15-членний гетероаріл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

R^5 вибирається з групи, що містить R^6, (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C1-C4) алканіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C2-C4) алкеніл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8 та (C2-C4) алкініл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

Кожний R^6 незалежно вибирається з групи, що складається з водню, електронегативної групи, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3) галоідоалкілоксі, (C1-C3) пергалоідоалкілоксі, $-NR^cR^c$, галоген, (C1-C3) галоідоалкіл, (C1-C3) пергалоідоалкіл, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, -N3, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$; $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ та $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, (C5-C10) арілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8, фенілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C6-C16) арілалкілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8, 5-10-членного гетероарілу, довільно

UA 82196 C2

UA 82196 C2

заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R та 6-16-членного гетероарілалкілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або відмінними групами R^8;

R^8 вибирається з групи, що складається з R^a, R^b, R^a, заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b, $-OR^a$, заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

Кожний R^a незалежно вибирається з групи, що складається з водню, (C1-C6) алкілу, (C3-C8) циклоалкілу, циклогексілу, (C4-C11) циклоалкілалкілу, (C5-C10) арілу, фенілу, (C6-C16) арілалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфоліну, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперідинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарілу та 6-16-членного гетероарілалкілу;

Кожний R^b являє собою підхожу групу, незалежно вибрану з групи, що складається з =O, $-OR^d$, (C1-C3) галоідоалкілоксі, $-OCF_3$, =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 $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

Кожний R^c незалежно являє собою захисну групу або R^a, або, альтернативно, кожний R^c береться сумісно з атомом азоту, з яким він зв'язан, з метою утворення 5-8 членного циклогетероалкілу або гетероарілу, які можуть включати один або декілька однакових або різних додаткових гетероатомів та можуть заміщатися однією або декількома однаковими або різними R^a або підхожими групами R^b;

кожний R^d незалежно являє 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.

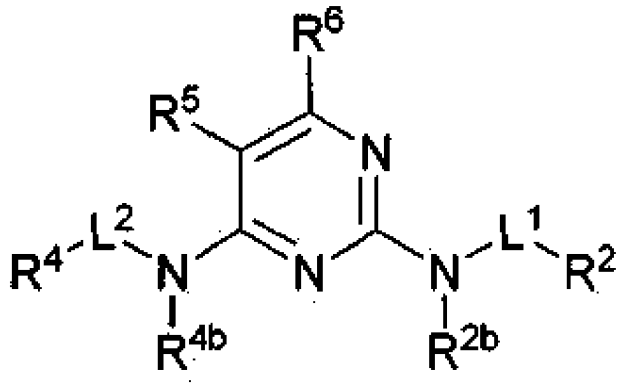
У іншому аспекті, даний винахід пропонує проліки сполук 2,4-піримідиндіаміну. Такі проліки можуть бути активними у своїй пролікарській формі, або ж неактивними до тих пір, поки не перетворяться у активну лікарську форму за фізіологичних або інших умовам застосування. У проліках згідно з даним винаходом, одна або декілька функціональних груп 2,4-піримідиндіамінових сполук включені в про компоненти (promoieties), що відділяються від молекули за умов застосування, 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, який розщеплюється за умов застосування, утворюючи первинну або вторинну аміно групу. Таким чином, 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 розщеплюються за умов застосування з утворенням активних лікарських сполук 2,4-піримідиндіаміну. Функціональні групи, що входять до складу 2,4-піримідиндіамінових сполук, які можуть бути замасковані з допомогою прогруп з метою включення у прокомпонент, включають, але не обмежуються амінами (первинними та вторинними), гідроксилами, сульфанілами (тіоли), карбоксілами, карбонілами, фенолами, катехолами, діолами, алкінами, фосфатами, тощо. В даний час відомо багато прогруп, придатних для маскування вказаних функціональних груп з метою утворення прокомпонентів, здатних до розщеплення за умов застосування. Усі ці прогрупи, незалежно або у комбінаціях, можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом. Конкретні приклади прокомпонентів, що утворюють первинні або вторинні аміно групи, які можуть бути включені у проліки за даним винаходом включають, але не обмежуються амідами, карбаматами, імінами, сечовиною, фосфенілами, фосфорилами та сулфенілами. Конкретні приклади прокомпонентів, що утворюють сульфанілові групи, та що можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються тіоефірами, наприклад S-метил-похідні (монотіо-, дітіо-, оксітіо-, амінотіо-асетали), силілові тіоефіри, складні тіоефіри, тіокарбонати, тіокарбомати, асиметричні дісульфіди, тощо. Конкретні приклади прокомпонентів, що розщеплюються з метою утворення гідроксильних груп, та які можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються, сульфонатами, складними ефірами та карбонатами. Конкретні приклади прокомпонентів, що утворюють карбоксильні групи і можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються, складними ефірами (включаючи складні силілові ефіри, ефіри оксамінової кислоти та тіоефіри), аміди та гідразіди.

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

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

UA 82196 C2

UA 82196 C2



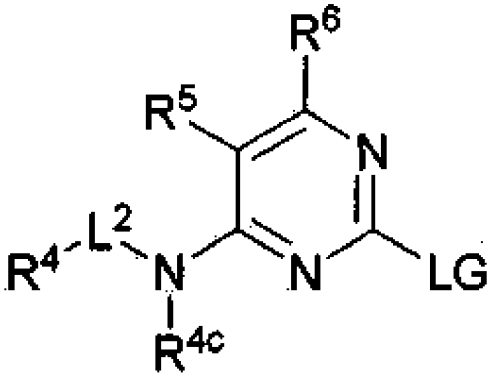
включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де:

R^2, R^4, R^5, R^6, L^1 та L^2 - попередньо визначені для структурної формулі (I); та

R^{2b} та R^{4b}, кожний, незалежно один від одного, являє прогрупу.

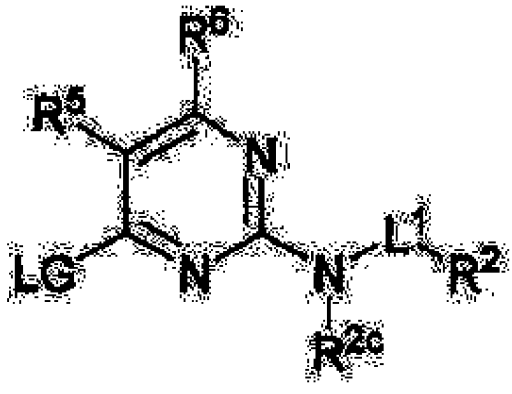
Інший аспект даного винаходу полягає у пропозиції композицій, які містять одну або декілька сполук та/або проліків згідно з цим винаходом, а також відповідний носій, наповнювач або розчинник. Точна природа носія, наповнювача або розчинника буде залежати від жаданого застосування такої композиції від засобів, придатних для застосування у ветеринарній практиці, до засобів, придатних для лікування людей.

Ще один аспект даного винаходу полягає у пропозиції проміжних сполук, корисних для синтезу 2,4-піримідиндіамінів та пролік згідно з даним винаходом. В одному з прикладів, проміжні сполуки представлені у формі 4-піримідинамінів зі структурною формулою (III):



включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де 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 галоїдну групу {наприклад, F, Cl, Br, I); та R^{4c} являє водень або прогрупу.

В іншому прикладі, проміжні сполуки являють 2 -піримідинаміни, які відповідають структурній формулі (IV):

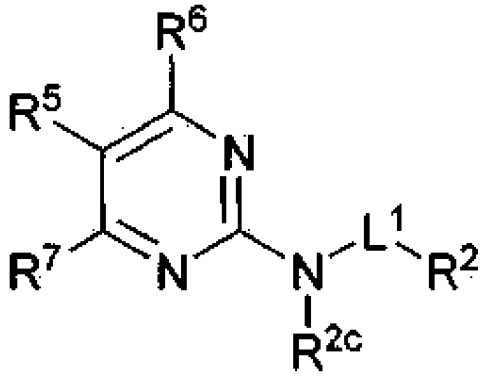


включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де R^2, R^5, R^6 та L^1 попередньо визначені для структурної формули (I); LG являє групу заміщення, як наприклад, $-S(O)_2Me$, -SMe або галоїдну групу {наприклад, F, Cl, Br, I) та R^{2c} являє водень або прогрупу.

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

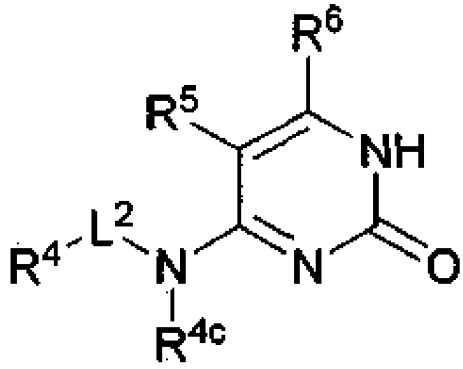
UA 82196 C2

UA 82196 C2



включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де R^2, R^5, R^6 та L^1 попередньо визначені для структурної формули (I), R^7 являє амінову або гідроксильну групу, та R^{2c} являє водень або прогрупу.

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



включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де R^4, R^5, R^6 та L^2 визначені раніше для структурної формули (I) та R^{4c} являє водень або прогрупу.

У ще одному аспекті, даний винахід пропонує методи синтезу 2,4-піримідиндіамінових сполук та проліків згідно з даним винаходом. У одному прикладі, вказаний метод передбачає проведення реакції 4-піримідинаміну зі структурною формулою (III) з аміном за формулою $HR^{2c}N\text{-}L^1\text{-}R^2$, де L^1, R^2 та R^{2c} визначені вище для структурної формули (IV), з метою утворення 2.4-піримідиндіаміну зі структурною формулою (I), або проліків зі структурною формулою (II).

У іншому прикладі, вказаний метод передбачає проведення реакції 2-піримідинаміну зі структурною формулою (IV) з аміном за формулою $R^4\text{-}L^2\text{-}NHR^{4c}$, де L^4, R^4 та R^{4c} визначено вище для структурної формули (III), з метою утворення 2.4-піримідиндіаміну зі структурною формулою (I), або проліків згідно зі структурною формулою (II).

У ще іншому прикладі, цей метод передбачає проведення реакції 4-аміно-2-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (V) (у якій R^7 є аміно групою) з аміном формули $R^4\text{-L -}NHR^{4c}$, де L , R^4 та R^{4c} визначені раніше для структурної формули (III), з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну згідно зі структурною формулою (I), або проліків згідно зі структурною формулою (II). В альтернативному випадку, 4-аміно-2-піримідинамін може реагувати з сполукою, що має формулу $R^4\text{-}L^2\text{-LG}$, де R^4 та L^2 визначені раніше для структурної формули (I), та LG являє групу заміщення.

У ще одному прикладі, цій метод передбачає проведення реакції галогенування 4-гідроксі-2-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (V) (R^7 являє гідроксильну групу) з метою утворення 2-піримідинаміну згідно з структурною формулою (IV), з наступною реакцією цього піримідинаміну з відповідним аміном, як описано вище.

У ще одному прикладі, цей метод передбачає проведення реакції галогенування N4-заміщеного цитозіну згідно зі структурною формулою (VI) з метою утворення 4-піримідинаміну згідно зі структурною формулою (III) та проведення реакції цього піримідинаміну з відповідним аміном, як описано вище.

Сполуки 2,4-піримідиндіаміну цього винаходу є сильними інгібіторами дегрануляції імунних клітин, таких як тучні клітини, базофіли, нейтрофіли та/або еозінофільні клітини. Таким чином, у ще одному аспекті даний винахід пропонує методи регуляції, та зокрема інгібування дегрануляції таких клітин. Запропонований метод взагалі включає приведення клітини, що дегранулює, у контакт з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою, або проліками згідно з даним винаходом, або з їх прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або іншою композицією, у кількості, достатній для ефективного регулювання або інгібування дегрануляції клітини Вказаний метод може застосовуватись 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 здійснюють інгібуючий ефект на дегрануляцію, принаймні частково завдяки

UA 82196 C2

UA 82196 C2

блокуванню та інгібуванню сигнального трансдукційного каскаду(ів), ініційованого в результаті зшивання Fc-рецепторів високої спорідненості для IgE ("Fc ε RI") та /або IgG ("Fcγ RI"). Дійсно, сполуки 2,4-піримідиндіаміну є потужними інгібіторами дегрануляції, опосередкованої як Fcε RI, так і Fcγ RI-рецепторами. Внаслідок цього, 2,4-піримідинові сполуки можна застосовувати для інгібування сигнальних каскадів вказаних Fc рецепторів у клітинах будь-якого типу, експресуючих такі Fcε RI та/або Fcγ RI рецептори, включаючи але не обмежуючись макрофагами, мастоцитами, базофілами, нейтрофілами та/або еозінофільними клітинами.

Ці методи також дозволяють регулювати, та зокрема, інгібувати процеси, які протікають у прямому напрямку та являються результатом активації таких сигнальних каскадів Fc-рецепторів. Такі процеси включають в себе, але не обмежуються наступними: Fcε RI- та/або Fcε RI-опосередкована дегрануляція, виробництво цитокіну та/або виробництво та/або виділення ліпідних посередників, таких як лейкотрієни та простагландіни. Цей метод взагалі полягає у приведенні клітини з категорії вищенаведених, експресуючої Fc-рецептор, в контакт із 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліками згідно з даним винаходом, або з їх прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або подібною композицією у кількості, достатній для ефективного регулювання або інгібування сигнального каскаду Fc-рецепторів, та/або прямого процесу, що залежить від активації цього сигнального каскаду. Цей метод може застосовуватись in vitro або in vivo як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань, охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з сигнальним каскадом Fc-рецепторів, таких як захворювання, обумовлені виділенням специфічних хімічних медіаторів гранул в процесі дегрануляції, виділенням та/або синтезом цитокінів, та/або виділенням та/або синтезом ліпідних медіаторів, таких як лейкотрієни та простагландіни.

У ще одному аспекті, даний винахід пропонує методи лікування та/або профілактики захворювань, охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з виділенням хімічних медіаторів в результаті активації сигнальних каскадів Fc-рецепторів, таких як сигнальні каскади Fcε RI та/або Fcγ RI-рецепторів. Ці методи можуть застосовуватись на тваринах у ветеринарних цілях або на людях. Вказані методи в цілому включають введення тваринам або людині деякої кількості 2,4-піримідиндіамінової сполуки або проліків згідно з даним винаходом, або її прийнятної солі, гідрату, сольвату, N-окису та/або подібної композиції, ефективної для лікування або запобігання захворювання. Як обговорювалось раніше, активація сигнального каскаду Fcε RI або Fcγ RI рецепторів у певних імунних клітинах веде до виділення та/або синтезу різновидних хімічних речовин, які являються фармакологічними медіаторами широкого різновиду захворювань. Будь-яке з цих захворювань можна лікувати або запобігти за методами даного винаходу.

Наприклад, у тучних клітинах та базофілах, активація сигнальних каскадів Fcε RI або Fcγ RI веде до негайного (від 1 до 3 хвилин з моменту активації рецептора) виділення наперед сформованих медіаторів атопічної реакції та/або реакції гіперчутливості I типу {наприклад, гістаміну, протеаз таких, як тріптаза, тощо) за допомогою процесів дегрануляції. Такі атопічні реакції або реакції гіперчутливості I типу, включають, але не обмежуються анафілактичними реакціями на середовище та інші алергени {наприклад, пилок, отрута комах та/або тварин, продукти харчування, ліки, контрастні фарби, тощо), анафілактоідними реакціями, сінною лихоманкою, алергічним кон'юнктивітом, алергічним ринітом, алергічною астмою, атопічним дерматитом, екземою, кропивницею, порушенням функцій слизистої оболонки, тканин та певними шлунково-кишковими порушеннями.

За негайним виділенням наперед сформованих посередників через дегрануляцію слідує виділення та/або синтез різновиду інших хімічних медіаторів, включаючи серед інших, фактор активації тромбоцитів (PAF), 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 через 3-30 хвилин після активації рецепторів; другий, через приблизно 30 хвилин-7 годин після активації рецепторів. Вважають, що ці медіатори "пізньої стадії"" є частково відповідальними за хронічні симптоми вищенаведених атопічних реакцій та реакцій гіперчутливості Типу I, та до того ж являються хімічними медіаторами запалення та запальних захворювань (наприклад, остеоартриту, запального кишкового захворювання, виразкового коліту, хвороби Крона, ідіопатичних запальних кишкових захворювань, подразних кишкових синдромів, слизовий коліт, тощо), низького ступеню рубцювання (наприклад, склеродерма, збільшений фіброз, утворення келоїдів, післяопераційні шрами, легеневий фіброз, судинні спазми, мігрень, реперфузійне ураження, та пост інфаркт міокарда), та комплексу або синдрому сухості. Всі ці захворювання можна лікувати або запобігти за методами даного винаходу.

Додаткові захворювання, які можна лікувати або запобігти згідно з методами даного винаходу, включають захворювання, пов'язані з патологією базофілів та/або тучних клітин. Приклади таких захворювань включають, але не обмежуються, захворюваннями шкіри, як наприклад склеродерма, захворюваннями серця, як наприклад пост інфаркт міокарда, захворюваннями легень, як наприклад, зміни або перетворення м'язів легень або хронічне обструктивне захворювання легень (COPD) та кишкові захворювання, як наприклад, запальний кишковий синдром (слизовий коліт).

2,4-піримідиндіамінові сполуки даного винаходу є також потужними інгібіторами тирозінкінази, а саме Syk-кінази. Таким чином, у ще одному аспекті, даний винахід пропонує методи регулювання, та зокрема, інгібування діяльності Syk-кінази. Метод взагалі полягає у приведенні Syk-кінази, або клітини, що містить Syk-кіназу, у контакт з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліків даного винаходу, або їх прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або подібною композицією у кількості, ефективній для регулювання або інгібування 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, експресовану

UA 82196 C2

UA 82196 C2

клітиною, наприклад тучною або базофілом. Цей метод можна застосовувати in vitro або in vivo як терапевтичний підхід до лікування або запобігання захворювань охарактеризованих, викликаних або пов'язаних з активністю Syk-кінази.

Не маючи наміру бути зв'язаним ніякою певною теорією функціювання, вважають, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки даного винаходу інгібують дегрануляцію клітин та/або виділення інших хімічних медіаторів переважно за рахунок інгібування Syk-кінази, яка активується через гомодімер гамма ланцюга Fc ε RI (див. Фіг.2). Цей гомодімер гамма ланцюга частково вживається іншими Fc рецепторами, включаючи Fcγ RI, Fcγ RIII та Fcα RI. Для всіх цих рецепторів, процес внутріклітинного переносу сигналу опосередковується спільним гомодімером гамма ланцюга. Зв'язування та агрегація цих рецепторів призводить до підбору та активації тирозінкінази, як наприклад Syk-кінази. В результаті цієї спільної сигнальної діяльності, описані 2,4-піримідиндіамінові сполуки можуть використовуватись для регулювання, та, зокрема, інгібування, сигнальних каскадів Fc-рецепторів, маючих цей гомодімер гамма ланцюга, таких як Fcε RI, Fcγ RI, Fcγ RIII та Fcα RI, а також, відповідей клітин, отриманих через ці рецептори.

Відомо, що Syk-кіназа грає критичну роль у інших сигнальних каскадах. Наприклад, Syk-кіназа є ефектором сигналів рецепторів В-клітин (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]. Оскільки описані 2,4-піримідиндіамінові сполуки є потужними інгібіторами Syk-кінази, їх можна застосовувати для регулювання та, зокрема, інгібування будь-яких сигнальних каскадів, у яких Syk-кіназа грає роль, наприклад у сигнальних каскадах Fc-рецепторів, BCR та інтегрину, а також реакцій клітин, отриманих через ці сигнальні каскади. Регулювання або інгібування конкретної клітинної реакції частково залежить від специфічного типу клітини та сигнального каскаду рецепторів, як це добро відомо у галузі науки. Необмежуючі приклади клітинних відповідей, які можна регулювати або інгібувати сполуками 2,4-піримідиндіамінів, включають розрив в дихальних каналах, клітинну адгезію, клітинну дегрануляцію, розповсюджування клітин, міграцію клітин, фагоцитоз (наприклад, у макрофагів), потік іонів кальція (наприклад, у тучних клітинах, базофілах, нейтрофілах, еозінофілах та В-клітинах), агрегація тромбоцитів, та визрівання клітин (наприклад, у В-клітинах).

Таким чином, у іншому аспекті, даний винахід пропонує методи регулювання та, зокрема, інгібування сигнальних каскадів, у яких Syk-кіназа приймає участь. Взагалі, цей метод полягає у приведенні Syk-залежного рецептору або клітини, що експресує Syk-залежний рецептор, у контакт з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліків даного винаходу, або їх прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-окисом та/або їх композиції у кількості, достатній для ефективного регулювання або інгібування сигнального каскаду. Ці методи можна також застосовувати для регулювання та, зокрема, інгібування прямих процесів або клітинних відповідей, отриманих в результаті активації окремих Syk-залежних сигнальних каскадів. Ці методи можна застосовувати для регулювання будь-яких сигнальних каскадів, у яких роль Syk-кінази невідома, або ж встановлена пізніше. Ці методи також можна застосовувати 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.

Дані досліджень на клітинному рівні та дані досліджень на тваринах також свідчать про те, що 2,4 піримідиндіамінові сполуки даного винаходу можна застосовувати для лікування або профілактики аутоімунних захворювань та/ або симптомів таких захворювань. Методи взагалі полягають у застосуванні особою, що страждає на аутоімунне захворювання або з підвищеним ризиком розвитку захворюванням, дози 2,4-піримідиндіамінового засобу або проліків даного винаходу, або їх прийнятної солі, N-оксиду, гідрату, сольвату або їх комбінації, у кількості достатній для ефективного лікування або профілактики аутоімунних захворювань та/або пов'язаних з ними симптомів. До аутоімунних хвороб, які можна лікувати або запобігти з допомогою 2,4-піримідиндіамінових сполук, відносять захворювання, що звичайно пов'язані з неанафілактичними реакціями гіперчутливості (реакції гіперчутливості типу II, типу III, та/ або типу IV) та/ або таких захворювань, які опосередковані, принаймні частково, активацією Fcγ R сигнального каскаду у моноцитах. Такі аутоімунні захворювання включають, але не обмежуються, аутоімунними захворюваннями, які часто відносять до аутоімунних порушень одного органу або одного типу клітин або тими, які часто відносять до системних аутоімунних порушень. Необмежуючі приклади захворювань, які часто відносять до аутоімунних порушень одного органу або одного типу клітин, включають аутоімунний тіреоідит, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунний атрофічний гастрит перніциозної анемії, аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний орхіт, синдром Гудпасчура, аутоімунну тромбоцитопенію, симпатичну офтальмію, міастенію gravis, базедову хворобу, первинний біліарний цироз, хронічний агресивний гепатит, виразковий коліт та мембранозну гломерулопатію. Необмежуючі приклади захворювань, які часто відносять до системних аутоімунних порушень, включають системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, системний склероз, вузликовий періартеріїт, розсіяний склероз, бульозний пемфігоїд.

Фіг.1 ілюструє виробництво IgE, індуковане алергеном, та наступне виділення преформованих та інших хімічних медіаторів з мастоцитів;

Фіг.2 ілюструє сигнальний трансдукційний каскад Fcε RI рецепторів, який призводить до дегрануляції тучних клітин та/або базофілів;

Фіг.3 ілюструє припустимі пункти діяльності сполук, що селективно інгібують дегрануляцію в зворотному напрямку, опосередковану Fc ε RI-рецепторами, та сполук, які інгібують дегрануляцію, опосередковану Fc ε RI-рецепторами та спонуковану іономіцинами;

Фіг.4 наводить графічну ілюстрацію ефекту певних 2,4-піримідиндіамінових сполук, DMSO (контроль) та

UA 82196 C2

UA 82196 C2

іономіцинів на потік Ca^{2+} у культивованих тучних клітинах людини (CHMC);

Фіг.5 наводить графічну ілюстрацію швидкості інгібуючої діяльності сполук R921218 та R926495;

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

Фіг.7 наводить дані, що показують, як змінні концентрації сполук R921218 (A) та R921219 (B) інгібують фосфорилювання різноманітних протеїнів, що слідують за Syk-кіназою у сигнальному трансдукційному каскаді IgE-рецепторів в активованих кістково-мозкових тучних клітинах (BMMC);

Фіг.8 ілюструє дані, що показують інгібування фосфорилювання ендогенного субстрату (LAT) та пептидного субстрату в залежності від дози фосфорилювання Syk-кінази при збільшенні концентрації сполук R921218 (X), R921219 (Y) та R921304 (Z);

Фіг.9 ілюструє дані, які показують, що інгібування Syk-кінази сполукою R921219 має конкурентоспроможний характер відносно АТФ;

Фіг.10 ілюструє дані, які показують, що сполуки R921219 (A) та R218218 (B) з різною концентрацією інгібують фосфорилювання протеїнів, слідуючих за Syk-кіназою, але не LYN кіназою, у сигнальному трансдукційному каскаді $Fc\varepsilon$ RI-рецепторів у активованих CHMC клітинах; також показано інгібування фосфорилювання протеїнів, слідуючих за LYN кіназою, але не Syk-кіназою, у присутності відомого інгібітору (PP2) LYN кінази;

Фіг.11A-11D наводять дані, які демонструють інгібування фосфорилювання протеїнів в прямому напрямку від Syk-кінази у сигнальному трансдукційному каскаді $Fc\varepsilon$ RI-рецепторів у BMMC клітинах;

Фіг.12 наводить графічну ілюстрацію ефективності сполуки R921302 при модулюванні на мишах артриту, індукованого антитілами до колагену (CAIA);

Фіг.13 наводить графічну ілюстрацію ефективності сполуки R921302 у моделі CAIA, у порівнянні з іншими засобами та контрольними речовинами;

Фіг.14 наводить графічну ілюстрацію ефективності сполуки R921302 при моделюванні на щурах артриту, індукованого колагеном (CIA);

Фіг.15 наводить графічну ілюстрацію ефективності сполуки R921302 щодо інгібуванні експериментального аутоімунного енцефаломіеліту (EAE) у мишах, що являє собою клінічну модель розсіяного склерозу, та

Фіг.16 наводить графічну ілюстрацію ефективності сполуки R921302 при дослідженні на мишах SJL, яким у перший день імунізації ввели дозу 150мкг PLP 139-151/200мкг MTB (CFA).

Визначення

Наступні терміни, які використовуються в даному тексті, мають наведені нижче значення:

"Алкіл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься 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 вихідного алкану, алкену або алкіну. Типові групи алкілів включають, але не обмежуються наступними: метил; етили, такі як етаніл, етеніл, етиніл; пропіли, такі 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, такі 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, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобуг-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 подібні. Там де маються на увазі певні рівні насичення, використовуються терміни "алканіл", "алкеніл" та/або "алкініл" , як визначено нижче. У переважних варіантах здійснення винаходу, групи алкілів являють (C1-C6) алкіл.

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

"Алкеніл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься 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: етеніл; пропеніли, такі як: проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, проп-2-ен-2-іл, циклоргор-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 подібні. У переважних варіантах здійснення винаходу, алкеніл-група являє (C2-C6) алкеніл.

"Алкиніл" самостійно, або як частина іншого замінника, відноситься 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 вихідного алкіну. Типові групи алкинілів включають, але не обмежуються наступними: етиніл; пропініли, такі, як проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, тощо; бутиніли, такі, як бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, тощо; та подібні. У переважних варіантах здійснення винаходу, алкиніл-група являє (C2-C6) алкиніл.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

"Алкілдіїл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до насиченої або ненасиченої двувалентної групи вуглеводнів з розгалуженою, нерозгалуженою або циклічною структурою, що має встановлене число атомів вуглецю (наприклад, C1-C6 означає від одного до шести атомів вуглецю), і отримується усуненням одного атома водню з кожного від двох різних атомів вуглецю вихідного алкану, алкену або алкіну, або усуненням двох атомів водню з одинарного атома вуглецю, вихідного 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: метандіїл; етилдіїли, такі як етан-1,1-діїл, етан-1,2-діїл, етен-1,1-діїл, етен-1,2-діїл; пропілдіїли, такі як пропан-1,1-діїл, пропан-1,2-діїл, пропан-2,2-діїл, пропан-1,3-діїл, циклопропан-1,1-діїл, циклопропан-1,2-діїл, проп-1-єн-1,1-діїл, проп-1-єн-1,2-діїл, І проп-2-ен-1,2-діїл, проп-1-ен-1,3-діїл, циклопроп-1-ен-1,2-діїл, циклопроп-2-ен-1,2-діїл,циклопроп-2-ен-1,1-діїл, проп-1-ін-1,3-діїл, тощо; бутилдіїли, такі як бутан-1,1-діїл, бутан-1,2-діїл, бутан-1,3-діїл, бутан-1,4-діїл, бутан-2,2-діїл, 2-метил-пропан-1,1-діїл, 2-метил-пропан-1,2-діїл, циклобутан-1,1-діїл; циклобутан-1,2-діїл, циклобутан-1,3-діїл, бут-1-ен-1,1-діїл, бут-1-ен-1,2-діїл, бут-1-ен-1,3-діїл, бут-1-ен-1,4-діїл, 2-метил-проп-1-ен-1,1-діїл, 2-метаниледин-пропан-1,1-діїл, бута-1,3-дієн-1,1-діїл, бута-1,3-дієн-1,2-діїл, бута-1,3-дієн-1,3-діїл, бута-1,3-дієн-1,4-діїл, циклобут-1-ен-1,2-діїл, циклобут-1-ен-1,3-діїл, циклобут-2-ен-1,2-діїл, циклобута-1,3-дієн-1,2-діїл, циклобута-1,3-дієн-1,3-діїл, бут-1-ін-1,3-діїл, бут-1-ін-1,4-діїл, бута-1,3-диїн-1,4-діїл, тощо, та подібні. Якщо маються на увазі певні рівні насичення, використовуються терміни "алканілдіїл", "алкенілдіїл" та/або "алканілдіїл". Якщо передбачається, що задіяні дві валентності того ж самого атому вуглецю, використовується найменування "алкиліден". У переважних варіантах здійснення винаходу, алкілдіїл-група являє (C1-C6) алкілдіїл. Також перевага віддається насиченим нециклічним групам алканілдіїлів, у яких радикальні центри знаходяться біля кінцевих атомів вуглецю, наприклад, метандіїл (метано); етан-1,2-діїл (етано); пропан-1,3-діїл (пропано); бутан-1,4-діїл (бутано); та подібні (також відомі як алкілени, які визначені нижче).

"Алкілен-" самостійно або як частина іншого замінника відноситься 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. Позначення подвійного або потрійного зв'язку, якщо він існує, в певних алкілен-групах вказується у квадратних дужках. Типові алкілен-групи включають, але не обмежуються наступними: метан-; етилен-, такі як етан-, етен-, етін-; пропілен-, такі як пропан-, проп[1]ен-, пропа[1,2]дієн-, проп[1]ін-, тощо; бутилен-, такі як бутан-, бут[1]ен-, бут[2]ен-, бута[1,3]дієн-, бут[1]ін-, бут[2]ін-, бута[1,3]діїн-, тощо; та подібними. Якщо маються на увазі специфічні рівні насичення, то використовуються терміни "алкан-", "алкен-" та/або "алкін-". У переважних варіантах здійснення винаходу, алкілен-група являє (C1-C6) або (C1-C3) алкілен-. Перевага також віддається нерозгалуженим насиченим групам алкан-, наприклад, метан-, етан-, пропан-, бутан-, та подібним.

"Гетеро алкіл", "Гетероалканіл", "Гетероалкеніл", "Гетероалкинілл", "Гетероалкілдіїл" та "Гетероалкілен" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до груп алкілів, алканілів, алкенілів, алкинілів, алкілдіїлів та алкіленів, відповідно, у яких один або більше атомів вуглецю незалежно заміщені тими ж, або різними гетероатомами або гетероатомними 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 подібними, включаючи їх комбінації, де кожний R' незалежно є воднем або (C1-C6) алкілом.

"Циклоалкіл" та "Гетероциклоалкіл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до циклічної версії груп "алкілів" та " гетероалкілів" відповідно. Для груп гетероалкілів, гетероатом може займати позицію, у якій він з'єднується з рештою молекули. Типові групи циклоалкілів включають, але не обмежуються наступними: циклопропіли; циклобутили, такі як циклобутаніл та циклобутеніл; циклопентіли, такі як циклопентаніл та циклопентеніл; циклогексіли, такі як циклогексаніл та циклогексеніл; та подібні. Типові групи гетероциклоалкілу включають, але не обмежуються наступними: тетрагідрофураніли (наприклад, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тощо), піперидініли (наприклад, піперидін-1-іл, піперидін-2-іл, тощо.), морфолініли (наприклад, морфолін-3-іл, морфолін-4-іл, тощо), піперазинілі (наприклад, піперазін-1-іл, піперазін-2-іл, тощо), та подібні.

"Нециклічний гетероатомний міст" відноситься 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 подібні, включаючи їх комбінації, де кожний R' радикал самостійно являє атом водню або (C1-C6) алкіл-групу.

"Вихідна система ароматичних кілець" відноситься до ненасиченої циклічної або поліциклічної системи кілець, що має спряжену систему П-електронів. До визначення "вихідної системи ароматичних кілець" конкретно відносяться спаяні системи кілець, що мають одне або декілька ароматичних кілець, та одне або декілька насичених або ненасичених кільця, такі як, наприклад, флуорен, індан, інден, фенален, тетрагідронафталін, тощо. Типові вихідні системи ароматичних кілець включають, але не обмежуються наступними: ацеантрилен, аценафтілен, ацефенантрілен, антрацен, азулен, бензол, крисен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, індацен, s-індацен, індан, інден, нафталін, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-дієн, пентацен, пентален, пентафен, перилен, фенален, фенантрен, піцен, плеіаден, пірен, пірантрен, рубіцен, тетрагідронафталін, трифенілен, тринафталін, та подібними, а також різноманітні гідроізомери вказаних сполук.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

"Аріл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до моноваленної групи ароматичних вуглеводнів з встановленою кількістю атомів вуглецю (так, С5-С15 означає від 5 до 15 атомів вуглецю) і отриманих шляхом відділення одного атома водню з одиночного атому вуглецю вихідної системи ароматичних кілець. Типові групи арілів включають, але не обмежуються групами, одержаними з наступних : ацеантрилену, аценафтілену, ацефенантрілену, антрацену, азулену, бензолу, хрисену, коронену, флуорантену, флуорену, гексацену, гексафену, гексалену, as-індацену, s-індацену, індану, індену, нафталіну, октацену, октафену, окталену, овалену, пента-2,4-дієну, пентацену, пенталену, пентафену, перилену, феналену, фенантрену, піцену, плеіадену, пірену, пірантрену, рубіцену, трифенілену, тринафталіну, та подібними, а також різноманітними гідроізомерами вказаних сполук. У переважних варіантах здійснення винаходу група арілу являє (С5-С15) аріл, або переважно зі структурою (С5-С10). Найбільш переважними арілами є циклопентадієніл, феніл та нафтіл.

"Аріларіл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до моноваленної групи вуглеводнів, отриманої шляхом відділення одного атома водню з окремого атому вуглецю кільцевої системи, у якій два або декілька ідентичних або неідентичних вихідних систем ароматичних кілець з'єднані безпосередньо одна з одною одинарним зв'язком, у якому кількість таких прямих кільцевих сполучень на один менше, ніж кількість задіяних вихідних систем ароматичних кілець. Типові групи аріларілів включають, але не обмежуються наступними: біфенілом, трифенілом, феніл-нафтилом, бінафтилом, біфеніл-нафтилом, та подібними. Якщо вказана кількість атомів вуглецю у аріларільній групі, то це число дорівнює числу атомів вуглеця, що містяться в кожному вихідному ароматичному кільці. Наприклад, (С5-С15) аріларіл являє аріларільну групу, у якій кожне ароматичне кільце містить від 5 до 15 атомів вуглецю, наприклад, біфеніл, трифеніл, бінафтіл, фенілнафтіл, тощо. Бажано, щоб кожна вихідна система ароматичних кілець аріларільної групи була незалежною ароматичною системою (С5-С15), а краще, системою (С5-С10). Також бажаними являються аріларільні групи, що мають ідентичні вихідні системи ароматичних кілець, наприклад, біфеніл, трифеніл, бінафтіл, тринафтіл, тощо.

"Біаріл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до групи аріларілу, що має дві ідентичні вихідні ароматичні системи, безпосередньо з'єднані одинарним зв'язком. Типові групи біарілу включають, але не обмежуються наступними: біфеніл, бінафтіл, біантраціл, та подібні. Бажано, щоб системи ароматичних кілець являли ароматичні кільця (С5-С15), а краще (С5-С10) кільця. Особливо бажано, щоб біарільна група являла собою біфеніл.

"Арілалкіл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до групи нециклічного алкілу, у якій один з атомів водню, зв'язаний з атомом вуглецю, типово, кінцевим або sp^3-атомом вуглецю, заміщений арільною групою. Типові групи арілалкілів включають, але не обмежуються наступними: бензилом, 2-фенілетан-1-ілом, 2-фенілетен-1-ілом, нафтилметилом, 2-нафтилетан-1-ілом, 2-нафтилетен-1-ілом, нафтобензилом,2-нафтофенілетан-1-ілом та подібними. У випадку певних алкільних сполук використовуються терміни "арілалканіл", "арілакеніл" та/або "арілалкиніл". У переважних варіантах здійснення винаходу, групи арілалкілу являють (С6-С21) арілалкіл, наприклад, алканільний, алкенільний або алкинільний фрагмент арілалкільної групи має (С1-С6) структуру, а арільний фрагмент має (С5-С15) структуру. У переважних варіантах здійснення винаходу, перевага надається групі арілалкілу зі структурою (С6-С13), наприклад, алканільний, алкенільний або алкинільний фрагмент арілалкільної групи має структуру (С1-с3), а арільний фрагмент має структуру (С5-С10).

"Початкова система гетероароматичних кілець" відноситься до початкової системи ароматичних кілець, у якій один або декілька атомів вуглецю незалежно одні від одного заміщені однаковими або різними гетероатомами або гетероатомними групами. Ці типові гетероатоми або гетероатомні групи включають, але не обмежуються наступними:b -N, NH, P, O, S, S (O), S $(O)_2$, Si, тощо. До визначення "початкова система гетероароматичних кілець" конкретно відносяться системи спаяних кілець з одним або декількома ароматичний кільцями та одним або декількома насиченим або ненасиченим кільцем, як наприклад, бензодіоксан, бензофуран, хроман, хромін, індол, індолин, ксантін, тощо. До визначення "початкова система гетероароматичних кілець" також відносяться відомі кільця, що містять загальні групи заміщення, як наприклад, бензопірон та 1-метил-1,2,3,4-тетразол. До визначення "початкової системи гетероароматичних кілець" не відносяться кільця бензолу, спаяні з циклічними поліалкіленовими гликолями, такими як циклічні поліетиленові гликолі. Типова початкова система гетероароматичних кілець включає, але не обмежуються наступними: акрідин, бензимідазол, бензісоксазол, бензодіоксан, бензодіоксол, бензофуран, бензопірон, бензотіадиазол, бензотіазол, бензотриазол, бензоксаксин, бензоксазол, бензоксазолин, карбазол, β -карболин, хроман, хромін, циннолин, фуран, імідазол, індазол, індол, індолін, індолізин, ізобензофуран, ізохромін, івоіндол, ізоіндолин, ізохінолін, ізотіазол, ізоксазол, нафтирідин, оксадиазол, оксазол, перимідин, фенантридин, фенантролін, феназин, фталазин, птерідин, пурин, піран, піразин, піразол, пірадазин, пірідин, піримідин, пірол, піролізин, хіназолин, хінолін, хінолізин, хіноксалин, тетразол, тіадіазол, тіазол, тиофен, триазол, ксантен, та подібні.

"Гетероаріл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до моноваленної гетероароматичної групи з встановленою кількістю атомів кільця (наприклад, "5-14-членний" означає кількість кільцевих атомів від 5 до 14), отриманої видаленням одного атома водню з визначеного атому початкової системи гетероароматичних кілець. Типові групи гетероарілу включають, але не обмежуються групами, одержаними з наступних: акрідину, бензімідазолу, бензисоксазол, бензодіоксану, бензодиаксолу, бензофурану, бензопірону, бензотіадіазолу, бензотіазолу, бензотриазолу, бензоксазину, бензоксазолу, бензоксазоліну, карбазолу, β -карболіну, хроману, хромену, циноліну, фурану, імідазолу, індазолу, індолу, індоліну, індолізину, ізобензофурану, ізохромену, ізоіндолу, ізоіндоліну, ізохіноліну, ізотіазолу, ізоксазолу, нафтирідину, оксадіазолу, оксазолу, перимідину, фенантридину, фенантроліну, феназину, фталазину, птерідину, пурину, пірану, піразину, піразолу, пирідазину, пірідину, піримідину, піролу, піролізину, хіназоліну, хіноліну,

UA 82196 C2
UA 82196 C2

хінолізину, хіноксалину, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тиофену, триазолу, ксантіну, та подібних, а також різноманітних гідроізомерів вказаних сполук. У переважних варіантах здійснення винаходу, перевага надається групі 5-14-членного гетероарілу, а особливо, 5-10-членному гетероарілу.

"Гетероаріл-гетероаріл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до моновалентної гетероароматичної групи, одержаної відділенням одного атома водню від визначеного атому кільцевої системи, у якій дві або більше ідентичних або неідентичних початкових систем гетероароматичних кілець безпосередньо з'єднані одна з одною одинарним зв'язком, у якому кількість таких кільцевих сполучень на одну менше, ніж кількість задіяних початкових систем гетероароматичних кілець. Типові гетероаріл-гетероаріл групи включають, але не обмежуються біпіридилом, трипіридилом, піридилпуринілом, біпуринілом, тощо. При заданому числі атомів, ці числа відносяться до кількості атомів, що складають 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, біпіридил, трипіридил, тощо. Бажано, щоб кожна початкова система гетероароматичних кілець являла незалежно 5-15-членну гетероароматичну систему, а краще -5-10-членну гетероароматичну систему. Також перевага надається гетероаріл-гетероаріл групам, у яких всі початкові системи гетероароматичних кілець ідентичні.

"Бігетероаріл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до гетероаріл-гетероаріл групи, що має дві ідентичні початкові системи гетероароматичних кілець, з'єднаних безпосередньо одна з одною одинарним зв'язком. Типові групи бігетероарілів включають, але не обмежуються біпіріділом, біпірінилом, біхінолінілом, та подібними. Перевага віддається системам з 5-15-членними гетероароматичними кільцями, а краще з 5-10-членними гетероароматичними кільцями.

"Гетероарілалкіл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до нециклічної групи алкілу, у якій один з атомів водню, зв'язаний з атомом вуглецю, типово, кінцевого або sp^3-атому вуглецю, заміщається групою гетероарілу. У випадку конкретних алкільних сполук використовуються такі найменування як гетероарілалканіл, гетероарілакеніл та/або гетероарілалканіл. У переважних варіантах здійснення винаходу, гетероарілалкільна група являє собою 6-21-членний гетероарілалкіл, наприклад, алканільний, алкенільний або алкінільний фрагмент гетероарілалкілу являє алкіл зі структурою (C1-C6), а гетероарільний фрагмент являє 5-15-членний гетероаріл. Особиста перевага надається 6-13-членним гетероарілалкілам, наприклад, алканільний, алкенільний або алкінільний фрагмент гетероарілалкілу являє алкіл зі структурою (C1-C3), а гетероарільний фрагмент являє 5-10-членний гетероаріл.

"Галоген" або "Галоідо" самостійно або як частина іншого замінника взагалі відноситься до фтор-, хлор-, бром-та іод-групам.

"Галоідоалкіл" самостійно або як частина іншого замінника відноситься до групи алкілу, у якій один або більше атомів водню заміщається галогеном. Таким чином, термін "галоідоалкіл" об'єднує моногалоідоалкіли, дігалоідоалкіли, тригалоідоалкіли, тощо, включаючи пергалоідоалкіли. Наприклад, вираз "(C1-C2) галоідоалкіл" включає фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 1,1-двофторетил, 1,2-двофторетил, 1,1,1-трифторетил, перфторетил, тощо.

Вищенаведені групи можуть включати префікси та/або суфікси, що загально використовуються з метою утворення додаткових, добре відомих груп заміщення. Наприклад, "алкілоксі" або "алкоксі" відноситься до групи формули -OR", "алкіламін" відноситься до групи формули-NHR" та "сііалкіламін" відноситься до групи формули -NR"R", де кожний R" незалежно являє алкіл. У іншому прикладі "галоідоалкоксі" або "галоідоалкілоксі" відноситься до групи формули -OR"' , де R"' являє собою галоідоалкіл.

"Захисна група" відноситься до групи атомів, що маскують, зменшують або блокують реактивність функціональної групи, якщо вони приєднані до реактивної функціональної групи у молекулі. Типово, захисну групу можна селективно видалити в процесі синтезу. Приклади захисних груп можна знайти у [книзі Гріна та Ватса "Захисні групи в органічній хімії", 3-е видання, 1999р., вид-во Дж. Уайлі енд Сане, Нью-Йорк (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY), а також у книзі Харрісона та ін. короткий огляд методів синтетичної органіки", т.1-8, 1971-1996р., Джон Уайлі енд Сане, Нью-Йорк (Harrison et ah, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols.1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY)]. Репрезентативні амінозахисні групи включають, але не обмежуються наступними: форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксікарбоніл ("CBZ"), трет-бутоксікарбоніл ("BOC"), триметилсиліл ("TMC"), 2-триметилсиліл-етанесульфоніл ("TEC"), тритіл та заміщені тритіл-групи, алілоксікарбоніл, 9-фторенілметилоксікарбоніл ("FMOC"), нітро-вератрилоксікарбоніл ("NVOC") та подібні. Представники гідроксильнних захисних груп включають, але не обмежуються тими, де гідроксильна група є ацильована або алкілована, як наприклад, ефіри бензилу та тритілу, а також ефіри алкілу, ефіри тетрагідропіранілу, ефіри триалкілсилілу (наприклад, груп TMC або TIPPS) та ефіри алілу.

"Проліки" відноситься до похідної активної сполуки 2,4-піримідиндіаміну (ліків), яка потребує трансформації за умов застосування, наприклад всередині тіла, з метою виділення активного 2,4-піримідиндіаміну. Пролїки часто, але не обов'язково, фармакологічно неактивні, доки їх не перетворять у активні ліки. Проліки типово отримують в результаті маскування функціональної групи, яка входить до складу ліків, що містять 2,4-піримідиндіамін, з метою активування прогрупи (визначеної нижче) для подальшого формування прокомпоненту, який потім зазнає трансформацію, як наприклад, розщеплення за конкретних умов застосування з метою виділення функціональної групи, а отже й ліків, що містять активну форму 2,4-піримідиндіаміну. Розщеплення прокомпонентів може відбуватись спонтанно, наприклад шляхом реакції гідролізу, або під впливом каталізатору чи іншого агенту, наприклад ферменту, світла, кислоти або луга, а також в результаті зміни або впливу будь-якого фізичного параметру або середовища, як наприклад, зміна

UA 82196 C2
UA 82196 C2

температури. Агент може бути ендогенним (внутрішнім) з точки зору умов застосування, наприклад фермент, присутній у клітинах, для яких ці ліки призначені, або кислотні умови шлунку, або він може застосовуватись екзогенно.

Широкий різновид прогруп і прокомпонентів, придатних для маскування функціональних груп в активних 2,4-піримідиндіамінових сполуках з метою отримання проліків, добре відомий на практиці. Наприклад, гідроксильна функціональна група може бути замаскована як сульфонат, 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 сулфенілу, 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 аміду або гідразиду, який може бути гідролізований in vivo з отриманням карбоксильної групи. Інші характерні приклади придатних прогруп та їхніх відповідних прокомпонентів будуть очевидними для фахівців у цій галузі.

"Прогрупа" відноситься до типу захисної групи, що при використанні з метою маскування 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 зазначених умов застосування. Таким чином, прогрупа є тою часткою прокомпоненту, що розпадається для вивільнення функціональної групи при зазначених умовах застосування. Як конкретний приклад можна навести прокомпонент аміду, що має формулу $-NH-C(O)CH_3$ і містить прогрупу $-C(O)CH_3$.

"Fc-Рецептор" відноситься до члену родини молекул клітинної поверхні, що зв'язує Fc-частину імуноглобуліну (яка містить специфічну константну область). Кожний Fc-рецептор зв'язує імуноглобуліни певного типу. Наприклад, $Fc\alpha$ -рецептор ("$Fc\alpha$ R") зв'язує IgA, $Fc\varepsilon$ R зв'язує IgE та $Fc\gamma$ R зв'язує IgG.

$Fc\alpha$ R-родина включає полімерний Ig-рецептор, задіяний в епітеліальному переносі IgA/IgM, міклоїдний специфічний рецептор $Rc\alpha$ RI (який також називається CD89), $Fc\alpha/\mu$ R, та принаймні два альтернативих IgA рецепторів [див. Monteiro & van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol, advanced e-publication]. $Fc\alpha$ RI виражається на нейтрофілах, еозінофилах, моноцитах/макрофагах, дендритних клітинах та купфер-клітинах. $Fc\alpha$ RI складається з одного альфа-ланцюга та FcR гамма гомодімеру, що несе мотив активації (ITAM) у цитоплазмічній області та фосфорилює Syk-кіназу.

Родина $Fc\varepsilon$ R включає два типи рецепторів, що звуться $Fc\varepsilon$ RI та $Fc\varepsilon$ RII (також відомий як CD23). $Fc\varepsilon$ RI являє собою рецептор з високою спорідненістю (зв'язує IgE зі спорідненістю близько $10^{10}M^{-1}$), що знаходиться на тучних клітинах, базофілах та еозінофільних клітинах, які утримують мономірний IgE на поверхні клітини. $Fc\varepsilon$ RI має один альфа-ланцюг, один бета-ланцюг та гомодімерний гамма-ланцюг, описаний вище. $Fc\varepsilon$ RII являє рецептор з низькою спорідненістю, виражений на моноядрових фагоцитах, В-лімфоцитах, еозінофілах та тромбоцитах. $Fc\varepsilon$ RII містить одинарний поліпептідний ланцюг, та не включає гомодімер гамма-ланцюга.

Родина $Fc\gamma$ R включає три типи, які називаються $Fc\gamma$ RI (також відомий як CD64), $Fc\gamma$ RII (також відомий як CD32), та $Fc\gamma$ RIII (також відомий як CD 16). $Fc\gamma$ RI являє собою рецептор з високою спорідненістю (зв'язує IgGI зі спорідненістю біля $10^{8}M^{-1}$), який знаходиться на тучних клітинах, базофілах, мононуклеарних клітинах, нейтрофілах, еозінофільних, дендритових та фагоцитових клітинах, і утримує мономірний IgG на поверхні клітини. $Fc\gamma$ RI включає один альфа-ланцюг та дімер гамма-ланцюга, який входить до $Fc\alpha$ RI та до $Fc\varepsilon$ RI.

$Fc\gamma$ RII являє рецептор з низькою спорідненістю, виражений на нейтрофілах, моноцитах, еозінофилах, тромбоцитах та В-лімфоцитах. $Fc\gamma$ RII включає один альфа-ланцюг, та не включає гомодімер гамма-ланцюга, який описано вище.

$Fc\gamma$ RIII являє рецептор з низькою спорідненістю (зв'язує IgGI зі спорідненістю $5x0^{5}M^{-1}$), виражений на NK, еозінофілах, макрофагах, нейтрофілах та тучних клітинах. Він містить один альфа ланцюг та гамма гомодімер, який входить до $Fc\alpha$ RI, $Fc\varepsilon$ RI та $Fc\gamma$ RI.

Фахівці у даній галузі погодяться, що запропонована структура субодиниць та зв'язуючих характеристик цих різноманітних Fc-рецепторів, а також типи клітин, що їх виражають, охарактеризовані не повністю. Наведена вище лише відображає 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, Figure 9.30 at pp.371], та не спрямована на обмеження набору сигнальних каскадів рецепторів, які можна регулювати сполуками, описаними в даній заяві.

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

"Дегрануляція, обумовлена IgE" або "Дегрануляція, опосередкована Fc ε RI " відноситься до дегрануляції, яка відбувається за допомогою сигнального трансдукційного каскаду IgE-рецептору, ініційованого зшиванням IgE, зв'язаного за допомогою $Fc\varepsilon$ RI. Перехресне зшивання може бути викликано алерген-специфічним IgE, або іншим багатовалентним зв'язуючим агентом, таким як анти-IgE антитіло. На Фіг. 2, у тучних та/або базофільних клітинах, $Fc\varepsilon$ RI-сигнальний каскад, ведучий до дегрануляції, можна розбити на дві стадії: зворотню та пряму. Зворотна стадія включає всі процеси, які відбуваються перед мобілізацією іону кальція (ілюстрована як "Ca^{2+}" на Фіг.2; див. також Фіг.3). Пряма стадія включає мобілізацію іонів кальцію та всі її наступні прямі процеси. Сполуки, що інгібують $Fc\varepsilon$ RI-опосередковану дегрануляцію, можуть діяти на будь-якому етапі в напрямку Fc ε RI-опосередкованого сигнального трансдукційного каскаду. Сполуки, які вибірково інгібують дегрануляцію, опосередковану $Fc\varepsilon$ RI, у зворотному напрямку, діють так з метою інгібування тієї частини сигнального

UA 82196 C2
UA 82196 C2

каскаду Fcε RI у зворотному напрямку від точки, у якій викликається мобілізація іонів кальцію. У клітинних аналізах спостерігається, що сполуки, які вибірково інгібують Fcε RI-опосередковану дегрануляцію в зворотному напрямку, також інгібують дегрануляцію таких клітин, як тучні або базофіли, які активуються або стимулюються алерген-специфічним IgE або зв'язуючим агентом (таким як анти-IgE антитіло), але помітно не інгібують дегрануляцію клітин, які активуються або стимулюються агентами дегрануляції, що обходять Fc ε RI-сигнальний путь, такими як наприклад іонофор кальцію-іономіцин та A23187.

"IgG-обумовлена Дегрануляція" або "Дегрануляція. опосередкована Fc γ RI" відноситься до дегрануляції, яка відбувається за допомогою сигнального трансдукційного каскаду Fc γ RI-рецепторів, ініційованого перехресним зшиванням IgG, зв'язаного за допомогою Fc γ RI. Перехресне зшивання може бути ініційоване алерген-специфічним IgE або іншим багатовалентним зв'язуючим агентом, наприклад анти-IgG або фрагментом антитіла. Також як і сигнальний каскад Fc ε RI-рецепторів, сигнальний каскад Fcγ RI-рецепторів у тучних та базофільних клітинах призводить до дегрануляції, яку можна розбита на ті ж дві стадії: зворотну та пряму. Подібно до Fcε RI-опосередкованої дегрануляції, сполуки, що селективно інгібують дегрануляцію, опосередковану Fcγ RI у зворотному напрямку, діють в зворотному напрямку від точки, у якій спонукається мобілізація іонів кальцію. У клітинних дослідженнях спостерігається, що сполуки, які вибірково інгібують дегрануляцію, опосередковану Fc γ RI у зворотному напрямку, також інгібують дегрануляцію клітин, таких як мастоцити або базофіли, що активуються або стимулюються алерген-специфічним IgE або зв'язуючим агентом (таким як анти-IgG антитіло або його фрагментом), але помітно не інгібують дегрануляцію клітин, які активуються або стимулюються дегранулюючими агентами, що обходять сигнальний шлях Fc γ RI, наприклад, іонофор кальцію -іономіцин таA23187.

"Дегрануляція. обумовлена Іонофором" або "Іонофор-опосередкована Дегрануляція" відноситься до дегрануляції клітини, такої як тучна або базофіл, що відбувається в результаті впливу іонофору кальцію, такого як, наприклад, іономіцин або A23187.

"Syk-Кіназа" відноситься до добре відомої тирозинкінази протеїну селезінки не-рецептору 72kDa (цитоплазмового), експресованій у B-клітинах та інших гематопоетичних клітинах. Syk-кіназа включає два послідовних консенсусних домени Src-гомології 2(SH2), які зв'язуються з фосфорильованими мотивами імунорецепторів, базованих на тирозині (МІБТ), лінкерні домени та каталітичні домени [для перегляду структури та функції Syk-кінази, див. Sada et al., 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186 ; див. також Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148 -154]. Syk-кіназа інтенсивно вивчали як впливаючий фактор на сигнальний рецептор B-клітин (BCR) [Turner et al, 2000, supra]. Syk-кіназа є також критичним фактором для фосфорилювання тирозину багатьох протеїнів, які регулюють важливий шлях, ведучий від імунорецепторів, таких як каскади мобілізації Ca^{2+}+та мітоген-активовані каскади протеїнкінази (МАПК) (див. Фіг.2) та дегрануляції. Syk-кіназа також грає критичну роль у сигналюванні інтегрину у нейтрофілах [див., наприклад, Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547 -558].

Як прийнято у даній заяві, Syk-кіназа включає кіназу 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 природнього та штучного походження. Амінокислотні послідовності таких Syk-кіназ добре відомі та доступні через GENBANK (банк генетичного матеріалу). Специфічні приклади mRNAs-кодування різних ізоформ людської Syk-кінази можна знайти у GENBANK за наступними номерами: gi|21361552|reflNM_003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK [496899] та gi|15030258|gb|BC011399.1JBC011399 [15030258], які включені у цю заяву як посилання.

Досвідчені фахівці оцінять, що тирозинкінази, які належать до інших родин, можуть мати активні місця або зв'язуючі кишені з трьохмірною структурою, подібною до Syk-структури. В результаті цієї структурної подібності, вважається, що такі кінази, далі -"Syk імітатори", можуть служити каталізаторами фосфорилювання субстратів, які фосфорилюються за допомогою Syk-кінази. Таким чином, стає зрозумілим, що такі Syk-імітатори, каскади трансдукції сигналів, у яких такі Syk імітатори грають роль, та біологічні реакції, що мають місце завдяки цим Syk-імітаторам та сигнальним каскадам, залежним від таких Syk-імітаторів, можна регулювати, та зокрема інгібувати за допомогою сполук 2,4-піримідиндіамінів, описаних у даній заяві.

"Syk-Залежний Сигнальний Каскад" відноситься до каскаду трансдукції сигналів, у якому грає роль Syk-кіназа. Необмежуючі приклади таких Syk-залежних сигнальних каскадів включають Fcα RI, Fcε RI I, Fcγ RI, Fcγ RIII, BCR та сигнальні каскади інтегрину.

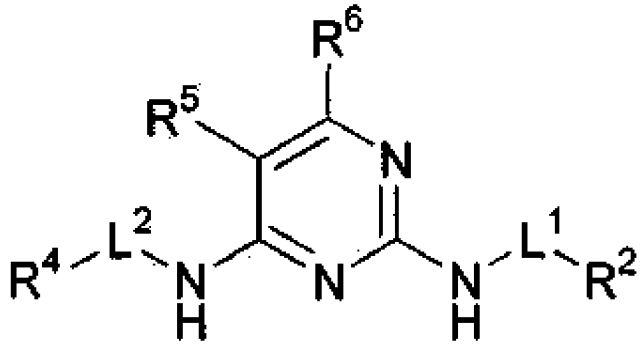
До "Аутоімунних захворювань" відносять захворювання, що звичайно пов'язані з неанафілактичними реакціями гіперчутливості (реакції гіперчутливості типу II, типу III, та/ або типу IV), які обумовлені клітинно-опосередкованою та/або гуморальною імунною відповіддю організму на один або декілька імуногенних речовин ендогенного та/або екзогенного походження. Ці аутоімунні захворювання відрізняються від захворювань, пов'язаних з анафілактичними реакціями гіперчутливості (типу I або опосередкованими IgE).

Сполуки 2,4-піримідиндіамінів

Сполуки даного винаходу в основному являють собою 2,4-піримідиндіамінові сполуки зі структурною формулою (I):

UA 82196 C2

UA 82196 C2



включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де:

L^1 та L^2 кожний, незалежно один від одного, вибираються з групи, що містить прямий зв'язок та лінкер;

R^2 вибирається з групи, що містить (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними R^8 групами, (C3-C8) циклоалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, циклогексил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, 3-8-членний циклогетероалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C5-C15) арил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, феніл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8 та 5-15-членний гетероарил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

R^4 вибирається з групи, що містить водень, (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C3-C8) циклоалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, циклогексіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, 3-8-членний циклогетероалкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C5-C15) аріл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, феніл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8 та 5-15-членний гетероарил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

R^5 вибирається з групи, що містить R^6, (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R , (C1-C4) алканіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C2-C4) алкеніл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R та (C2-C4) алкініл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

Кожний R^6 незалежно вибирається з групи, що складається з водню, електронегативної групи, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3) галоідоалкілоксі, (C1-C3) пергалоідоалкілоксі, $-NR^cR^c$, галоген, (C1-c3) галоідоалкіл, (C1-c3) пергалоідоалкіл, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$; $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^C$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^C$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ та $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, (C5-C10) арілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8, фенілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8, (C6 -C16) арілалкілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8, 5-10-членного гетероарілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними групами R^8 та 6-16-членного гетероарілалкілу, довільно заміщеного однією або декільком однаковими або відмінними групами R^8;

R^8 вибирається з групи, що складається з R^a, R^b, R^a, заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b, $-OR^a$, заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

Кожний R^a незалежно вибирається з групи, що складається з водню, (C1-C6) алкілу, (C3-C8) циклоалкілу, циклогексілу, (C4-C11) циклоалкілалкілу, (C5-C10) арілу, фенілу, (C6-C16) арілалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8 -членного циклогетероалкілу, морфоліну, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперідинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарілу та 6-16-членного гетероарілалкілу;

Кожний R^b являє собою підхожу групу, незалежно вибрану з групи, що складається з =O, $-OR^d$, (C1-C3) галоідоалкілоксі, $-OCF_3$, =S, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$ $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

$-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ та $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

Кожний R^c незалежно являє собою R^a, або, альтернативно, кожний R^c береться сумісно з атомом азоту, з яким він зв'язан, з метою утворення 5-8 членного циклогетероалкілу або гетероарілу, які можуть включати один або декілька однакових або різних додаткових гетероатомів та можуть заміщатися однією або декількома однаковими або різними R^a або підхожими групами R^b;

кожний R^d незалежно являє R^a;

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

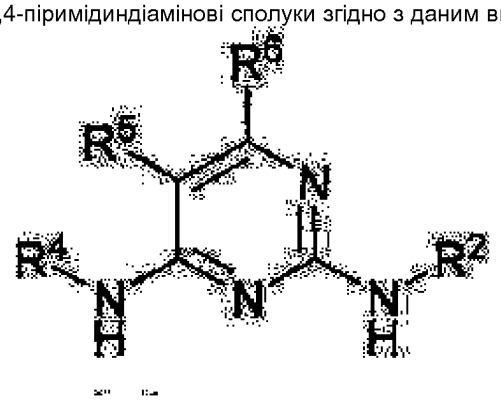
кожне n являє самостійне ціле число від 0 до 3.

У сполук згідно зі структурною формулою (I), L^1 та L^2 незалежно одна від одної представляють прямий зв'язок або лінкер. Таким чином, як буде оцінено досвідченими фахівцями, замінники 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 лінкеру. Природа лінкеру не є критичною і типові придатні лінкери включають, але не обмежуються (C1-C6) алкілдіїлами, (C1-C6) алканами та (C1-C6) гетероалкілдіїлами, кожний з яких може бути заміщений однією або декількома однаковими або різними R^8 групами, де R^8 було раніше визначено у структурній формулі (I). У конкретному прикладі здійснення винаходу, кожний L^1 та L^2 незалежно один від одного, вибирається з групи, що складається з прямого зв'язку, (C1-C3) алкілдіїлу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a, придатних R^b або R^9 груп та 1-3-членного гетероалкілдіїла, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними 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, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними галогенами, фенілу, довільно заміщеного одним або декількома однаковими або різними галогенами, 5-10-членного гетероарілу, довільно заміщеного одним або декількома однаковими або відмінними галогенами, та 6-членного гетероарілу, довільно заміщеного одним або декількома однаковими або відмінними галогенами; та R^a та R^b, що були раніше визначені для структурної формули (I). Специфічні R^9 групи, що можуть заміщати L^1 та L^2, включають $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, феніл, галоідофеніл та 4-галоідофеніл, де R^a було раніше визначено для структурної формули (I).

У іншому конкретному варіанті здійснення винаходу, кожний L^1 та L^2, незалежно один від одного, вибраний з групи, що складається з метан-, етан-та пропан-, кожний з яких може додатково бути однозаміщений групою R^9, де R^9 відповідає вищенаведеному визначенню.

У всіх вищезгаданих варіантах здійснення винаходу конкретні 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 одному конкретному варіанті здійснення винаходу, кожний L^1 та L^2 має приямий зв'язок такий, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом являють сполуки згідно зі структурною формулою (Ia):

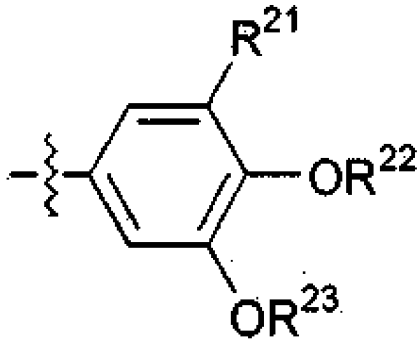


включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де R^2, R^4, R^5 та R^6 являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). Додаткові конкретні приклади застосування 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом описуються нижче.

У першому прикладі реалізації сполук 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 структурних формул (I) та (Ia) з застереженням, що R^2 не є 3,4,5-триметоксифеніл, 3,4,5-три(C1-C6)алкоксифеніл або

UA 82196 C2

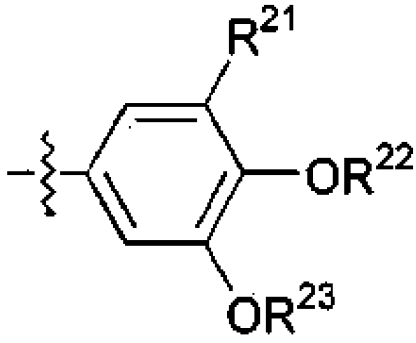
UA 82196 C2



де, R^{21}, R^{22} та R^{23} відповідають визначенню для R^1, R^2 та R^3 згідно з [патентом США №6235746], розкриття якого включається в даний документ на правах посилання. У конкретній реалізації першого варіанту здійснення винаходу, R^{21} являє водень, галоідо-, нерозгалужений або розгалужений (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними R^{25} групами, гідроксил, (C1-C6) алкоксі-, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними фенілами або R^{25} групами, тіол (-SH), (C1-C6) алкілтіо, довільно заміщений однією або декількома однаковими або відмінними фенілами або R^{25} групами, аміно ($-NH_2$), $-NHR^{26}$ або $-NR^{26}R^{26}$; R^{22} та R^{23} кожний незалежно один від одного являють нерозгалужений або розгалужений алкіл (C1-C6), довільно заміщений однією або декількома однаковими або відмінними R^{25} групами; R^{25} вибирається з групи, що складається з галоідо-, гідроксил-, (C1-C6) алкоксі-, тіол, (C1-C6) алкілтіо, (C1-C6) алкіламіно-та (C1-C6) діалкіламіно-; та кожний R^{26} незалежно являє (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або відмінними фенілами або R^{25} групами або $-C(O)R^{27}$, де R^{27} являє (C1-C6) алкіл, довільно заміщений однією або декількома однаковими або відмінними фенілами або R^{25} групами.

У іншому конкретному прикладі реалізації першого варіанту, R^{21} являє метоксі-, довільно заміщену однією або декількома однаковими або відмінними галоідо-групами та/або кожний R^{22} та R^{23} незалежно один від одного являють метил або етил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або відмінними галоідо-групами.

У другому варіанті здійснення винаходу сполук згідно зі структурною формулою (I) та (Ia) R^2, R^4, R^5 та L^2 являють групи, описані раніше при визначенні відповідних структур (I) та (Ia), L^1 являє прямий зв'язок, та R^6 є водень, при умові, що R^2 не є 3,4,5-триметоксифенілом, 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.

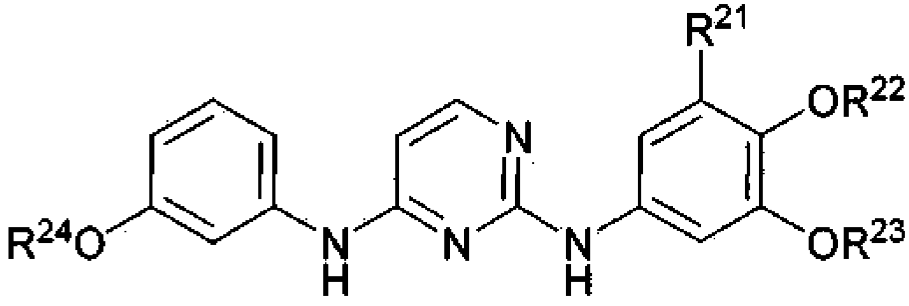
У третьому прикладі здійснення винаходу до 2,4-піримідиндіамінових сполук зі структурною формулою (I) та (Ia) не включають одну або декілька наступних сполук:

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-хлорфеніл)-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(морфоліно)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; та

UA 82196 C2
UA 82196 C2

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

У четвертому прикладі здійснення винаходу до сполук, що мають структурну формулу (I) та (Ia), не включаються сполуки з наступною структурною формулою (Ib):



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

У п'ятому прикладі реалізації винаходу, до сполук зі структурною формулою (I) та (Ia) не включаються сполуки, описані у Прикладах 1-141, [Патенту США №6235746], розкриття якого включається в даний документ на правах посилання.

У шостому прикладі реалізації винаходу, до сполук зі структурною формулою (I) та (Ia) не включаються сполуки, визначені формулою (1) або формулою 1 (a) [Патенту США №6235746 (див., наприклад, опис від стовпця 1, лінії 48 до стовпця 7, лінії 49 та стовпець 8, лінії 9-36, інформація про який включена на основі посилання)].

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

У восьмому прикладі здійснення винаходу, до сполук зі структурною формулою (I) та (Ia) не включаються сполуки, визначені формулою (I) та (X) [WO 02/04429] або будь-які сполуки, розкриті у [WO 02/04429], розкриття яких включається в даному документі на основі посилання.

У дев'ятому прикладі реалізації сполук із структурною формулою (I) та (Ia), коли R^5 є циано або -C(O)NHR, де R-водень або (C1-C6) алкіл; та R^6 -водень, то R^2 є відрізняється від заміщеної фенільної групи.

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

У одинадцятому прикладі здійснення винаходу, до сполук із структурною формулою (I) та (Ia) не включають сполуки, визначені у формулах (I) та (IV) [Патенту США №4983608] або будь-яку сполуку, розкриту у [Патенті США №4983608], інформація про які включається в даний документ на основі посилання.

Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що R^2 та R^4, які входять до складу формул (I) та (Ia), можуть бути однаковими або різними, 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, то одне кільце може бути приєднане до решти молекули з допомогою будь-якого доступного вуглецю або гетероатому. Додаткові замінники можуть бути приєднані до будь-яких доступних атомів вуглецю та/або гетероатомів.

У дванадцятому прикладі реалізації сполук структурної формули (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, замінники у 3-й та 4-й позиціях не можуть бути одночасно метокси- 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, то R^5 не може бути циано-групою. Альтернативно, R^2 підлягає умовам, описаним у зв'язку з першим або другим прикладами здійснення винаходу. Додатково заміщена група арілу або фенілу може бути приєднана до решти молекули через будь-який доступний атом вуглецю. Конкретні 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 описі структурної формули (I) та підлягає вищезгаданим умовам. Якщо феніл є моно-заміщений, R^8 замінник 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 однією або декількома однаковими або відмінними R^b групами, $-O-C(O)OR^a$, $-O-(CH2)_m-C(O)OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$ та $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, де m, R^a та R^c - визначені раніше у описі структурної формули (I). В одному прикладі реалізації цих сполук $-NR^cR^c$ являє 5-6-членний гетероаріл, який довільно включає один або декілька однакових або відмінних додаткових гетероатоми. Конкретні приклади таких 5-6-членних гетероарілів включають, але не обмежуються наступними: оксадіазолілом, триазолілом, тіазолілом,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

оксазолілом, тетразолілом та ізоксазолілом.

У іншому прикладі реалізації цих сполук -NRCRC являє 5-6-членне насичене циклогетероалкільне кільце, яке додатково включає один або декілька однакових або відмінних гетероатомів. Конкретні приклади таких циклогетероалкілів включають, але не обмежуються наступними: піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, піперідиніл, піперазиніл та морфолінил.

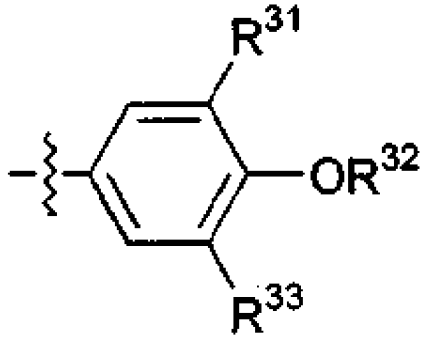
У ще іншому прикладі реалізації цих сполук, кожний радікал R^a являє незалежно (C1-C6) алкіл та/або кожний $-NR^cR^c$ являє $-NHR^a$, де R^a є (C1-C6) алкілом. У одному конкретному прикладі, R^8 є $-O-CH_2-C(O)NHCH_3$. У іншому конкретному прикладі здійснення винаходу, R^8 є -OH.

У випадку двозаміщеного або тризаміщеного фенілу R^8 замінники можуть знаходитися в будь-якій комбінації позицій. Наприклад, R замінники можуть знаходитися у 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-позиціях. У одному прикладі реалізації сполук, яке включає двозаміщений феніл, замінники знаходяться у будь-якій позиції, окрім 3,4-позиції. У іншому прикладі здійснення винаходу вони знаходяться у 3,4 позиції. У одному прикладі реалізації сполук, що включає тризаміщений феніл, замінники знаходяться у будь-якій позиції, окрім 3,4,5 або, альтернативно, жоден з двох замінників не знаходиться у 3,4 позиції. У іншому прикладі, замінники знаходяться у 3,4,5 позиції.

Конкретні приклади R^8 замінників у таких дво- та три-заміщених фенілах включають різноманітні R^8 замінники, описані вище у зв'язку з орто-, мета-або пара-заміщеними фенілами.

У іншому конкретному прикладі R^8 замінники, придатні для заміщення таких дво- та тризаміщених фенілів, включають (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкоксі, метоксі, галоідо, хлоро, (C1-C6) пергалоідоалкіл, -CF3, (C1-C6) пергалоідоалкоксі та -OCF3 групи. У переважних варіантах здійснення винаходу такі R^8 замінники знаходяться у 3,4- або 3,5-позиціях. Конкретні приклади переважних двозаміщених фенільних кілець включають 3-хлоро-4-метоксі-феніл, 3-метоксі-4-хлорфеніл, 3-хлоро-4-трифторметокси-феніл, 3-трифторметокси-4-хлор-феніл, 3,4-діхлор-феніл, 3,4-діметоксифеніл та 3,5-діметоксифеніл, з умовою що: (1) якщо R^4 є один з вищенаведених фенілів, та кожний з R^5 та R^6 є воднем, то R^2 не може бути 3,4,5-три(C1-C6) алкоксіфенілом або 3,4,5-триметоксіфенілом; (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) алкоксіфенілом, 3-метоксифенілом, 3,4-ді-(C1-C6) алкоксіфенілом або 3,4-діметоксифенілом; (3) якщо R4 являє 3-хлоро-4-метоксифеніл та R^5 являє галоідо- або фтор, та вибірково R^6 є воднем, тоді R^2 не може бути 3-хлор-4-(C1-C6) алкоксіфенілом або 3-хлоро-4-метоксифенілом; (4) якщо R^4 являє 3,4-дихлорофеніл і R^5 являє водень, (C1-C6) алкіл, метил, галоідо- або хлор-групу, та вибірково R^6 є воднем, тоді R^2 не може бути монозаміщеним фенілом у пара-позиції з (C1-C6) алкоксі-групою, яка довільно заміняється однією або декількома однаковими або відмінними R^b, -OH або $-NR^cR^c$ ^{C} групами, де R^b та R^c раніше описані у структурній формулі (I); та/або (5) R та/або R^4 не є 3,4,5-три (C1-C6) алкоксіфеніл або 3,4,5-триметоксіфеніл, особливо якщо R^5 та R^6 кожний є воднем.

У іншому прикладі реалізації сполук, які включають тризаміщений феніл, останній має формулу:

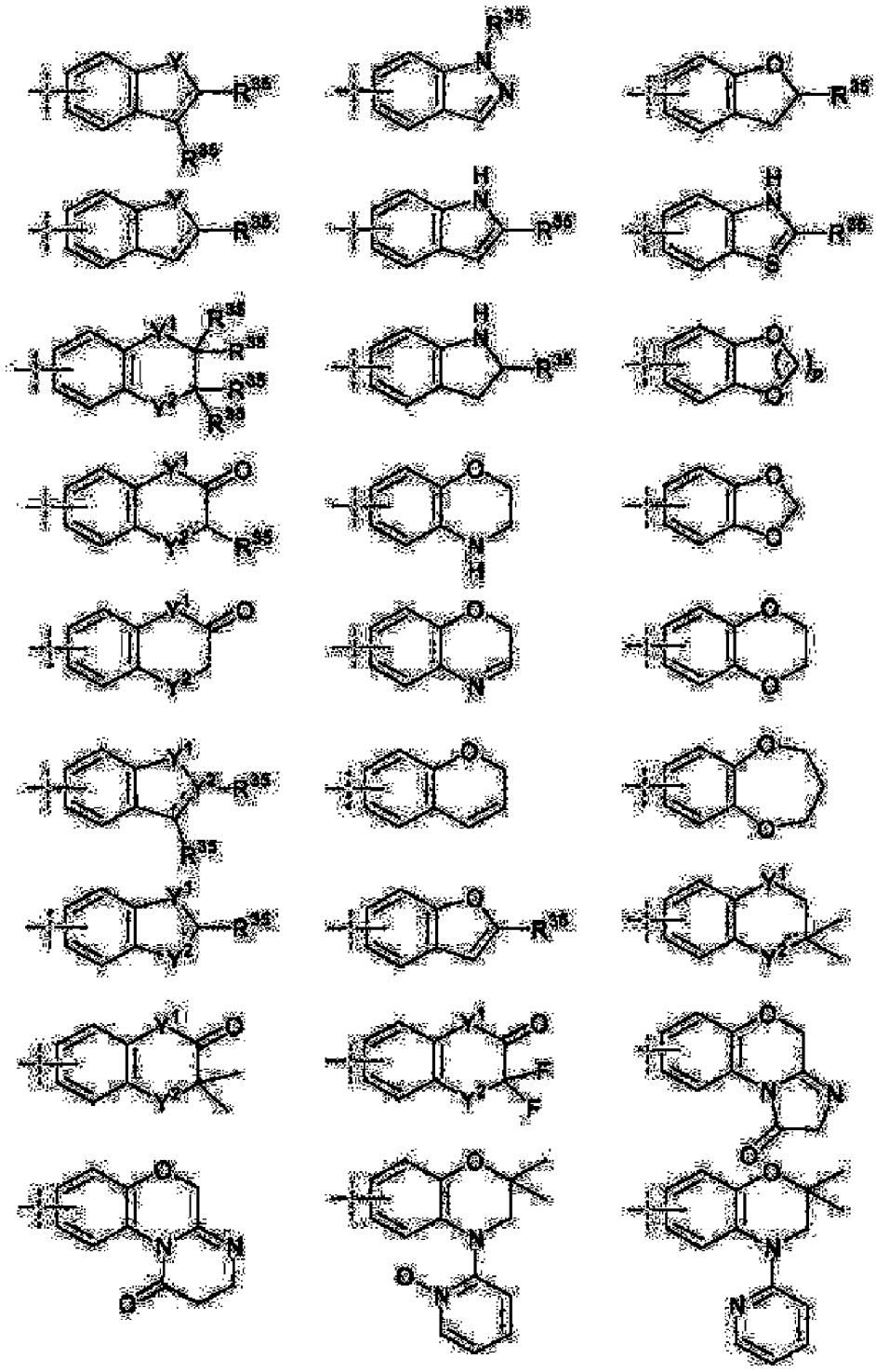


де R^{31} є метил або (C1-C6) алкіл; R32 водень, метил або (C1-C6) алкіл; та R^{33} є галоідо-група.

У тринадцятому прикладі здійснення винаходу, у сполуках, що мають структурну формулу (I) та (Ia), R^2 та/або R^4 являє довільно заміщений гетероаріл. Типові групи гетероарілів, згідно з цим тринадцятим прикладом, містять від 5 до 15, а більш 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 $S(O)_2$. Довільно заміщений гетероаріл може бути приєднаний до відповідного C2 або C4 атому азота або лінкера L^1 або L^2 через будь-який доступний атом вуглецю або гетероатома, але типово приєднується через атом вуглецю. Додаткові замінники можуть бути однакові або відмінні, та бути приєднані до будь-якого доступного атому вуглеця або гетероатома. У одному прикладі здійснення винаходу, R^5 не є бромо, нітро, трифторметилом, циано або -C(O)NHR групою, 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 приєднується до решти молекули через кільце атома вуглецю. У ще іншому прикладі реалізації сполук даного винаходу, включаючи довільно заміщену групу гетероарілу, гетероаріл є незаміщений або заміщений з одного до

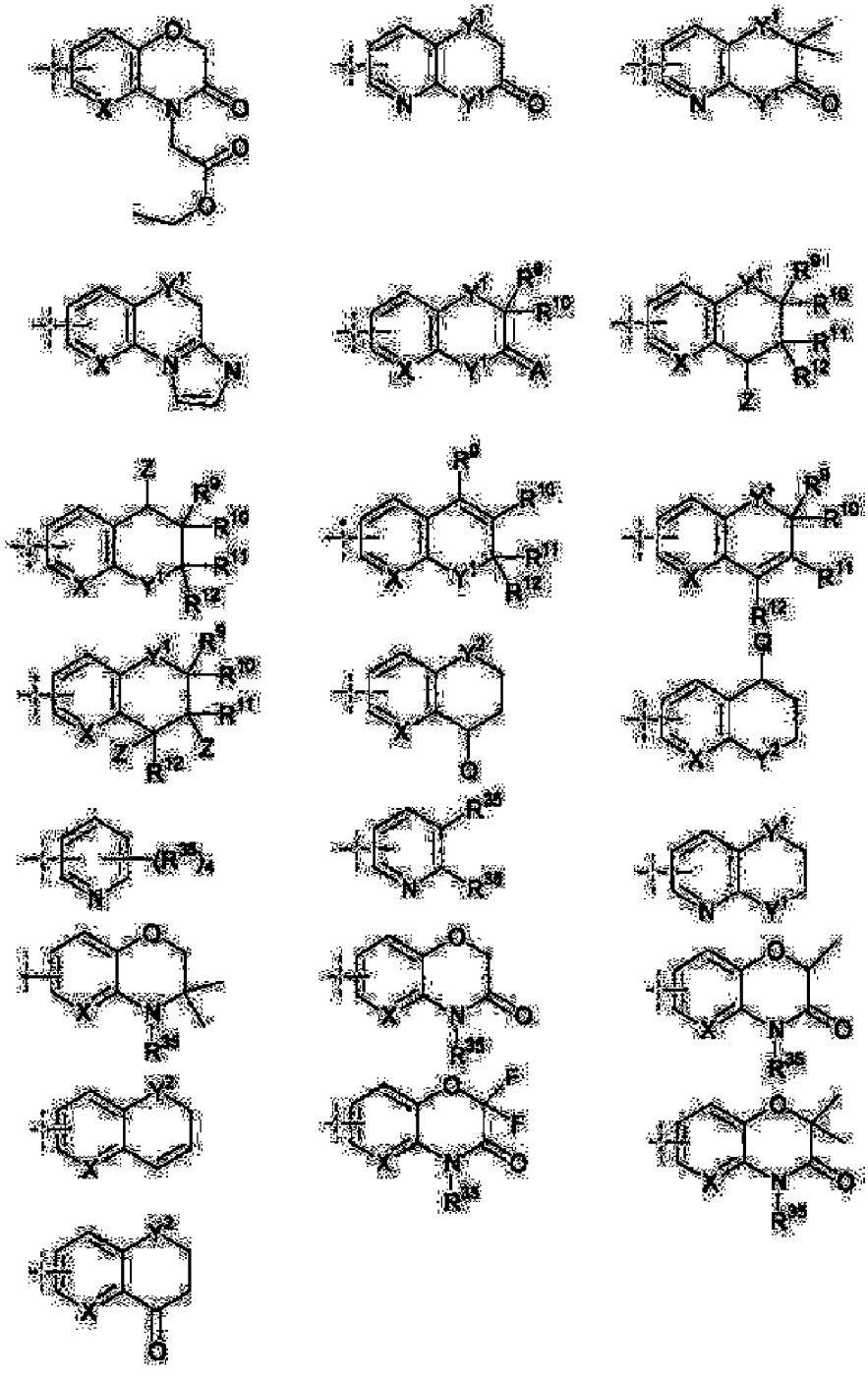
UA 82196 C2
UA 82196 C2

чотирьох однакових або відмінних R^8 груп, де R^8 було визначено раніше у структурній формулі (I). Конкретні приклади таких довільно заміщених гетероарілів включають, але не обмежуються наступними групами гетероарілів:



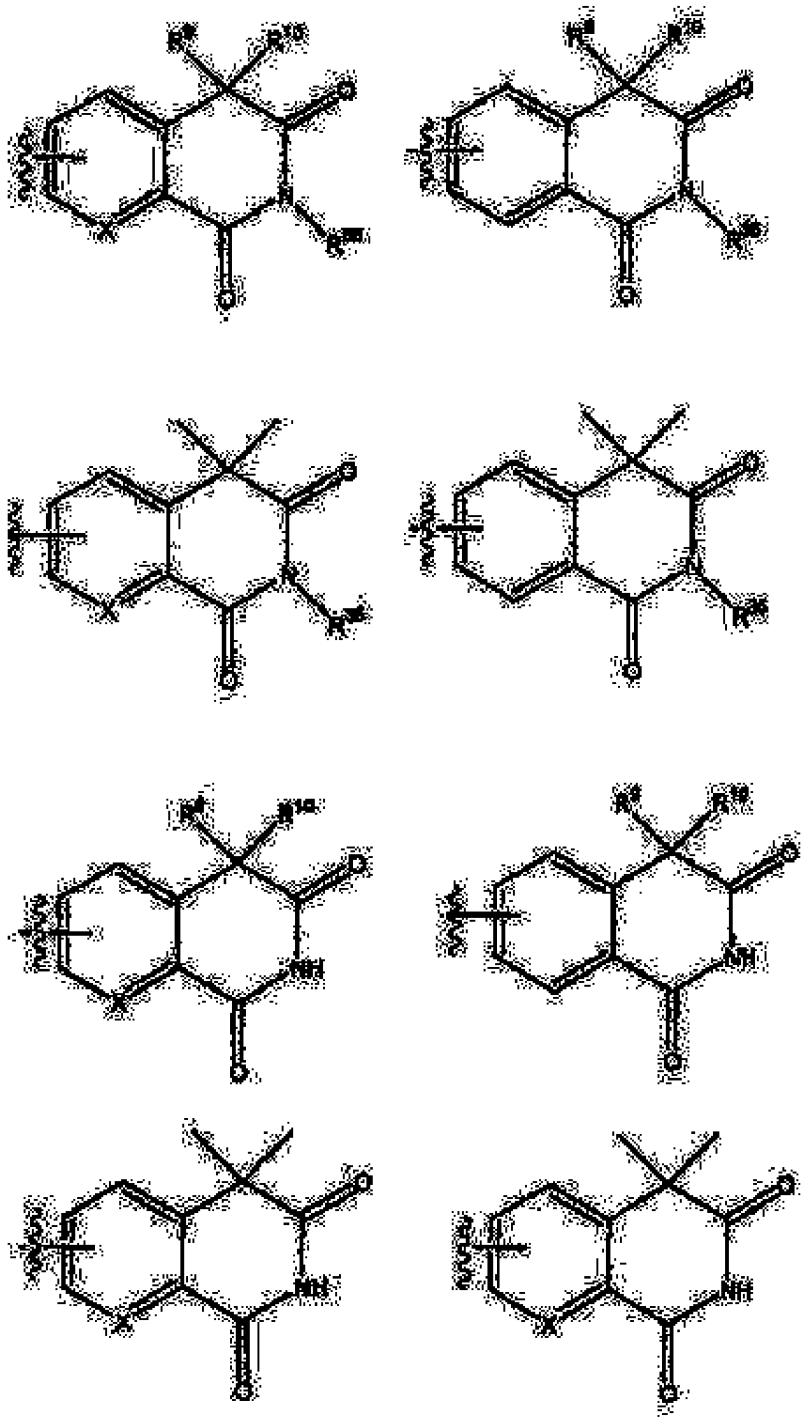
UA 82196 C2

UA 82196 C2



UA 82196 C2

UA 82196 C2



де:

p 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 для 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 прогрупи, бажано щоб водень або прогрупа 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

UA 82196 C2

-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;

R^9, R^{10}, R^{11} та R^{12} кожний, незалежно один від одного, вибираються з групи, що складається з алкілу, алкоксі, галогену, галоідоалкоксі, аміноалкілу та гідроксіалкілу, або, альтернативно, R^9 and R^{10} та/або R^{11} та R^{12} беруться разом з кеталу;

кожний Z вибирається з групи, що складається з гідроксилу, алкоксі, арілоксі, складного ефіру, карбамату та сульфонілу;

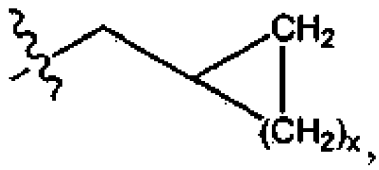
Q вибирається з групи, що складається з -OH, OR^8, -NR^{c}R^c, -NHR^{39}-C(O)R^8, -NHR^{39}-C(O)OR^8, -NR^{39}-CHR^{40}-R^b, -NR^{39}-(CH$_2$)$_m$-R^b та -NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^{c}R^c;

R^{39} та R^{40} кожний незалежно один від одного вибираються з групи, що складається з водню, алкілу, арілу, алкіларілу; арілалкілу та NHR^8; та

R^a, R^b та R^c визначені вище для структурної формули (I). Перевага віддається R^b замінникам 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 реалізації 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^{c}R^c, -(CH$_2$)$_m$-NR^{c}R^c, -C(O)NR^{c}R^c, -(CH$_2$)$_m$-C(O)NR^{c}R^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 вище для структурної формули (I).

У конкретному прикладі R^d та/або R^c вибирається з групи, що складається з R^a та (C3-C8) циклоалкілу, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або відмінними гідроксильними, аміновими або карбоксильними групами.

У іншому прикладі реалізації вищезгаданих гетероарілів кожний R^{35} являє собою атом водню, (C1-C6) вуглецевий ланцюг, включаючи метил, етил, ізопропіл, циклоалкільна група, включаючи циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклооктил,  , де x=1-8, -CH$_2$CONHMe,

-CH$_2$CH$_2$NHMe, -CH$_2$CH$_2$CONHMe, -CH$_2$CH$_2$CH$_2$NHMe or -CH$_2$CH$_2$CH$_2$OCH$_3$

В ще одному прикладі здійснення вищезгаданих гетероарілів зв"язність ароматичного кільця знаходиться у 5 або 6 позиції. Вважають, що будь-який з R^2 або R^4 може використовувати групи гетероарілів, описагих в даній заяві.

У чотирнадцятому прикладі реалізації сполук структурних формул (I) та (Ia), R^2 та R^4 кожний, незалежно один від одного, являє собою довільно заміщений феніл, аріл або гетероаріл, при умові, що:

(1) якщо L^1 являє прямий зв'язок та R^6 (та вибірково R^5) є воднем, то 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 -галоідо-група, то 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-тризаміщений феніл, то замінники, що знаходяться у 3-й та 4-й позиціях не можуть бути одночасно метокси або (C1-C6) алкоксі групами;

(4) якщо R^2 являє заміщений феніл та R^6 є водень, тоді R^5 не може бути циано-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 приєднується до решти молекули через кільце атома вуглеця. Альтернативно, R^2 підлягає умовам, описаним у зв'язку з першим або другим прикладами реалізації винаходу.

У цьому чотирнадцятому прикладі реалізації винаходу R^2 та R^4 замінники можуть бути однаковими або різними. Конкретний, довільно заміщений феніл, аріл та/або гетероаріли включають ті з них, які проілюстровані вище у дванадцятому та тринадцятому прикладах реалізацій.

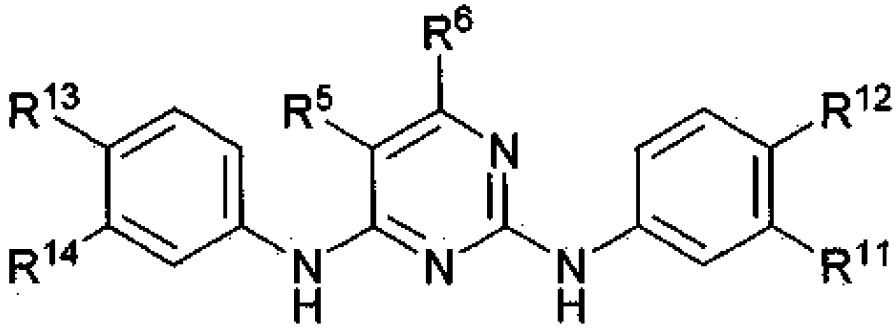
У п'ятнадцятому прикладі реалізації сполук зі структурними формулами (I) та (Ia), включаючи описані приклади реалізації з першого до чотирнадцятого, R^6 є водень та R^5 являє електронегативну групу. Як визнається досвідченими фахівцями, електронегативні групи становлять атоми або групи атомів, які мають відносно велику тенденцію притягати електрони до самих себе. Конкретні приклади електронегативних груп, згідно з чотирнадцятим прикладом реалізації, включають, але не обмежуються наступними: CN, -NC, -NO$_2$, галоідо-, бромо, хлоро, фторо, (C1-C3) галоідоалкіл, (C1-C3) пергалоідоалкіл, (C1-C3) фторалкіл, (C1-C3) перфторалкіл, -CF3, (C1-C3) галоідоалкоксі, (C1-C3) пергалоідоалкоксі, (C1-C3) фторалкоксі, (C1-C3) перфторалкоксі, -OCF$_3$, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)CF$_3$ та -C(O)OCF$_3$. У конкретному прикладі електронегативна група є електронегативна група, що містить галоген, наприклад -OCF$_3$, -CF$_3$, бром, хлор або фтор група. У іншому конкретному прикладі R^5 є фтор, при умові, що ця сполука не може бути сполукою, описаною у третьому

UA 82196 C2

UA 82196 C2

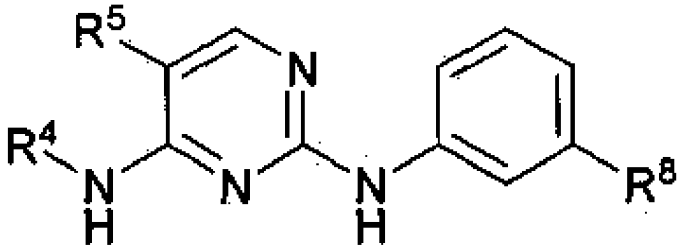
прикладі реалізації винаходу.

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



а також їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де кожний R^{11}, R^{12}, R^1 та R^{14} незалежно один від одного вибирається з групи, що складається з водню, гідрокису, (C1-C6) алкоксі та $-NR^cR^c$; та R^5, R^6 та R^c визначені раніше при опису структурної формули (I), 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) алкоксі або (C1-C6) галоідоалкоксі групами.

У сімнадцятому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурними формулами (I) та (Ia) відповідають структурній формулі (Ic):



а також їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де

R^4 вибирається з групи, що складається з 5-10-членного гетероарілу та 3-гідроксіфенілу;

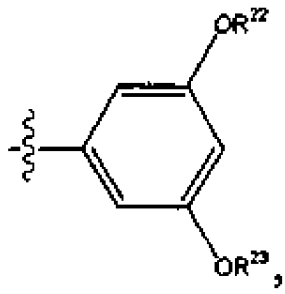
R^5 є F або $-CF_3$; та

R^8 є $-O(CH_2)_m-R^b$, де т та R^b визначені раніше для структурної формули (I). У конкретному прикладі реалізації, R^8 є $-O-CH_2-C(O)NH-CH_3$ та/або R^4 є гетероарілом, згідно з тринадцятим прикладом реалізації.

У вісімнадцятому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурними формулами (I) та (Ia) включають будь-яку сполуку, вибрану з Таблиці 1, що інгібує сигнальний трансдукційни каскад Fc-рецепторів, діяльність Syk-кінази, сигнальний каскад рецепторів залежних від Syk-кінази або дегрануляцію клітин, як встановлено in vitro дослідженнями, при умові, що дана сполука не є сполукою, яка виключається у вищенаведеному третьому прикладі реалізації та/або інших прикладах. В одному конкретному прикладі такі сполуки мають IC_{50} приблизно 20мкмоль або менше за результатами вимірювання дегрануляції клітин в процесі аналіза in vitro, як описано в розділі "Приклади".

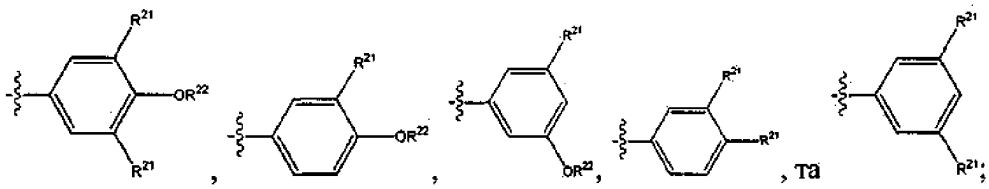
У дев'ятнадцятому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурними формулами (I) та (Ia) включають будь-яку сполуку, вибрану з Таблиці 1, яка інгібує каскад рецепторів $Fc\gamma$ R1 або $Fc\varepsilon$ R1 з IC_{50} 20мкмоль згідно з результатами вимірювання дегрануляції клітин in vitro, як описано в розділі "Приклади", при умові, що ця сполука не є сполукою, яка виключається у вищенаведеному третьому прикладі реалізації винаходу та/або інших прикладах.

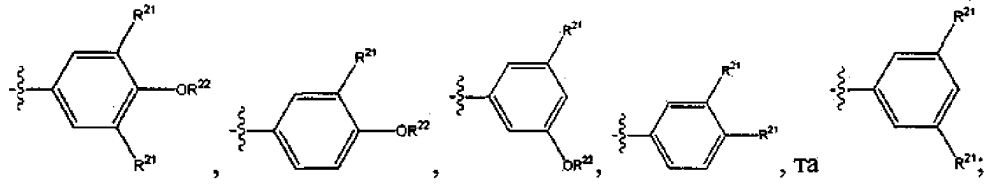
У двадцятому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, де R^2 вибирається з групи, що складається з

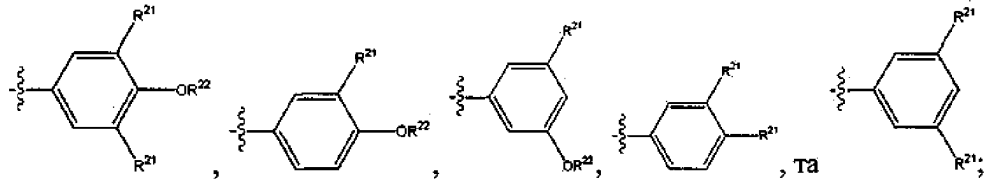


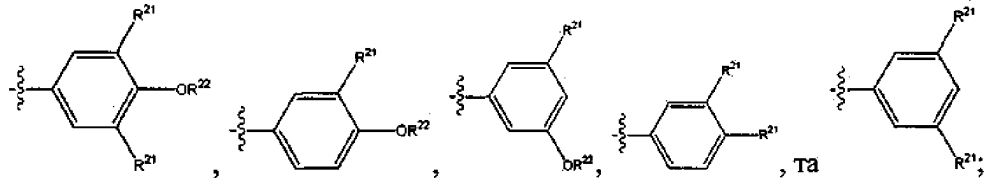
,

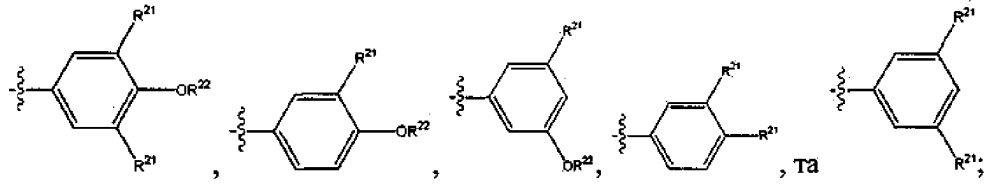
UA 82196 C2


, , , , та ;


, , , , та ;

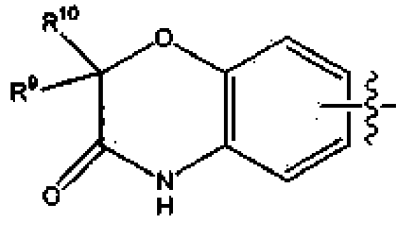

, , , , та ;


, , , , та ;

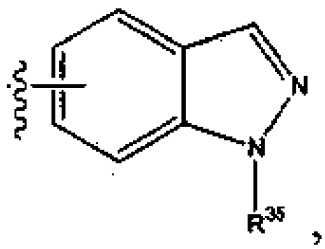

, , , , та ;

R^4, R^8, R^a, R^b, R^c, R^d - відповідають вказаним вище значенням; R^5 являє собою атом фтору; R^6 являє собою атом водню та кожний R^{21} незалежно являє собою атоми галогену або алкіл, вибірково заміщений однією або декількома однаковими або різними гало-групами; R^{22} та R^{23} являють собою, кожний незалежно один від одного, атом водню, метил або етил, заміщені за вибором однією або декількома однаковими або різними гало-групами; кожне m незалежно являє собою ціле число від 1 до 3, та кожне n незалежно являє собою ціле число від 1 до 3.

У двадцять першому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, де R^4 являє собою , де R^9 та R^{10} відповідають вказаним вище


;

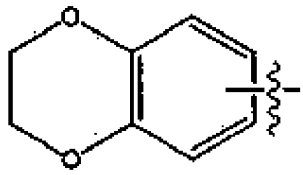
значенням та включають, кожний незалежно атом водню, а R^2 являє собою феніл-групу, заміщену однією або декількома однаковими групами R^8, або , де R^{35} має вказане вище значення. У

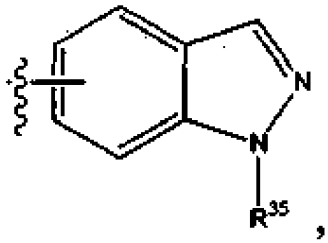

;

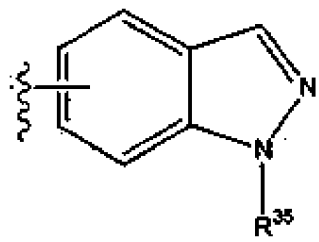
UA 82196 C2

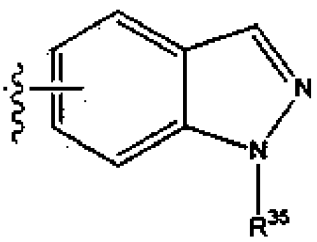
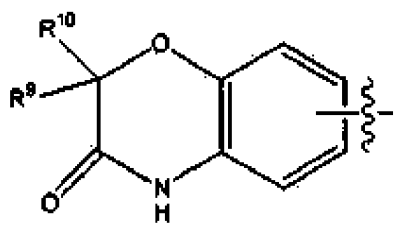
UA 82196 C2

одному конкретному випадку, якщо R^2 являє собою феніл-групу, то один або декілька R^8 вибираються з галоген або алкілоксі груп. У іншому випадку, феніл-група є дво-або тризаміщена однією або декількома однаковими групами R^8.

У двадцять другому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, де R^4 являє собою  та R^2 являє собою феніл-групу, заміщену однією або декількома однаковими R^8 групами. У одному конкретному випадку, один або декілька R^8 вибирається з галоген або алкілоксі групи. У іншому випадку, феніл-група є дво або тризаміщена однією або декількома однаковими R^8 групами.

У двадцять третьому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою(Ia) являють собою сполуки, де R^4 являє собою феніл-групу, заміщену однією або декількома однаковими R^8 групами, де R^2 являє собою  де R^{35} має вказане вище значення. В конкретній реалізації, феніл-група R^4 є дво або тризаміщена однаковими або різними атомами галогену. У іншій реалізації, R^4 являє собою феніл-групу, однозаміщену атомом галогену. В одному випадку, R^{35} являє собою гідроксіалкіл-групу. У інших випадках, гідроксіалкіл-група може перейти у ефір-групу, карбамат, тощо.

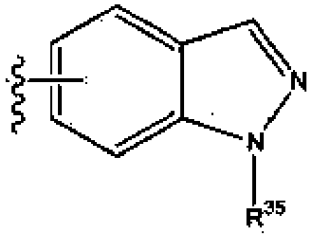
У двадцять четвертому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, у яких R^4 являє собою  , де R^{35} має вказане вище значення, а R^2 являє собою феніл-групу, заміщену однією або декількома однаковими групами R^8. В одному конкретному випадку, R^{35} являє собою атом водню або алкіл-групу. У іншому випадку, феніл-група R^2 є дво-або тризаміщена однаковими або різними групами R^8, та зокрема атомами галогену.

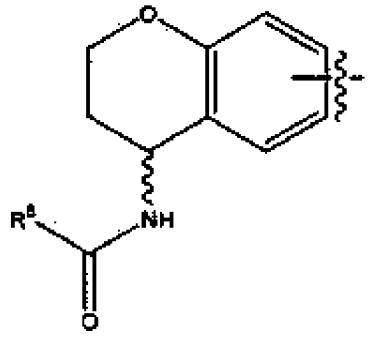
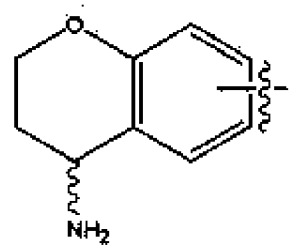
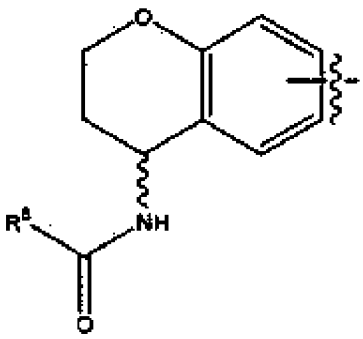
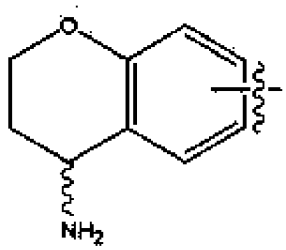
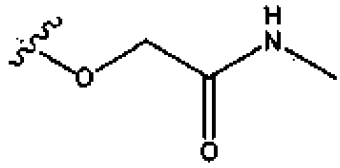
У двадцять п'ятому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, у яких R^4 являє собою  , де R^{35} має вказане вище значення та R^2 являє собою  , де R^9 та R^{10} мають вказані вище значення та кожний незалежно включає атом водню. У одному випадку, R^{35} являє собою атом водню або алкіл-групу, наприклад метил, а R^9 та R^{10} являють собою алкіл-групи, наприклад метил-групи.

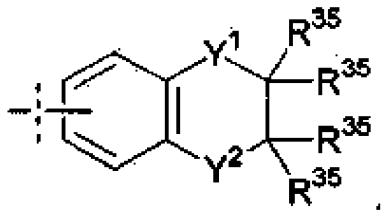
У двадцять шостому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою

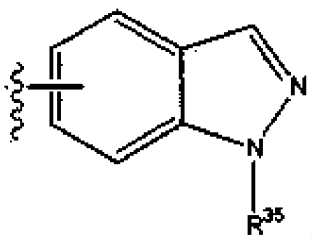
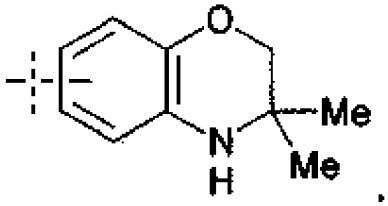
UA 82196 C2

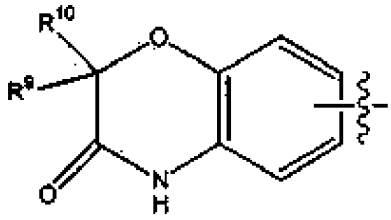
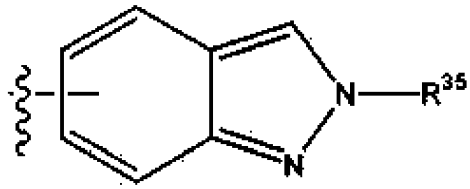
UA 82196 C2

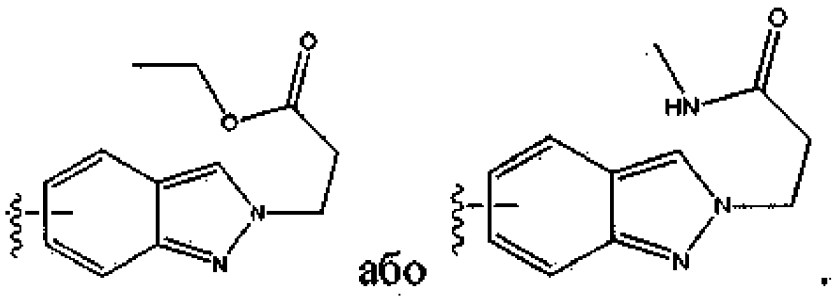
сполуки, у яких R^4 є двозаміщена феніл-група, заміщена однаковими або відмінними групами R^8, а R^2 являє собою  , де R^{35} має вказане вище значення. У деяких випадках, феніл-група заміщається атомом галогену та алкілоксі-групою, наприклад метоксі-групою. У конкретних прикладах реалізації винаходу, R^{35} являє собою атом водню, алкіл-групу, як наприклад, метил-групу, або гідроксіалкіл-групу. У деяких випадках, гідроксіалкіл-група може перейти у ефір-групу, карбамат, тощо.

У двадцять сьомому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, у яких R^4 є  ,  ,  , або  , де R^8 та R^c мають вказані вище значення, а R^2 являє собою феніл-групу, заміщену однією або декількома групами R^8. В одному конкретному випадку, R^c являє собою атом водню або алкіл-групу. У іншому випадку, феніл-група R^2 є дву-або тризаміщена однаковими або різними групами R^8, та зокрема атомами галогену або  .

У двадцять восьмому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, у яких R^4 є  , де Y^1, Y^2 та кожний R^{35} незалежно мають вказані вище

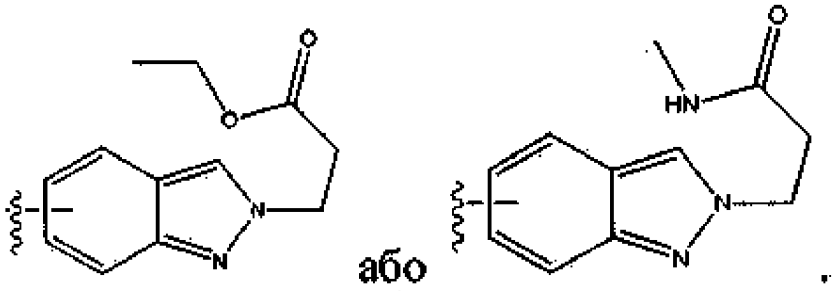
значення, а R^2 являє собою  , де R^{35} має вказане вище значення. В одному випадку реалізації двадцять восьмого прикладу винаходу відносно R^4, Y^1 являє собою кисень, Y^2 є NH, а один або декілька R^{35} або R^4 компоненти являють собою алкіл-групу, зокрема метил-групу. У деяких випадках двадцять восьмого прикладу реалізації винаходу, дві групи R^{35}, що входять до складу R^4, утворюють гем-діалкіл компонент, зокрема гем-діметил компонент суміжний з NH групою, що позначається  . У інших випадках реалізації двадцять восьмого прикладу винаходу стосовно R^2, R^{35} являє собою атом водню або алкіл-групу, зокрема метил-групу.

У двадцять дев'ятому прикладі реалізації винаходу, сполуки зі структурною формулою (Ia) являють собою сполуки, у яких R^4 являє собою  , де R^9 та R^{10} мають вказані вище значення або являють собою заміщену феніл-групу. В одному випадку, феніл-група є дву-або тризаміщена однією або декількома однаковими групами R^8. Зокрема, феніл-група може бути дву-або тризаміщена одним або декількома атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними. R^2 у двадцять дев'ятому прикладі реалізації винаходу являє собою  , де R^{35} має вказане вище значення. В одному випадку двадцять дев'ятого прикладу реалізації винаходу, R^{35} з R^2 не являє собою метил-групу. У іншому випадку двадцять дев'ятого прикладу реалізації винаходу, R^2 являє собою

або  .

UA 82196 C2

UA 82196 C2



У тридцятому прикладі реалізації винаходу, застосовного до прикладів від першого до двадцять дев'ятого, R^5 являє собою атом галогену, такий як фтор, а R^6 являє собою атом водню.

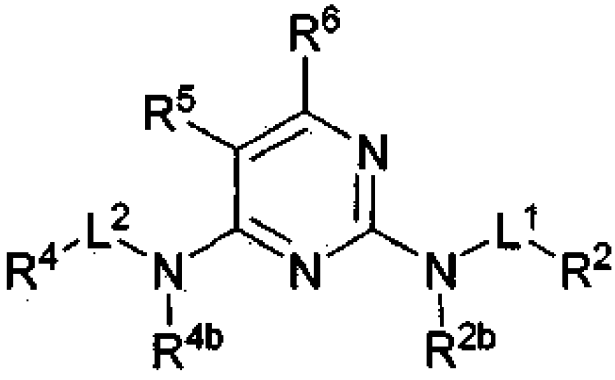
Також конкретно описані комбінації вищенаведних прикладів реалізації даного винаходу від першого до тридцятого.

Фахівці у цій галузі оцінять, що описані в даній заяві сполуки 2,4-піримідиндіамінів можуть включати функціональні групи, які може бути замасковані прогрупами з метою утворення проліків. Такі проліки, звичайно, але не завжди, являються фармакологічно неактивними, доки не будуть перетворені в активну лікарську форму. Дійсно, багато активних 2,4-піримідиндіамінових сполук, нижченаведених у Таблиці 1, включають прокомпоненти, здатні до гідролізу або іншого способу розщеплення за умов застосування. Наприклад, групи складного ефіру звичайно зазнають кислотно-каталізований гідроліз з метою утворення початкової карбонової кислоті, якщо вони знаходяться у кислотних умовах шлунку, або піддаються лужно-каталізованому гідролізу, якщо вони знаходяться в умовах основного середовища кишечника або крові. Таким чином, при призначенні для орального застосування, 2,4-піримідиндіаміни, які включають складні ефіри, можуть вважатися проліками відповідної карбонової кислоти незалежно від того, чи має складний ефір фармакологічно активну форму. Наведені у Таблиці 1 численні 2,4-піримідиндіаміни даного винаходу, що містять складний ефір, демонструють активність у формі складного ефіру - у формі проліків.

У запропонованих проліках даного винаху будь-який наявний функціональний компонент може бути замаскований прогрупою з метою утворення проліків. Функціональні групи у 2,4-піримідиндіамінових сполуках, що можуть бути замасковані прогрупою для включення у прокомпонент, включають, але не обмежуються амінами (первинними та вторинними), гідроксілами, сульфанілами (тіолами), карбоксілами, тощо. У практиці відома велика кількість прогруп, придатних для маскування таких функціональних груп з метою отримання прокомпонентів, які розщеплюються при бажаних умовах застосування. Всі ці прогрупи, окремо або у комбінаціях, можуть бути включені у проліки даного винаходу.

В одному ілюстративному прикладі, проліки даного винаходу являють сполуки, які відповідають структурній формулі (I), у яких R^c та R^d можуть представляти прогрупу на додаток до раніше визначених альтернативних варіантів.

Заміна атомів водню, прикріплених до N2 та N4 у 2,4-піримідиндіамінах структурної формули (I), замінниками несприятливо впливає на активність сполук. Але ж, як буде оцінено фахівцями, ці атоми азота можуть бути включені у прокомпоненти, які при умовах застосування розщеплюються з утворенням 2,4-піримідиндіамінів структурної формули (I). Таким чином, у іншому прикладі, проліки згідно з даним винаходом являють сполуки згідно з структурною формулою (II):



включаючи їх солі, гідрати, сольвати та N-окиси, де

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

R^{2b} та R^{4b} кожний, незалежно один від одного, являється прогрупою. Конкретні приклади прогруп у цьому прикладі реалізації винаходу, включають, але не обмежуються (C1-C6) алкілом, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NHR^{36}$ та $-S(O)_2R^{36}$, де R^{36} (C1-C6) є алкілом, (C5-C15) арілом та (C3-C8) циклоалкілом.

У проліках зі структурною формулою (II), замінники можуть вибиратися згідно з першого по двадцятий прикладами реалізації, вищенаведені для сполук структурної формули (I) та (Ia) або комбінацій таких прикладів.

Фахівці у цій галузі оцінять, що багато сполук та проліків згідно з даним винаходом, а також різноманітні

UA 82196 C2
UA 82196 C2

зразки сполук, конкретно описані та/або ілюстровані у даній заяві, можуть демонструвати явища таутомерії, конформаційної ізомерії, геометричної ізомерії та/або оптичної ізомерії. Наприклад, сполуки та проліки згідно з даним винаходом можуть включати один або декілька хіральних центра та/або подвійних зв'язків та, як наслідок, можуть існувати як стереоізомери, такі як ізомери подвійного зв'язку (наприклад, геометричні ізомери), інантіомери та діастереомери та їх суміші, як наприклад, рацемічні суміші. Як інший приклад, сполуки та проліки згідно з даним винаходом можуть існувати у декількох таутомерічних формах, включаючи енольну форму, кегельну форму та їх суміш. Так як різноманітні назви, формули та структури сполук в межах специфікації та пунктів формули винаходу можуть представляти тільки одну з можливих таутомерічних форм, форм конформаційної ізомерії, оптичної ізомерії або геометричної ізомерії, то слід вважати, що цей винахід охоплює будь-які таутомерічні форми, форми конформаційної ізомерії, оптичної ізомерії та/або геометричної ізомерії сполук або проліків, що мають одну або декілька переваг, описаних в даній заяві, а також і суміші цих різноманітних ізомерних форм. У випадках обмеженого обертання навколо структури стрижня 2,4-піримідиндіаміну, атропні ізомери є можливими та також конкретно включені у сполуки згідно з даним винаходом.

Більш того, досвідчені в даній галузі фахівці оцінять, що якщо до переліку альтернативних замінників входять члени, які по причині валентності або по іншим причинам не можуть бути використані для заміни конкретної групи, то належить використовувати тільки ті члени з переліку, які підходять для заміни конкретної групи. Наприклад, досвідчені фахівці оцінять, що в той час, як всі внесені до списку альтернативи для R^b 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 використовувати тільки можливі комбінації груп-замінників.

Сполуки та/або проліки згідно з даним винаходом можуть бути ідентифіковані за їх хімічною структурою або їх хімічною назвою. Якщо хімічна структура та хімічна назва суперечать одна одній, то хімічна структура є визначальною для ідентифікації конкретної сполуки.

Залежно від природи різноманітних замінників, 2,4-піримідиндіамшові сполуки та проліки згідно з даним винаходом можуть мати форму солі. Такі солі включають солі, придатні для фармацевтичного застосування ("фармацевтично-придатні солі"), солі, придатні для ветеринарного застосування, тощо. Такі солі можуть бути одержані з кислот або лугів, як добре відомо у цій галузі.

У одному з прикладів реалізації сіль є фармацевтично-придатною сіллю. Звичайно, фармацевтично-придатні солі є солі, які в значній мірі зберігають одну або більше бажаних фармакологічних функцій початкової сполуки та які придатні до застосування людьми. Фармацевтично-придатні солі включають солі з кислотним додатком, утворені з неорганічними або органічними кислотами. Неорганічні кислоти придатні для утворення фармацевтично-придатних солей з кислотним додатком, включають, але не обмежуються наступними: гідрогалідні кислоти {наприклад, соляна, бромоводнева кислота, іодоводнева, тощо), сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, та подібні. Органічні кислоти, придатні для утворення фармацевтично-придатних солей з кислотним додатком, включають, але не обмежуються наступними: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гексаноїдна кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, щавелєва кислота, пировиноградна кислота, молочна кислота, малонова кислота, янтарна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, тартарна кислота, лимонна кислота, пальмітинова кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксібензоіл) бензойна кислота, корична кислота, миндальна кислота, алкілсульфонові кислоти (наприклад, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етан-дисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, тощо), арілсульфонові кислоти (наприклад, бензолсульфонова кислота, 4-хлоробензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуенсульфонова кислота, циклоалкілсульфонові кислоти (наприклад, камфорсульфонова кислота), 4-метилбіцикло [2,2,2]-окт-2-ене-1-карбоксильна кислота, глюкогептонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксінафтойна кислота, саліцилова кислота, стеарінова кислота, муконова кислота, та подібні.

Фармацевтично-придатні солі також включають солі, утворені при заміщенні кислотного протону, присутнього у початковій сполуці, іоном металу (наприклад, іоном лужних металів, іоном лужних земляних металів або іоном алюмінію), іоном амонію або в результаті координації з органічною базою (наприклад, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін, морфолін, піперидін, діметиламін, діетиламін, тощо).

2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом, а також їх солі, можуть також мати форму гідратів, сольватів та N-окисів, як добре відомо на практиці.

Методи синтезу

Сполуки та проліки даного винаходу можна синтезувати за допомогою різних способів, використовуючи комерційно доступні вихідні матеріали та/або вихідні матеріали, приготовлені звичайними синтетичними методами. Різні методи, які можна застосовувати для синтезу сполук 2,4-піримідиндіаміну та проліків даного винаху, описані у [Патенті США №5958935], посилання на який наведене у даній заяві. Конкретні приклади, що описують синтез численних сполук та проліків згідно з даним винаходом, а також їх проміжних сполук, наведені у розділі "Приклади". Всі сполуки зі структурними формулами (I), (Ia) та (II) можуть бути приготовлені шляхом нескладної модифікації цих методів.

Різновид можливих методів синтезу, які можна використовувати для синтезу 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом, описані нижче у Схемах (I)-(XI). У Схемах (I)-(XI) сполуки з подібними номерами мають подібну структуру. Ці методи можна застосовувати з метою синтезу проліків, які відповідають структурній формулі (II).

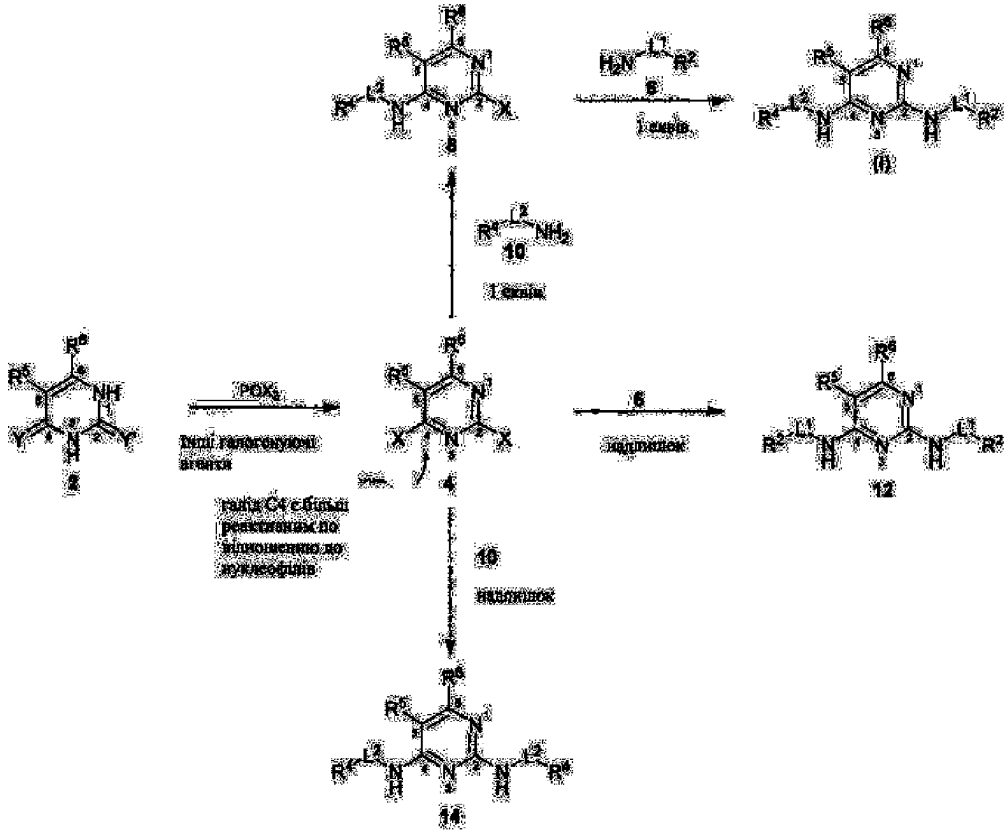
У одному з прикладів реалізації сполуки можуть бути синтезовані з заміщених або незаміщених урацилів або

UA 82196 C2

UA 82196 C2

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 для структурної формули (I), X є галоген {наприклад, F, Cl, Br або I) та Y та Y', кожний незалежно один від одного, вибираються з групи, що складається з O та S. За Схемою (I), урацил або тіоурацил 2 є дігалогенізований у 2-й та 4-й позиціях з допомогою стандартного галогенуючого агенту POX_3 (або іншого стандартного галогенуючого агенту) за стандартних умов для утворення 2,4-бісгалоідопіримідину 4. Залежно від замінника R^5, у піримідині 4, галід у позиції C4 сильніше реагує з нуклеофілами, ніж галідом у позиції C2. Цю різницю у реактивності можна використовувати для синтезу 2,4-піримідиндіамінів структурної формули (I) шляхом проведення реакції між 2,4-бісгалоідо-піримідином 4 з одним еквівалентом аміну 10 з утворенням 4H-заміщеного-2-галоідо-4-піримідинаміну 8, за яким слідує амін 6 для утворення 2,4-піримідиндіаміну, який відповідає структурній формулі (I). 2N,4N-біс(заміщений)-2,4-піримідиндіаміни 12 та 14 можуть бути отримані в результаті реакції 2,4-бісгалоідо-піримідину 4 з надлишком сполук 6 або 10 відповідно.

У більшості випадків, C4 галід є більш реактивним по відношенню до нуклеофілів, як показано на Схемі. Однак, як має буде визнано досвідченими фахівцями, природа замінника R^5 можуть змінити цю реактивність. Наприклад, якщо R^5 являє трифторметил, то отримують 50: 50 суміш сполуки 4N-заміщеного-4-піримідинаміну 8 та відповідного 2N-заміщеного-2-піримідинаміну. Незалежно від природи замінника R^5, регіоселективність реакції можна регулювати з допомогою підбору розчинника та інших умов синтезу (таких як температура), як добре відомо у цій галузі.

Реакції, зображені на Схемі (I), можуть відбуватися швидше при мікрохвильовому нагріванні реакційних сумішей. В такому випадку можна використовувати наступні умови: нагрів до 175°C у етанолі протягом 5-20хв у реакторі Сміту (виробництва фірми Personal Chemistry) у герметичній трубці (під тиском 20бар).

Початкові матеріали урацил або тіоурацил 2 можна придбати на комерційній основі або приготувати, використовуючи стандартні засоби органічної хімії. Комерційні 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-оцтоурацил (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 6214-65-9); 5-азідоурацил; 5-аміноурацил (Aldrich №85,528-6; CAS Registry 932-52-5); 5-бромурацил (Aldrich №85,247-3; CAS Registry 51-20-7); 5-(транс-2-бромовінил)-урацил (Aldrich №45,744-2; CAS Registry 69304-49-0); 5-(транс-2-хлорвінил)-урацил (CAS Registry 81751-48-2); 5-(транс-2-карбоксівінил)-урацил; урацил-5-карбоксильна кислота (гідрат 2,4-дигідроксіпіримідин-5-карбонової кислоти; Aldrich №27, 770-3; CAS

UA 82196 C2

UA 82196 C2

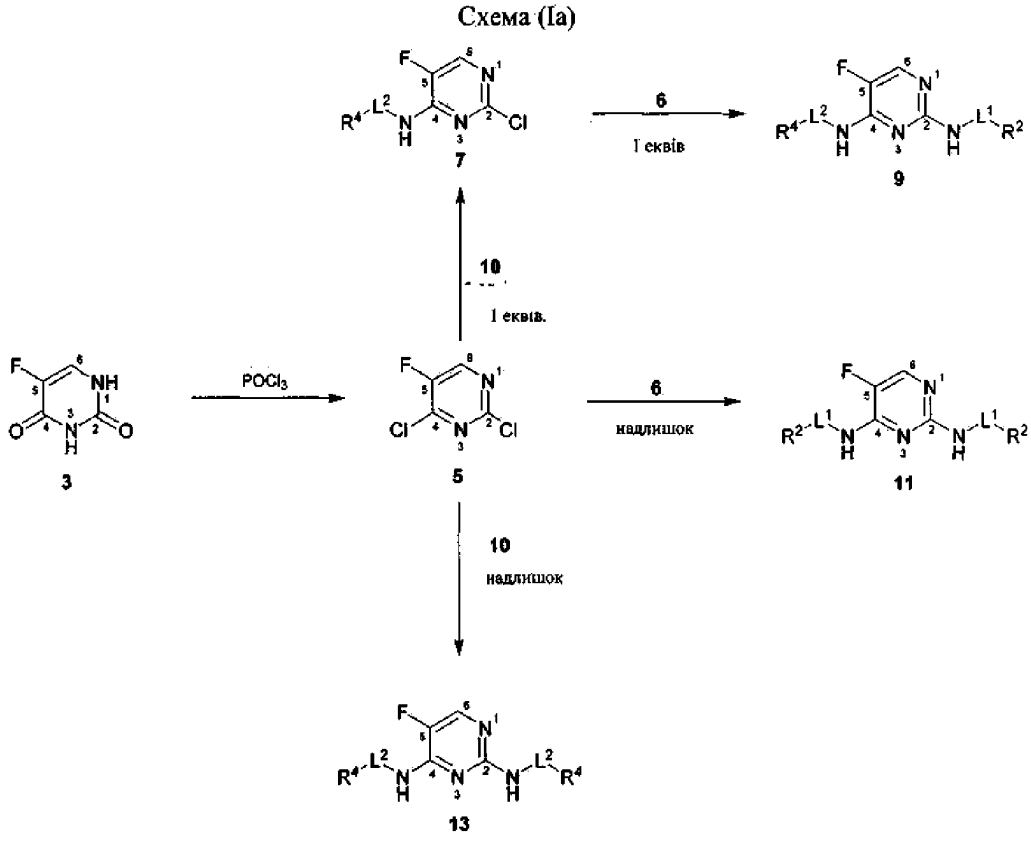
Registry 23945-44-0); 5-хлорурацил (Aldric№ #22, 458-8; CAS Registry 1820-81-1); 5-цианоурацил (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 4425-56-3); 5-етилурацил (Aldrich #23, 044-8; CAS Registry 4212-49-1); 5-етенілурацил (CAS Registry 37107-81-6); 5-фторурацил (Aldrich №85, 847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-йодоурацил (Aldrich №85, 785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-метилурацил (тімін; Aldrich №13,199-7; CAS Registry 65-71-4); 5-нітроурацил (Aldrich №85, 276-7; CAS Registry 611-08-5); урацил-5-сульфамінова кислота (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 №a5060-6; CAS Registry 873-83-6) урацил-6-карбонова 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-карбонова кислота (5-амінооротова кислота; Aldrich №19, 121-3; CAS Registry №7164-43-4); 6-аміно-5-нітрозоурацил (6-аміно-2,4-дігідроксі-5-нітрозопіримідин; 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-карбонова кислота (5-нітрооротова кислота; Aldrich №18, 528-0; CAS Registry 600779-49-9). Додаткові 5-, 6-та 5,6-заміщені урацили та/або тіоурацили можна придбати в компаніях General Intermediates of Canada, Inc., (Едмонтон, Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Франція (www.interchim.com), або можна приготувати з допомогою стандартних методів. Нижче наведена велика кількість посилань на підручники, в яких викладені відповідні синтетичні методи.

Аміни 6 та 10 можна придбати з комерційних джерел або, альтернативно, можна синтезувати, використовуючи стандартні методи. Наприклад, відповідні аміни можуть бути синтезовані з нітро-прекурсорів, використовуючи стандартні хімічні методи. Конкретні приклади реакцій наведені у розділі "Приклади". Див. також: [Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.].

З практики відомо, що в деяких випадках аміни 6 та 10 та/або замінники R^5 та/або R^6 на урацилі або тіоурацилі 2 можуть включати функціональні групи, які потребують захист під час синтезу. Конкретний вигляд будь-якої з використовуваних захисних груп буде залежати від особливості функціональної групи, яка підлягає захисту, та буде ясним для фахівців. Поради щодо вибору відповідних захисних груп, а також стратегій синтезу для їхнього приєднання та усунення, можна знайти, наприклад, в [роботі Гріна та Вутса, "Захисні Групи в Органічному Синтезі", 3-е видання, Джон Вайлі енд Сане, Нью-Йорк, 1999р. (Greene & Wuts, Protective Groups in Органічний Synthesis, 3d Виданні, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999) та у посиланнях, наведених у цьому виданні (далі "Greene & Wuts")].

Конкретний приклад реалізації Схеми (I), у якій в якості первинного матеріалу використовується 5-фторурацил (Aldrich №32, 937-1), наведений нижче у Схемі (Ia):

Схема (Ia)



У Схемі (Ia) -R^2, R^4, L^1 та L^2 відповідають значенням, визначеним раніше для Схеми (I). За Схемою (Ia), 5-фторурацил 3 галогенізують з допомогою POCL3 з метою утворення 2,4-діхлор-5-фторпіримідину 5, який потім реагує з залишком аміну 6 або 10 з метою утворення N2,N4-біс-заміщений 5-фтор-2,4-піримідиндіамін 11 або 13 відповідно. Альтернативно, асиметричний 2N,4N-двозаміщений-5-фтор-2,4-піримідиндіамін 9 можна отримати в

UA 82196 C2
UA 82196 C2

результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину 5 з одним еквівалентом аміну 10 (з метою утворення 2-хлоро-N4-заміщеного-5-фтор-4-піримідинаміну 7), а потім з одним або більше еквівалентами аміну 6.

У іншому прикладі реалізації, 2,4-піримідиндіамінові сполуки даного винаходу можна синтезувати із заміщених або незаміщених цитозинів, як наведено у Схемах (IIA) та (IIB), нижче:

Схема (IIA)

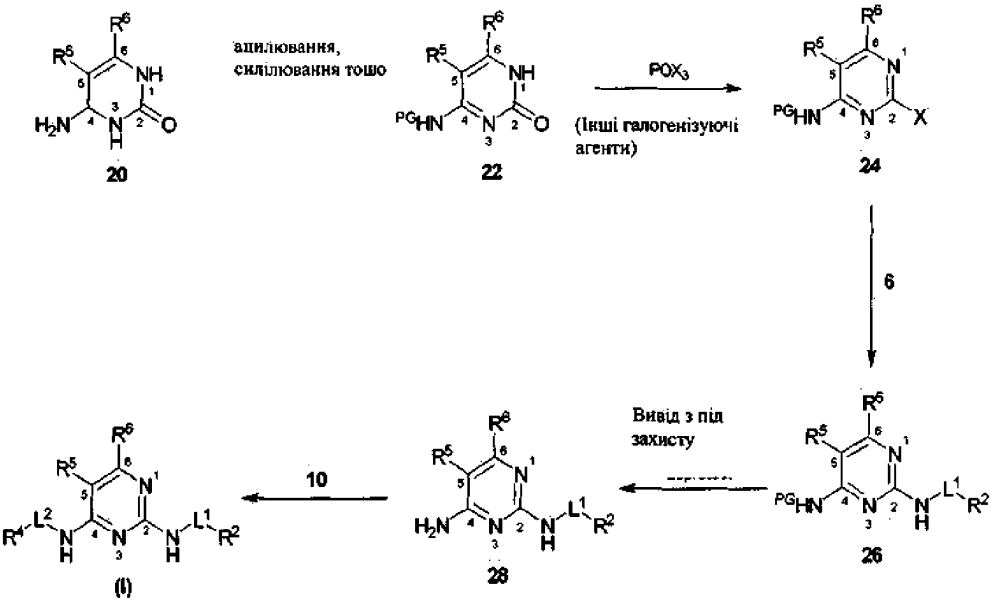
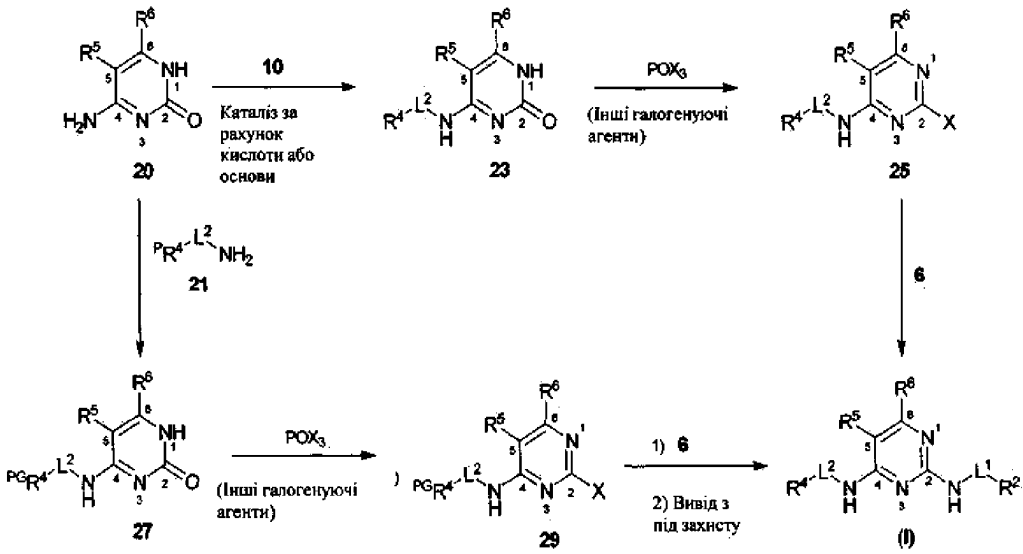


Схема (IIB)



У Схемах (IIA) та (IIB) R^2, R^4, R^5, R^6, L^1, L^2 та X відповідають їх попереднім значенням у Схемі (I), та PG являє захисну групу. Звертаючись до Схеми (IIA), C4 екзоциклічний амін цитозину 20 спочатку захищається відповідною захисною групою PG з метою утворення Ш-захищеного цитозіну 22. Для конкретної поради щодо захисних груп, використаних у цьому контексті, [див. Vorbriiggen and Ruh -Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, pp.1-631]. Захищений цитозин 22 галогенізують у позиції C2, використовуючи стандартний реагент галогенізації у стандартних умовах з метою утворення 2-хлоро-4N-захищеного-4-піримідинаміну 24. Реакція з аміном 6 та наступне зняття захисту з C4 екзоциклічного аміну і реакція з аміном 10 призводить до утворення 2,4-піримідиндіаміну, який відповідає структурній формулі (I).

Альтернативно, як показано на Схемі (IIb), цитозин 20 може вступати в реакцію з аміном 10 або захищеним аміном 21 з метою утворення Ш-заміщеного цитозіну 23 або 27 відповідно. Ці заміщені цитозини можуть потім бути галогенізовані, як описано раніше, звільнені від захисту (у випадку N4-заміщеного цитозину 27) та вступати в реакцію з аміном 6 з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну, який відповідає структурній формулі (I).

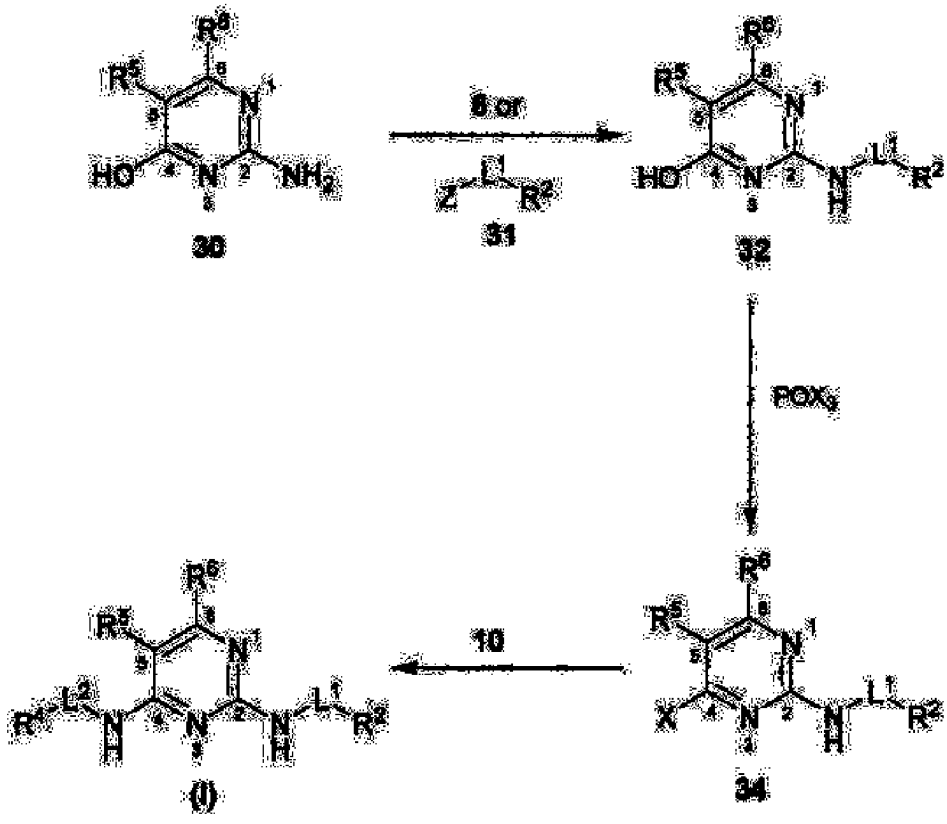
Комерційно доступні цитозини, які можна використовувати в якості початкових матеріалів у Схемах (IIA) та (IIB), включають, але не обмежуються цитозином (Aldrich №14, 201-8; CAS Registry 71-30-7); N^4-ацетилцитозином (Aldrich №37, 791-0; CAS Registry 14631-20-0); 5-фторцитозином (Aldrich №27, 159-4; CAS Registry 2022-85-7);

UA 82196 C2
UA 82196 C2

та 5-(трифторметил)-цитозином. Інші цитозини, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемах (IIA), можна придбати на фірмах General Intermediates of Canada, Inc., (Едмонтон, Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, 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 реалізації, 2,4-піримідиндіамінові сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані із заміщених або незаміщених 2-аміно-4-піримідинолів, 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 відповідають значенням у Схемі (I), та Z являє групу заміщення, яка буде більш детально описана у Схемі IV нижче. За Схемою (III), 2-аміно-4-піримідинол 30 реагує з аміном 6 (або вибірково захищеним аміном 21) з метою отримання N2-заміщеного-4-піримідинолу 32, який потім піддається галогенізації, як описано вище, для отримання N2-заміщеного-4-галоідо-2-піримідинаміну 34. Додаткова втрата захисту (наприклад, при використанні захищеного аміну 21 у першому етапі) з наступною реакцію з аміном 10 призводить до утворення 2,4-піримідиндіаміну структурної формули (I). В альтернативному випадку, піримідинол 30 може вступити в реакцію з ацілюючим засобом 31.

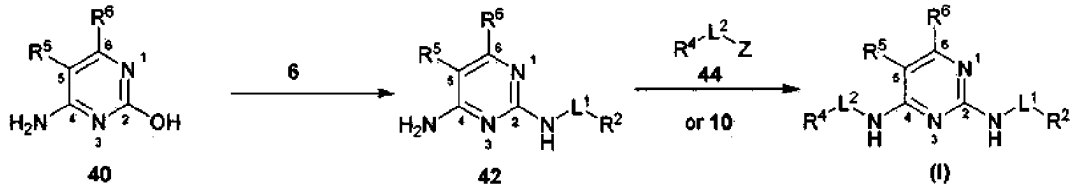
Відповідні комерційно-доступні 2-аміно-4-піримідиноли 30, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (III), включають, але не обмежуються 2-аміно-6-хлоро-4-піримідинол гидратом (Aldrich №A4702-8; CAS Registry 00000-00-0) та 2-аміно-6-гідроксі-4-піримідинолом (Aldrich № A5040-1; CAS Registry 56-09-7). Інші 2-аміно-4-піримідиноли 30, що можуть бути використані як початкові матеріали у Схемі (III), можна придбати у компаніях General Intermediates of Canada, Inc., (Едмонтон, Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Франція (www.interchim.com), або можна приготувати, використовуючи стандартні методи. Посилання на підручники, у яких викладені відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

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

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Схема (IV)

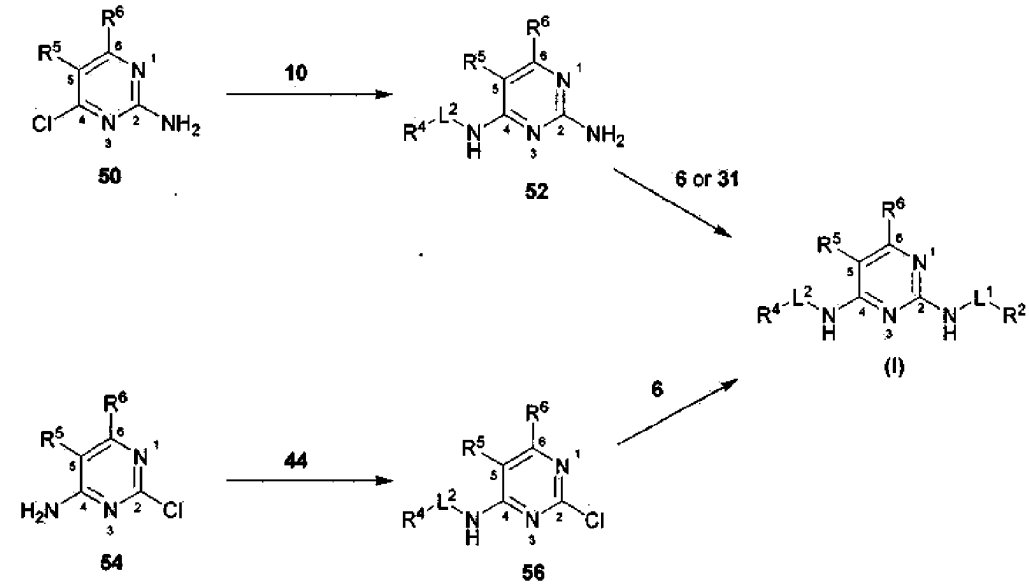


У Схемі (IV) R^2, R^4, R^5, R^6, L^1 та L2 відповідають попереднім визначенням у Схемі (I), та Z являє заміщувану групу. У Схемі (IV) C2-гідроксил 4-аміно-2-піримідинол 40 є більш реактивний по відношенню до нуклеофілів, ніж C4-аміно настільки, що реакція з аміном 6 призводить до утворення N2-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну 42. Наступна реакція зі сполукою 44, яка включає добре заміщувану групу Z або амін 10, призводить до утворення 2,4-піримідиндіаміну, який відповідає структурній формулі (I). Сполука 44 може включати практично будь-яку заміщувану групу, яка може бути замінена C4-аміном N2-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну 42. Відповідні заміщувані групи Z включають, але не обмежуються галогенами, метан-сульфонілоксі (мезилоксі; "OMs"), трифторметансульфонілоксі ("OTf") та п-толуолсульфонілоксі (тосилоксі; "OTs"), бензолсульфонілоксі ("безілат") та метанітробензолсульфонілоксі ("нозілат"). Інші відповідні заміщувані групи будуть очевидні до фахівців у цій галузі.

Заміщений 4-аміно-2-піримідинол, який використовується в якості вихідного матеріалу, може бути отриманий на комерційній основі або синтезований з використанням стандартних засобів. Посилання на підручники, у яких викладені відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

У ще одному прикладі реалізації, 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можна приготувати з 2-хлоро-4-амінопіримідинів або 2-аміно-4-хлоропіримідинів, 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 відповідають попереднім визначенням у Схемі (I), та Z являє групу, визначену у Схемі (IV). У Схемі (V) 2-аміно-4-хлорпіримідин 50 реагує з аміном 10 з метою утворення 4N-заміщеного-2-піримідинаміну 52, який потім реагує з сполукою 31 або аміном 6 з утворенням 2,4-піримідиндіаміну структурної формули (I). Альтернативно, 2-хлоро-4-аміно-піримідин 54 може реагувати з сполукою 44 і аміном 6 з утворенням сполуки, яка відповідає структурній формулі (I).

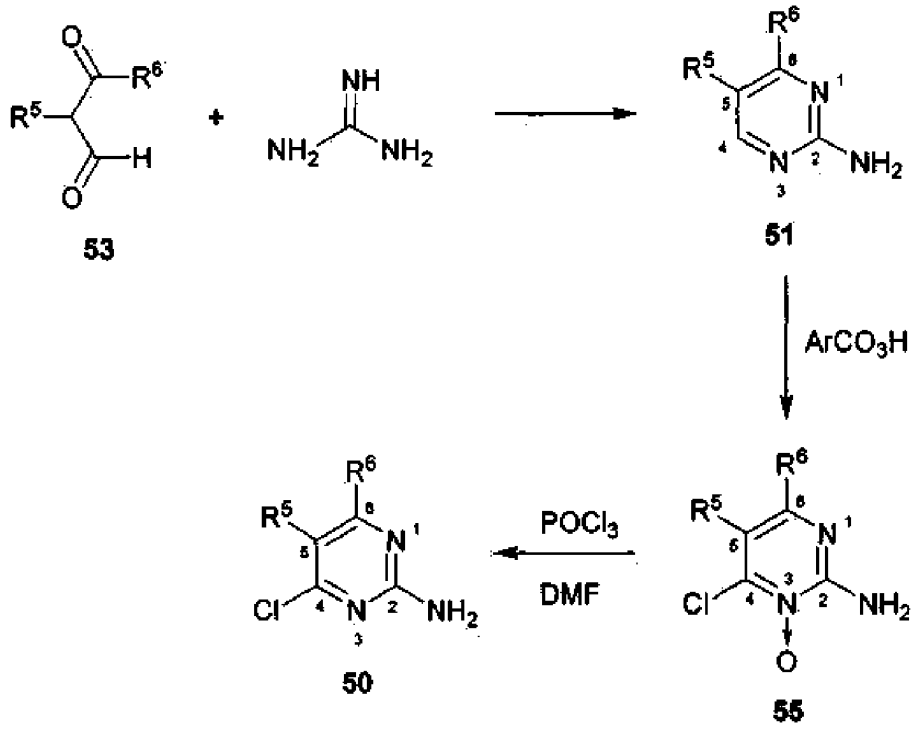
Приклади комерційно доступних піримідинів 50 та 54, які можна використовувати в якості початкових матеріалів у Схемі (V), включають, але не обмежуються наступними: 2-аміно-4,6-дихлорпіримідин (Aldrich № A4860-1; CAS Registry 56-05-3); 2-аміно-4-хлор-6-метоксі-піримідин (Aldrich №51, 864-6; CAS Registry 5734-64-5); 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідин (Aldrich №12, 288-2; CAS Registry 5600-21-5); та 2-аміно-4-хлоро-6-метилтіопіримідин (Aldrich № A4600-5; CAS Registry 1005-38-5). Додаткові початкові матеріали на основі піримідину можна придбати у компаніях General Intermediates of Canada, Inc., (Едмонтон,

UA 82196 C2
UA 82196 C2

Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Франція (www.interchim.com), або можна приготувати, використовуючи стандартні засоби. Посилання на підручники, які наводять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

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

Схема (Va)



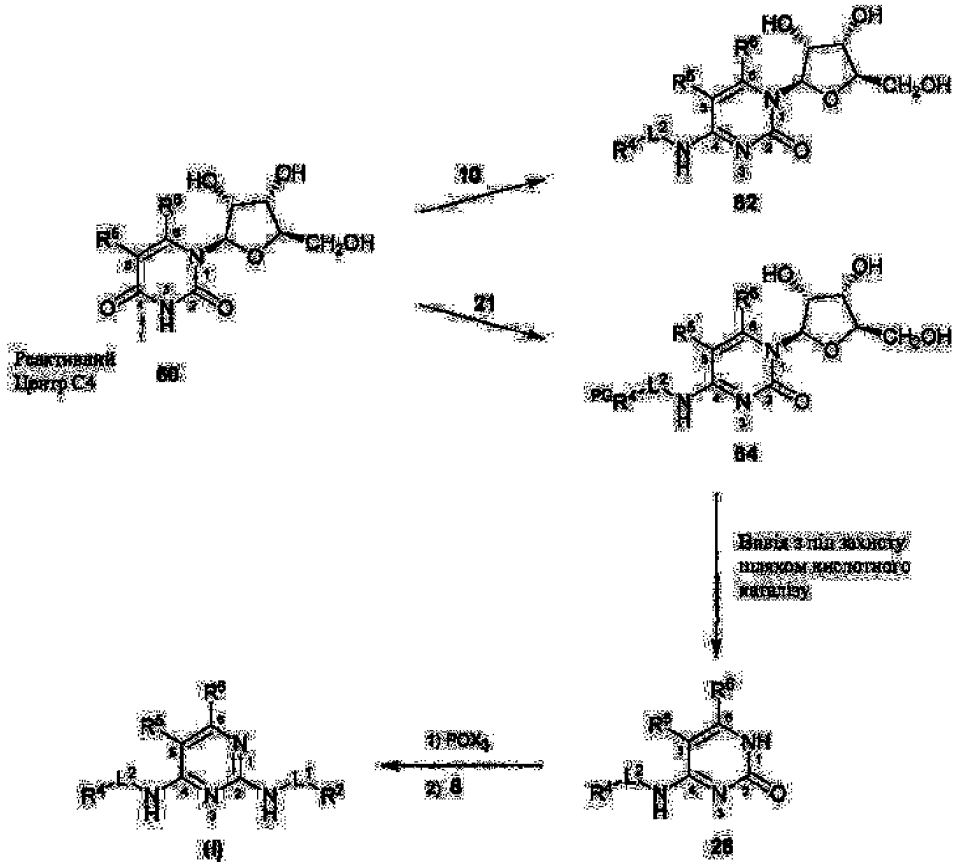
У цій Схемі (Va) R^5 та R^6 являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). У Схемі (Va), дікарбоніл 53 реагує з гуанідином з метою утворення 2-піримідинаміну 51. Реакція з надкислотами типу m-хлоропербензойної кислоти, трифторпероцтової кислоти або комплексом перокису водню з сечовиною призводить до утворення N-окису 55, який потім галогенізують для утворення 4-хлор-2-піримідинаміну 50. Відповідні 4-галоідо-2-піримідинаміни можна отримати, використовуючи відповідні реагенти галогенування.

У ще одному прикладі реалізації, сполуки 2,4-піримідиндіаміну даного винаходу можна отримати з заміщених або незаміщених уридінів, як проілюстровано у Схемі (VI) нижче:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Схема (VI)



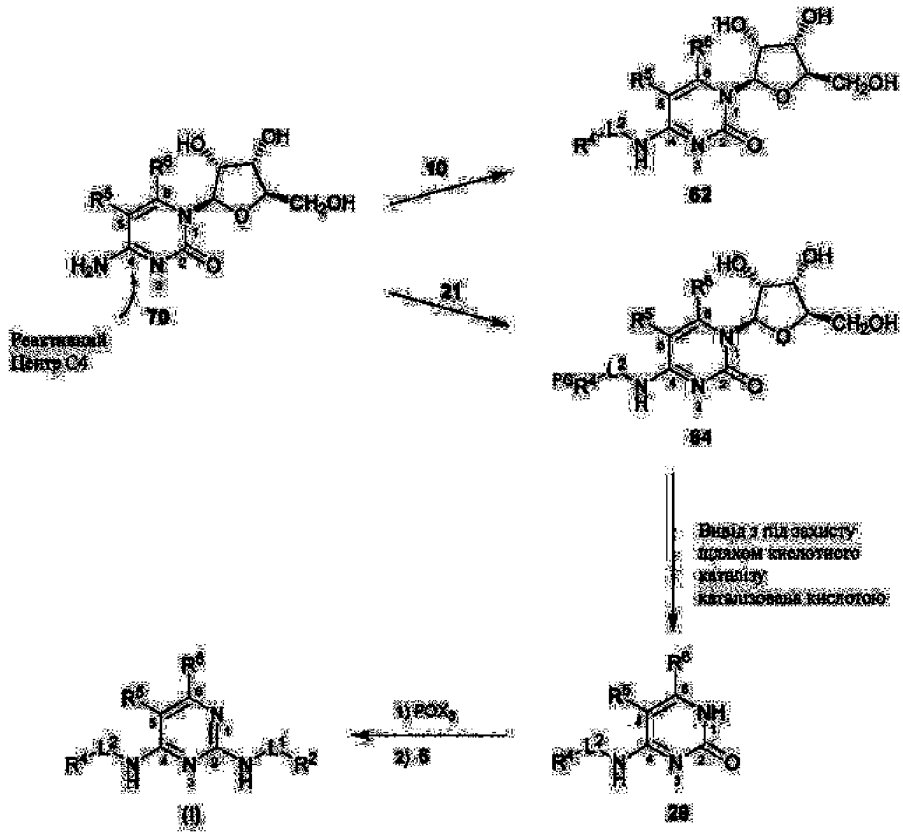
У Схемі (VI) R^2, R^4, R^5, R^6, L^1, L^2 та X являють групи, описані раніше при визначенні Схеми (I), та показник ступеню PG являє захисну групу, описану у зв'язку зі Схемою (IIb). Відповідно до Схеми (VI), уридін 60 має реактивний центр C4 такий, що реакція з аміном 10 або захищеним аміном 21 призводить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

Аналогічним чином в якості початкових матеріалів також можна використовувати цитидіни, як проілюстровано у Схемі (VII) нижче:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Схема (VII)



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. У Схемі (VII), аналогічно уридіну 60, цитидін 70 теж має реактивний центр C4; таким чином реакція з аміном 10 або захищеним аміном 21 призводить до утворення N4-заміщеного цитидіну 62 або 64 відповідно. Потім ці цитидіни 62 та 64 обробляються, як наведено вище для Схеми (VI), з метою утворення 2,4-піримідиндіаміну, який відповідає структурній формулі (I).

Незважаючи на те, що в Схемах (VI) та (VII) наведені приклади з рибозилнуклеозидами, досвідченому фахівцю ясно, що можна використовувати відповідні 2'-деоксириб та 2',3'-дідеоксирибонуклеозиди, а також нуклеозиди, що включають цукор або цукрові аналоги, за винятком рибозів.

Численні уридіни та цитидіни, які можна використовувати як початкові матеріали у Схемах (VI) та (VII), добре відомі фахівцям та включають, але не обмежуються наступними: 5-трифторметил-2'-деоксіцитидін (Chem. Sources № ABCR F07669; CAS Registry 66,384-66-5); 5-бромуридін (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 957-75-5); 5-йодо-2'-деоксіуридін (Aldrich №1-775-6; CAS Registry 54-42-2); 5-фторуридін (Aldrich №32,937-1; CAS Registry 316-46-1); 5-йодоуридін (Aldrich №85,259-7; CAS Registry 1024-99-3); 5-(трифторметил) уридін (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8); 5-трифторметил-2'-деоксіуридін (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8). Додаткові уридіни та цитидіни, яка можна використовувати як початкові матеріали у Схемах (VI) та (VII), можна придбати у компаніях General Intermediates of Canada, Inc., (Едмонтон, Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) та/або Interchim, Франція (www.interchim.com). або можна приготувати, використовуючи стандартні засоби. Посилання на підручники, які наводять відповідні синтетичні методи, наведено нижче.

2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть будуть також синтезовані з заміщених піримідинів, таких як хлор-заміщені піримідини, як проілюстровано у Схемах (VIII) та (IX) нижче:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Схема (VIII)

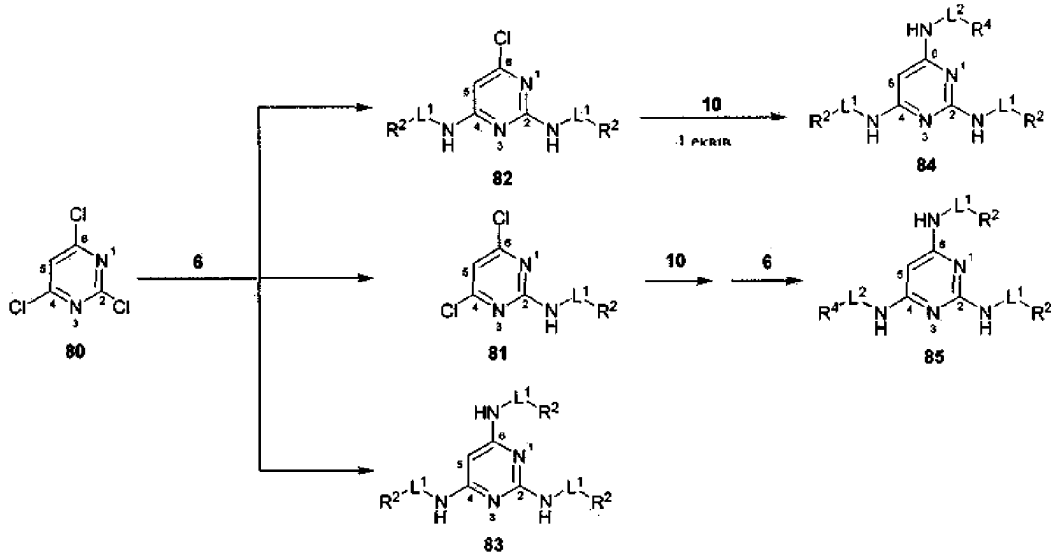
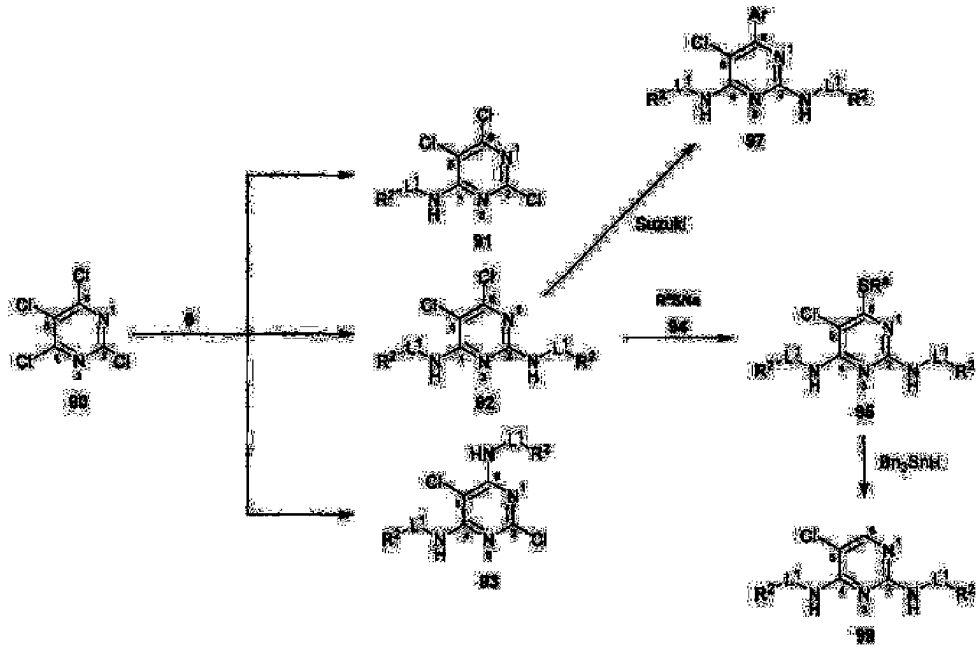


Схема (IX)



У Схемах (VIII) та (IX) R^2, R^4, L^1, L^2та R^a являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I), та "Ar" являє групу арілу. За Схемою (VIII) реакція 2,4,6-трихлорпіримідину 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 буди відокремлені та видалені за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або інших звичайних засобів. Моно- та діаміни 81 та 82 можуть далі реагувати з амінами 6 та/або 10 з утворенням N2, N4, H6-тричізаміщених-2,4,6-піримідинтриамінів 84 та 85 відповідно.

N2,N4-біс-заміщені-2,4-піриміндіаміни можна приготувати способом, аналогічним до наведеного на Схемі (VIII), використуючи як початкові матеріали 2,4-дихлор-5-метилпіримідин або 2,4-дихлор-піримідин. У цьому випадку, моно-заміщений піримідинамін, який відповідає сполуці 81, не утворюється. Замість цього, реакція безпосередньо призводить до утворення N2,N4-біс-заміщеного-2,4-піриміндіаміну.

За Схемою (IX) 2,4, 5,6-тетрахлорпіримідин 90 (Aldrich №24,671-9; CAS № 1780-40-1) реагує з надлишковим аміном 6 з метою утворення суміші трьох сполук: 91, 92, та 93, які можуть бути відокремлені та виділені з допомогою ВЕРХ або інших звичайних засобів. Як проілюстровано вище, N2,N4-біс-заміщений-5,6-дихлор-2,4-піриміндіамін 92 може далі реагувати у позиції C6 галід з, наприклад, нуклеофільним агентом 94 для утворення сполуки 95. Альтернативно, сполука 92 може бути перетворена у N2,N4-біс-заміщений-5-хлор-6-аріл-2,4-піриміндіамін 97 за допомогою реакції Сузукі (Suzuki). 2,4-піриміндіамін 95 може бути перетворений до 2,4-піриміндіаміну 99 за допомогою реакції з Bn_3SnH.

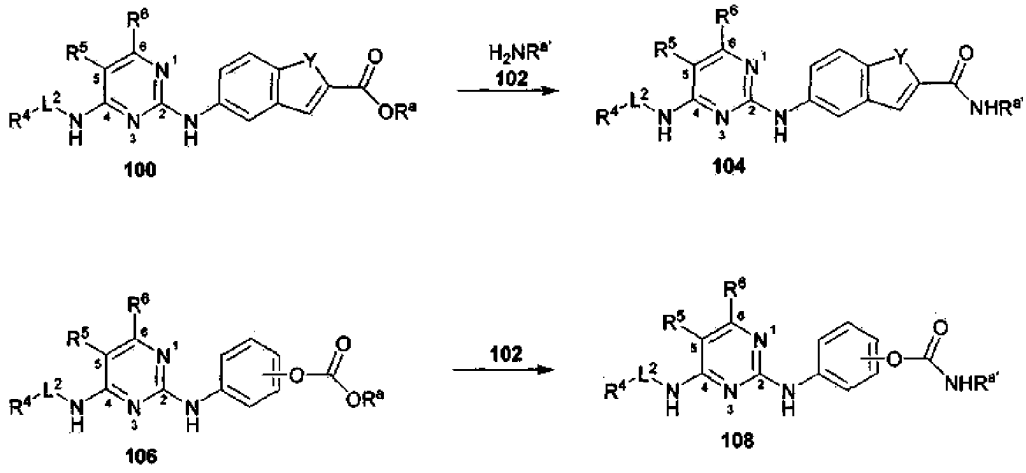
Спеціалістам у даній галузі ясно, що 2,4-піриміндіаміни даного винаходу, синтезовані за допомогою методів, наведених вище, або інших добре відомих способів, можна також використовувати як початкові

UA 82196 C2

UA 82196 C2

матеріали та/або проміжні сполуки для синтезування додаткових 2,4-піримідиндіамінових сполук винаходу. Конкретний приклад наводиться у Схемі (X) нижче:

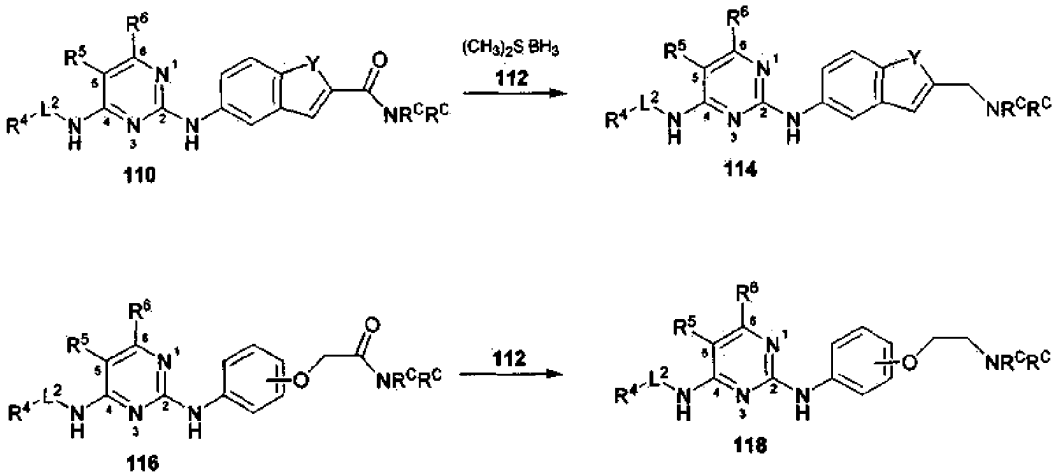
Схема (X)



У Схемі (X) R^4, R^5, R^6, L^2 та R^a являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). Кожний R^a незалежно являє R^a, та може являти собою той же самий або відмінний від наведеного R^a. За Схемою (X) карбонова кислота або складний ефір 100 може бути перетворений у амід 104 за допомогою реакції з аміном 102. В аміні 102 група R^a може бути тією самою, або відмінною від R^a кислоти або складного ефіру 100. Аналогічно, ефір вуглекислої кислоти 106 може бути перетворений на карбамат 108.

Другий конкретний приклад ілюструється у Схемі (XI) нижче:

Схема (XI)



У Схемі (XI) R^4, R^5, R^6, L^2 та R^c являють групи, описані раніше при визначенні структурної формули (I). За Схемою (XI), амід 110 або 116 може бути перетворений на амін 114 або 118 відповідно в результаті відновлення борану боранметилсульфідним комплексом 112. Інші відповідні реакції для синтезування 2,4-піримідиндіамінових сполук з 2,4-піримідиндіамінових початкових матеріалів є зрозумілими для фахівців у цій галузі.

Незважаючи на те, що багато з синтетичних схем, розглянутих вище, не відображають використання захисних груп, ясно, що у деяких випадках замінники R^2, R^4, R^5, R^6, L^1 та/або L^2 можуть включати функціональні групи, які потребують захисту. Точні властивості застосованої захисної групи будуть залежати, поміж усякого іншого, від природи функціональної групи, яка знаходиться під захистом, та умов реакції у конкретній синтетичній схемі, що очевидно для фахівців у цій галузі. Пораду щодо вибору захисної групи та механізмів для приєднання та усунення, зручних для певного застосування, можна знайти, наприклад, у Greene & Wuts (див. вище).

Проліки, які відповідають структурній формулі (II), можна приготувати з допомогою звичайної модифікації вищенаведених методів. Альтернативно, такі проліки можна отримати в результаті реакції певним чином захищеного 2,4-піримідиндіаміну зі структурною формулою (I) з придатною прогрупою. Умови для проведення таких реакцій та умови для зняття захисту з продукту реакції для утворення проліків, що відповідають формулі (II), є добре відомі.

В літературі відома велика кількість методів синтезу піримідинів, а також початкових матеріалів, описаних у Схемах (I)-(IX). За конкретними порадами читач може звернутися до наступних джерел: [Brown, D. J., "The

UA 82196 C2
UA 82196 C2

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; Vorbriiggen, H. and Ruh-Pohlenz, C, Handbook ofNucleoside 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].

Інгібування сигнальних каскадів Fc Рецепторів

Активні сполуки 2,4-піримідиндіамінів даного винаходу інгібують сигнальні каскади Fc рецепторів, які ведуть, поміж всього іншого, до дегрануляції клітин. Наприклад, ці сполуки інгібують сигнальні каскади FceRI та/або Fcγ RI рецепторів, що ведуть до дегрануляції імунних клітин, таких як нейтрофільні, еозінофільні, тучні та/або базофільні клітини. Тучні та базофільні клітини грають центральну роль у порушеннях, викликаних алергенами, включаючи, наприклад, алергічні риніти та астму. Як показано на Фіг.1, під впливом алергенів, якими можуть бути, поміж іншого, пилок або паразити, В-клітини, активовані IL-4 (або IL-13) та іншими посередниками, синтезують алерген-специфічні IgE антитіла з метою переходу до синтеза конкретного антитіла класу IgE. Ці алерген-специфічні IgE зв'язуються з Fcε RI з високою спорідненістю. Після зв'язування антигену, зв'язані з Fcε R1 IgE перехресно зшиваються, та активується шлях трансдукції сигналу рецептора IgE, який призводить до дегрануляції клітин та наступного виділення та/або синтезу набору хімічних посередників (медіаторів), включаючи гістамін, протеази (такі, як тріптази та хімази), ліпідні посередники, такі як лейкотрієни (наприклад, LTC4), фактор активації тромбоцитів (PAF), простагландіни (наприклад, PGD2) та серію цитокінів, включаючи TNF-α , IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GMCSF, VEGF та TGF-β . Виділення та/або синтез цих медіаторів з тучних та/або базофільних клітин є причиною ранніх та пізніх відповідей, викликаних алергенами, та безпосередньо пов'язано з процесами, що відбуваються в прямому напрямі, які ведуть до тривалого запального стану.

Молекулярні процеси на шляху трансдукції сигналу РсєШ-рецепторами, які ведуть до виділення преформованих медіаторів через дегрануляцію та виділення та/або синтез інших хімічних медіаторів, добре відомі та зображені на Фіг.2. Як показано на Фіг.2, Fcε RI являє гетеротетраметричний рецептор, що складається з IgE-зв'язуючого альфа субодиниць, бета-субодиниць, та двох гамма -субодиниць (гамма-гомодімер). Перехресне зшивання Fc ε RI-зв'язаного IgE з допомогою багатовалентних зв'язуючих агентів (включаючи, наприклад IgE-специфічні алергени, або анти-IgE антитіла, або фрагменти) викликає швидку асоціацію та активацію Src-залежної Lyn-кінази. Lyn фосфорилює мотив активації імунорецептору, базований на тирозині (МАІБТ), на внутріклітинних бета-та гамма-субодиницях, який призводить до рекрутингу додаткової Lyn до бета-субодиниць та Syk-кінази до гамма-гомодімеру. Ці пов'язані з рецепторами кінази, що активуються завдяки внутрі- та між-молекулярному фосфорилюванню, фосфорилюють інші компоненти шляху, наприклад Btk-кінази, LAT, та фосфоліпазу С-гамма PLC-гамма). Активована PLC-гамма ініціює шляхи, що ведуть до активації протеїн кінази С та мобілізації іонів Ca^{2+}, обидва з яких необхідні для дегрануляції. Перехресне зшивання Fc ε R1 також активує три головні класи протеїн кіназ, що активуються мітогеном (MAP), тобто ERK1/2, JNK1/2, та p38. Активація цих шляхів важлива при транскипціонному регулюванні прозапальних медіаторів, таких як TNF- α та IL-6, а також ліпідних медіаторів лейкотрієну СА (LTC4).

Хоч і не зображено на кресленні, вважається, що сигнальний каскад Fc γ RI рецепторів має деякі спільні елементи з сигнальним каскадом Fcε RI рецепторів. Важливо те, що аналогічно Fcε RI, Fcγ RI включає гамма гомодімер, який фосфорильований та рекрутує Syk, та як і у випадку Fc ε RI, активація сигнального каскаду Fcγ RI веде, поміж іншого, до дегрануляції. Інші Fc рецептори, що мають гамма гомодімер та можуть регулюватися активними 2,4-піримідиндіаміновими сполуками, включають, але не обмежуються Fcα RI та Fcγ RIII.

Здатність 2,4-піримідиндіамінових сполук даного винаду інгібувати сигнальні каскади Fc рецепторів можна просто визначити або підтвердити в результаті in vitro аналізів. Аналізи, що підтверджують інгібування Fc ε RI-опосередкованої дегрануляції, наведені у розділі "Приклади". У одному типовому аналізі, клітини, що зазнають Fcε RI-опосередковану дегрануляцію, як наприклад тучні або базофільні клітини, спочатку вирощуються у присутності IL-4, фактору стовбурних клітин (SCF), IL-6 та IgE для збільшення експресії Fc ε RI, підданого впливу досліджуваної сполуки 2,4-піримідиндіаміну даного винаходу та стимулюються анти-IgE антитілами (або, альтернативно, IgE-специфічним алергеном). Після інкубації, кількість хімічного медіатора або іншого хімічного агента, вивільненого та/або синтезованого внаслідок активації сигнального каскаду Fcε RI, можна визначити, використовуючи стандартні засоби, та порівняти з кількістю медіатора або агента,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

вивільненого з контрольних клітин {таких, як клітини, що стимулюються, але не зазнають впливу досліджуваних сполук). Концентрація досліджуваної сполуки, що призводить до 50% зменшення виміряної кількості медіатора або агента у порівнянні з контрольними клітинами, дорівнює IC_{50} досліджуваної сполуки. Походження тучних або базофільних клітин, використаних у кількісному аналізі, буде залежати, частково, від бажаного застосування сполук, що очевидно для фахівців у цій галузі. Наприклад, якщо сполуки будуть використовуватись для лікування або профілактики деякого захворювання у людини, то зручним джерелом тучних або базофільних клітин є людина або інша тварина, яку прийнято вважати за придатну або відому клінічну модель такого захворювання. Таким чином, в залежності від конкретного застосування, тучні або базофільні клітини можна одержати з різних тваринних джерел, починаючи від нижчіх ссавців, таких як миші та щури, до собак, овець та інших ссавців, які загально використовуються у клінічних дослідах, до вищих ссавців, таких як мавпи, шимпанзе та людиноподібні мавпи, та людини. Конкретні приклади клітин, що підходять для виконання in vitro аналізу, включають, але не обмежуються клітинами гризунів або базофілами людини, лініями базофільних клітин лейкомії щурів, первинними тучними клітинами мишей (такими як тучні клітини, одержані з кісткового мозку миші "BMMC") та первинними тучними клітинами людини, виділеними з пуповинної крові ("CHMC") або інших тканин, наприклад тканин легень. Методи виділення та культивації цих типів клітин добре відомі або наведені у розділі "Приклади" [див, наприклад, Demo et al., 1999, Cytometry 36 (4): 340-348 та заявку на патент №10/053,355, дата подачі-8-е листопада 2001 року, розкриття якого включається у даний документ на основі посилання]. Звичайно, інші типи імунних клітин, що дегранулюють після активації сигнальних каскадів $Fc\varepsilon$ RI, можуть також бути використані, включаючи, наприклад, еозінофіли.

Фахівці в даній галузі погодяться, що кількісне визначення медіатору або агенту не є обов'язковим. Єдина вимога полягає в тому, щоб саме посередник або агент був вивільнений та/або синтезований внаслідок ініціації або активації сигнального каскаду Fc рецептора. Наприклад, як показано на Фіг.1, активація сигнального каскаду $Fc\varepsilon$ RI у тучних та/або базофільних клітинах веде до численних подій, які відбуваються у прямому напрямі. Наприклад, активація сигнального каскаду Fc ε RI веде до негайного виділення за допомогою дегрануляції (від 1 до 3 хвилин після активації рецептора) різновиду преформованих хімічних медіаторів посередників та агентів. Таким чином, в одному прикладі реалізації, визначені медіатори або агенти можуть бути характерними для гранул (тобто, бути присутніми у гранулах, а не у цитоплазмі клітини). Приклади гранул-специфічних медіаторів або агентів, які можна кількісно визначити з метою визначення та/або підтвердження активності 2,4-піримідиндіамінової сполуки даного винаходу, включають, але не обмежуються наступними: грануло-специфічні ферменти, такі як гексозамінідаза, триптаза, та грануло-специфічні компоненти, наприклад гістамін та серотонін. Аналізи для кількісного визначення таких факторів є добре відомими та, у багатьох випадках, комерційно доступними. Наприклад, виділення тріптази та/або гексозамінідази можна кількісно визначити шляхом інкубації клітин з розщеплюваними субстратами, які флуоресціюють після розщеплення, та визначають кількість утвореної флуоресценції загальноприйнятими методами. Такі спроможні до розщеплення флуорогенні субстрати є комерційно доступними. Наприклад, флуорогенні субстрати Z-Gly-Pro-Arg-AMC (де Z=бензилоксікарбонил та AMC=7-аміно-4-метилкумарін; BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 19462, Catalog No. P-142) та Z-Ala-Lys -Arg-AMC (Enzyme Systems Products, a division of ICN Biomedicals, Inc., Livermore, CA 94550, Catalog No. AMC-246)) можна застосовувати для визначення кількості вивільненої тріптази. Флуорогенний субстрат 4-метилумбелліферил-N-ацетил- β -D-глюкозамінід (Sigma, St. Louis, MO, Catalog #69585) можна застосовувати для підрахування кількості вивільненої гексозамінідази. Виділення гістаміну можна кількісно визначити, використовуючи комерційно доступний твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA), такий як ELISA аналіз гістаміну "Immunotech" № IM2015 (Beckman-Coulter, Inc.). Конкретні методи кількісного визначення виділення триптази, гексозамінідази та гістаміну наведені у розділі "Приклади". Будь-який з цих кількісних аналізів можна використовувати для визначення або підтвердження активності 2,4-піримідиндіамінових сполук даного винаходу.

Звертаючись знову до Фіг.1, дегрануляція є тільки однією з декількох відповідей, ініційованих сигнальним каскадом $Fc\varepsilon$ RI. До того ж, активація цього сигнального шляху 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 медіаторів таких, як лейкотрієни (LTC4), факторів активації тромбоцитів (PAF) та простагландінів. Відповідно, активність сполук 2,4-піримідиндіамінів даного винаходу можна оцінити шляхом визначення кількості одного або декількох медіаторів, виділених та/або синтезованих активованими клітинами.

На відміну від грануло-специфічних компонентів, описаних вище, ці медіатори "пізньої стадії" не виділяються негайно ж після активації сигнального каскаду FceRI. Тому, при проведенні кількісного визначення цих медіаторів пізньої стадії, необхідно врахувати, щоб активована культура клітини вирощувалась протягом часу, достатнього для здійснення синтезу (при необхідності) та виділення медіаторів, які підлягають кількісному визначенню. В загальному випадку, PAF та ліпідні медіатори, такі як лейкотрієн C4, виділяються через 3-30 хвилин після активації $Fc\varepsilon$ RI. Цитокіни та інші медіатори пізньої стадії виділяються приблизно через 4-8 годин після активації $Fc\varepsilon$ RI. Тривалість часу, яка відповідає конкретним медіаторам, відома фахівцям у цієї галузі. Конкретні поради та кількісні аналізи наведені в розділі "Приклади".

Кількість конкретного виділеного медіатора пізньої стадії можна визначити за допомогою будь-якого стандартного методу. У одному прикладі реалізації, кількість можна визначити, використовуючи аналіз ELISA. Комплекти проб ELISA, які підходять для визначення кількості TNF α, IL-4, IL-5, IL-6 та/або вивільненого IL-13, можна придбати в компанії Biosource International, Inc., Camarillo, CA 93012 (див, наприклад, каталоговий номер KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 та KHC0132). Комплекти ELISA, що підходять для

UA 82196 C2

UA 82196 C2

визначення кількісті вивільненого з клітин лейкотрієна С4 (LTC4), можна придбати в компанії Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI 48108 (див, наприклад, каталоговий номер No. 520211).

Як правило, активні 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом будуть мати концентрацію IC_{50} по відношенню до $Fc\varepsilon$ RI-опосередкованої дегрануляції та/або рівень виділення або синтезу медіаторів порядку 20мкмоль або менше згідно з результатами вимірювання in vitro, як описано вище або у розділі "Приклади". Звичайно, досвідченим фахівцям відомо, що сполуки які проявляють низькі величини IC_{50}, наприклад 10мкмоль, 1мкмоль, 100нмоль, 10нмоль, 1нмоль, або навіть нижче, являються особливо корисними.

Спеціалісти в даній галузі також погодяться, що різноманітні медіатори, описані вище, можуть викликати різні несприятливі ефекти або можуть проявляти різні рівні до одного і того ж несприятливого ефекту. Наприклад, ліпідний медіатор LTC4 являє міцний засіб звуження судин, який приблизно у 1000 разів більше здатний викликати звуження судин, ніж гістамін. У іншому прикладі, окрім опосередкування атопічних реакцій або реакцій гіперчутливості Типу I, цитокін може також викликати трансформацію тканин та проліферацію клітин. Таким чином, незважаючи можливість застосування сполук, що інгібують виділення та/або синтез одного з раніше описаних хімічних медіаторів, фахівці в даній галузі погодяться, що сполуки, які інгібують виділення та/або синтезу більшості, або навіть всіх раніше описаних медіаторів, безсумнівно знайдуть окреме застосування з огляду на їх здатність поліпшувати або повністю подавляти більшість, або навіть всі несприятливі ефекти, викликані окремими медіаторами. Наприклад, сполуки які інгібують виділення всіх трьох типів медіаторів, грануло-специфічних, ліпідних та цитокінних, є корисними для лікування або запобігання негайної реакції гіперчутливості Типу I, а також їх супроводжуючих хронічних симптомів.

Сполуки згідно з даним винаходом, які здатні інгібувати виділення більш ніж одного типу медіатора (наприклад, грануло-специфічного або медіатора пізньої стадії), можна ідентифікувати шляхом визначення IC_{50} по відношенню до представника медіатора кожного класу, використовуючи різноманітні аналізи in vitro, які описано вище (або інші еквівалентні аналізи in vitro). Для сполук, запропонованих у даному винаході, які здатні інгібувати виділення більш ніж одного типу медіатора, типово характерні значення IC_{50} менше ніж 20мкмоль для кожного типу досліджуваного медіатору. Наприклад, сполука, для якої значення IC_{50} становить Імкмоль щодо виділення гістаміну ($IC_{50}^{гістамін}$) та 1нмоль щодо синтезу та/або виділення LTC4-лейкотрієну (IC_{50}^{LTC4}), інгібує виділення як негайного (грануло-специфічного) медіатору, так і медіатору пізньої стадії. В іншому конкретному прикладі, сполука, для якої $IC_{50}^{триптаза}$ дорівнює 10мкмоль, IC_{50}^{LTC4} дорівнює Імкмоль та IC_{50}^{IL-4} дорівнює Імкмоль, інгібує виділення негайного (грануло-специфічного), ліпідного та цитокінного медіаторів. Незважаючи на те, що у вищенаведених конкретних прикладах використовуються IC_{50} одного медіатору-представника кожного класу, фахівці в даній галузі погодяться, що значення IC_{50} більшості, або навіть усіх медіаторів, які складають один або більше класів, можуть також бути отримані. Для фахівців в даній галузі буде очевидним кількість та ідентичність медіаторів, для яких повинні бути встановлені значення IC_{50} для певної сполуки та її застосування.

Подібні кількісні аналізи можна застосовувати для підтвердження інгібування сигнальних каскадів, ініційованих іншими Fc рецепторами, такими, як $Fc\alpha$ RI, $Fc\gamma$ RI та/або $Fc\gamma$ RIII, з звичайною модифікацією. Наприклад, здатність сполук інгібувати трансдукцію сигналу $Fc\gamma$ RI-рецепторами можна підтвердити з допомогою аналізів, подібних до вишенаведених, за виключенням того, що сигнальний каскад $Fc\gamma$ RI активується, наприклад, в результаті інкубації клітин IgG та алерген-специфічним IgG, або антитілом замість IgE та алерген-специфічного IgE або антитіла. Фахівцям в цій галузі відомі придатні типи клітин, активуючих агентів та агентів, потрібних для кількісного визначення з метою підтвердження інгібування інших Fc рецепторів, наприклад Fc рецепторів, що входять до складу гамма гомодімеру.

Особливо корисний клас сполук включає 2,4-піримідиндіамінові сполуки, які інгібують виділення негайних грануло-специфічних медіаторів та медіаторів пізньої стадії з приблизним еквівалентними значеннями IC_{50}. Під приблизно еквівалентними мається на увазі, що IC_{50} для кожного типу медіатора відрізняються один від одного не більше, ніж у 10 раз. Інший особливо корисний клас сполук включає 2,4-піримідиндіамінові сполуки, які інгібують виділення негайних грануло-специфічних медіаторів, ліпідних медіаторів та цитокінних медіаторів з приблизно еквівалентними IC_{50}. У конкретному прикладі, ці сполуки інгібують виділення наступних медіаторів з приблизно еквівалентними значеннями IC_{50}: гістаміну, тріптази, гексозамінідази, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, $TNF\alpha$ та LTC4. Такі сполуки є особливо корисними, поміж іншого, для поліпшування або повного пригнічення відповідей як на ранніх, так і на пізніх стадіях, пов'язаних з атопічними реакціями або негайними реакціями гіперчутливості Типу I.

В ідеальному випадку бажано, щоб здатність інгібувати виділення всіх бажаних типів медіаторів була присуща одній сполуці. Однакож, можна назвати суміші сполук, які забезпечують такий же результат. Наприклад, першу сполуку, яка інгібує виділення грануло-специфічних медіаторів, можна використати у комбінації з другою сполукою, що інгібує виділення та/або синтез медіаторів цитокину.

Крім $Fc\varepsilon$ RI або $Fc\gamma$ RI шляхів дегрануляції, описаних вище, дегрануляція тучних та/або базофільних клітин може бути викликана іншими агентами. Наприклад, іономіцин, що являє іонофор кальцію, який обходить ранній механизм переносу сигналу $Fc\varepsilon$ RI або $Fc\gamma$ RI клітини, безпосередньо викликає потік кальцію, який ініціює дегрануляцію. Як показано на Фіг.2, активований $PLC\gamma$ ініціює шляхи, що ведуть, поміж іншого, до мобілізації іонів кальція та наступної дегрануляції. Згідно з ілюстрацією, ця Ca^{2+} мобілізація викликана на пізнішій стадії шляху сигнального переносу $Fc\varepsilon$ RI. Як було згадано вище та показано на Фіг.3, іономіцин безпосередньо викликає мобілізацію Ca^{2} та потік Ca^{2+}, який призводить до дегрануляції. Інші іонофори, що викликають

UA 82196 C2
UA 82196 C2

дегрануляцію цим способом, включають A23187. Здатність іонофорів, таких як іономіцин, обходити ранні стадії сигнальних каскадів Fcε RI та/або Fcγ RI, можна використати як екран підрахунку для вияву активних сполук даного винаху, які особливо проявляють свою активність інгібувати дегрануляцію шляхом блокування або інгібування ранніх сигнальних каскадів Fcε RI або Fcγ RI, як було розглянуто вище. Сполуки, які особливо інгібують такі ранні Fcε RI або Fcγ RI-опосередковані дегрануляції, інгібують не тільки дегрануляцію та наступне швидке виділення гістаміну, триптази та змісту інших гранул, а також і шляхи активації прозапалення, які викликають виділення TNF α , IL-4, IL-13 та ліпідних медіаторів, таких як LTC4. Таким чином, сполуки, які конкретно інгібують таку ранню Fcε RI та/або Fcγ RI-опосередковану дегрануляцію, також блокують або інгібують гострі атопічні реакції або реакції гіперчутливості Типу I та й пізню відповідь, у якій задіяно багато медіаторів запалення.

Сполуки згідно з даним винаходом, які особливо інгібують ранню Fcε RI та/або Fcγ RI-опосередковану дегрануляцію, являють ті сполуки, що інгібують Fcε RI та/або Fcγ RI-опосередковану дегрануляцію (наприклад зі значенням IC_{50} менше ніж 20мкмоль по відношенню до виділення грануло-специфічного медіатора або компоненту згідно з результатами вимірювання у in vitro кількістному аналізі за участю клітин, стимульованих IgE або IgG-зв'язковим агентом), але незначним чином інгібують викликану іонофором дегрануляцію. У одному з прикладів реалізації, сполуки вважаються такими, що у незначній мірі інгібують викликану іонофором дегрануляцію, якщо їх IC_{50} значення викликаної іонофором дегрануляції становить більше ніж 20мкмоль згідно з результатами вимірювання in vitro аналізі. Зрозуміло, що активні сполуки для яких характерине вище значення IC_{50} викликаної іонофором дегрануляції, або ті, що зовсім не інгібують викликану іонофором дегрануляцію, є особливо ефективними. У іншому прикладі реалізації, сполуки вважаються такими, що не значним чином інгібують дегрануляцію, викликану іонофором, якщо вони демонструють більш ніж 10-кратну відмінність величини значень IC_{50} для Fcε RI та/або Fcγ RI-опосередкованої дегрануляції та викликаної іонофором дегрануляції згідно з результатами in vitro аналізу. Аналізи, які можна використовувати для визначення величин IC_{50} обумовленої іонофором дегрануляції, включають будь-який з раніше описаних аналізів дегрануляції за умови, що клітини стимулюються або активуються обумовлюючим дегрануляцію іонофором кальцію, таким як іономіцин або A23187 (A.G. Scientific, San Diego, CA), замість анти-IgE антитіл або IgE-специфічного алергену. Специфічні аналізи для оцінки здатності певної 2,4-піримідиндіамінової сполуки даного винаходу інгібувати дегрануляцію, обумовлену іонофором, наводяться у розділі "Приклади".

Спеціалісти в даній галузі погодяться, що сполуки, які проявляють високий ступінь вибірковості до Fc ε RI-опосередкованої дегрануляції, знаходять певне застосування, оскільки такі сполуки селективно діють на Fcε RI каскад та не чинять впливу на інші механізми дегрануляції. Аналогічно, сполуки, які проявляють високий ступінь вибору по відношенню до Fcγ RI-опосередкованої дегрануляції, знаходять певне застосування, оскільки такі сполуки селективно діють на Fcγ RI каскад та не чинять впливу на інші механізми дегрануляції. Сполуки, які проявляють високий ступінь вибірковості, в цілому в 10 або більше разів селективні по відношенню до Fc ε RI- або Fcγ RI-опосередкованої дегрануляції у порівнянні до обумовленої іонофором дегрануляції, такої як дегрануляції, обумовленої іономіцином.

Біохімічні та інші дані підтверджують, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки, наведені у даній роботі, є сильними інгібіторами діяльності Syk-кінази. Наприклад, в експериментах з ізольованою Syk-кіназою, всі з двадцяти чотирьох випробованих 2,4-піримідиндіамінових сполук, за винятком двух, інгібували каталізоване Syk-кіназою фосфорилювання пептидного субстрату з значеннями IC_{50} у субмікромолярному діапазоні. Сполуки, що залишилися, інгібували фосфорилювання у мікромолярному діапазоні. Крім того, всі шістнадцять сполук, випробованих у in vitro аналізі з тучними клітинами, інгібували фосфорилювання субстратів Syk-кінази (наприклад, PLC-gammal, LAT) та протеїнів, слідуючих в прямому напрямку за Syk-кіназою (наприклад, JNK, p38, Erkl/2 та PKB, при випробуванні), але не інгібували протеїни в зворотному напрямі від Syk-кінази у каскаді (наприклад, Lyn). Випробовані 2,4-піримідиндіамінові сполуки не інгібували фосфорилювання Lyn-субстратів. Більш того, для наступних сполук спостерігалось висока кореляція між їх здатністю до інгібування діяльності Syk-кінази у біохімічних аналізах (IC_{50} у діапазоні від 3 до 1850нмоль) та інгібування FcsRI-опосередкованої дегрануляції у тучних клітинах (IC_{50} У діапазоні від 30 до 1650нмоль): 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, запропонованих у даному винаході також можна підтвердити з допомогою біохімічних або клітиних аналізів активності Syk-кінази. Як показано на Фіг.2, у Fcε RI сигнальному каскаді у тучних та/або базофільних клітинах, Syk-кіназа фосфорилює LAT та PLC-гаммаі, що призводить, поміж іншого, до дегрануляції. Будь-яку з цих дій можна використати для підтвердження активності 2,4-піримідиндіамінових сполук даного винаходу. У одному прикладі реалізації даного винаходу, активність підтверджується шляхом контакту ізольованої Syk-кінази або її активного фрагменту з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою в присутності субстрату Syk-кінази {наприклад, синтетичного пептиду або протеїну який, якщо відомо, що він має бути фосфорильован з допомогою Syk у сигнальному каскаді) та оцінки факту фосфорилювання субстрату Syk-кіназою. Альтернативно, аналіз можна провести з клітинами, які експресують Syk-кіназу. Клітини

UA 82196 C2

UA 82196 C2

можуть виражати Syk-кіназу ендогенно, або вони можуть бути побудовані так, щоб виражати рекомбінантну Syk-кіназу. Клітини також можуть додатково виражати субстрат Syk-кінази. Клітини, придатні для застосування у таких підтверджуючих аналізах, а також відповідні методи створення таких клітин, є очевидними до фахівців у цій галузі. Конкретні приклади біохімічних та клітинних аналізів, придатних для підтвердження активності 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведені у розділі "Приклади".

Взагалі, для сполук, які інгібують Syk-кіназу, значення IC50 по відношенню до діяльності Syk-кінази, як наприклад, здатності Syk-кінази фосфорилювати синтетичний або ендогенний субстрат, буде характерним у діапазоні приблизно 20мкмоль або менше у in vitro або клітинному аналізі. Фахівці в даній галузі погодяться, що сполуки, для яких характерні низькі значення IC_{50}, наприклад у діапазоні 10мкмоль, 1мкмоль, 100нмоль, 10нмоль, 1нмоль, або ще нижчі, є особливо корисними.

Застосуванння та Композиції

Як було описано раніше, активні сполуки даного винаходу інгібують сигнальні каскади Fc рецепторів, особливо тих Fc рецепторів, які містять гамма гомодімер, наприклад сигнальні каскади $Fc\varepsilon$ RI та/або $Fc\gamma$ RI, що призводять, поміж іншого, до виділення та/або синтезу хімічних медіаторів з клітин через дегрануляцію чи інші процеси. Також, як було описано раніше, активні сполуки є ефективними інгібіторами Syk-кінази. Тому, активні сполуки даного винаходу можна використовувати у різноманітних in vitro, in vivo та ex vivo контекстах для регулювання або інгібування Syk-кінази, сигнальних каскадів, у яких Syk-кіназа грає роль, сигнальних каскадів Fc рецепторів, та біологічних реакцій, викликаних такими сигнальними каскадами. Наприклад, в одному з прикладів реалізації даного винаходу, сполуки можна використати для інгібування Syk-кінази, in vitro або in vivo, фактично у клітині будь-якого типу, що виражає Syk-кіназу. Вони також можуть бути використані для регулювання каскадів трансдукції (переносу) сигналу, у яких Syk-кіназа грає роль. Такі Syk-залежні каскади трансдукції сигналу включають, але не обмежуються $Fc\varepsilon$ RI, $Fc\gamma$ RI, $Fc\gamma$ RIII, BCR та сигнальними трансдукційними каскадами інтегрину. Ці сполуки можуть також бути використані in vitro або in vivo для регулювання, та зокрема інгібування клітинних або біологічних відповідей, обумовлених такими Syk-залежними сигнальними трансдукційними каскадами. Такі клітинні або біологічні відповіді включають, але не обмежуються респіраторними розривами, клітинною адгезією, клітинною дегрануляцією, розпластуванням клітин, міграцією клітин, агрегацією клітин, фагоцитозом, синтезом та виділенням цитокіну, визріванням клітин та потоком Ca^{2+}. Важливим є те, що ці сполуки можна застосовувати для інгібування Syk-кінази in vivo як терапевтичний підхід до лікування або профілактики захворювань, цілком або частково опосередкованих діяльністю Syk-кінази. Необмежуючі приклади захворювань, опосередкованих Syk-кіназою, які можна лікувати або запобігти з допомогою таких сполук, більш детально наведені нижче.

У іншому прикладі реалізації винаходу, активні сполуки можна використати для регулювання або інгібування сигнальних каскадів Fc рецепторів та/або $Fc\varepsilon$ RI- та/або $Fc\gamma$ RI-опосередкованої дегрануляції як терапевтичний підхід до лікування або профілактики захворювань, характеризованих, викликаних та/або пов'язаних з виділенням або синтезом хімічних медіаторів, таких як сигнальні каскади Fc рецепторів, або дегрануляцією. Таке лікування може бути призначене тваринам у ветеринарних цілях або людині. Захворювання, які характеризуються, спричинюються або пов'язані з таким виділенням медіатора, синтезом або дегрануляцією, та тому піддаються лікуванню або профілактиці з допомогою активних сполук, включають, але не обмежуються наступними: атопія, атопічні або анафілактичні реакції гіперчутливості або алергічні реакції, алергії (наприклад, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, атопічна астма, атопічний дерматит та алергія на продукти харчування), низький рівень рубцювання {наприклад, склеродерма, збільшений фіброз, утворення келоїдів, післяопераційні рубці, фіброз легень, спазм судин, мігрень, реперфузійна травма та після інфаркту міокарда), захворювання, пов'язані з руйнуванням тканин {наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), кардіобронхит та після інфаркту міокарда), захворювання, пов'язані з запаленням тканин (наприклад, синдром подразненої кишки, спастична товста кишка та запальне кишкове захворювання), запалення та рубцювання.

Додатково до низки захворювань, які наведено вище, дані досліджень на клітинному рівні та дані досліджень на тваринах свідчать про те, що 2,4 піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть використовуватись для лікування або профілактики аутоімунних захворювань та/ або різних симптомів, пов'язаних з такими захворюваннями. До аутоімунних захворювань, які можна лікувати або запобігти з допомогою 2,4-піримідиндіамінових сполук, взагалі відносять порушення, пов'язані з ураженням тканини, що обумовлені гуморальною та/або клітинно-опосередкованою відповіддю на імуногени або антигени ендогенного та/або екзогенного походження. Такі захворювання часто називають захворюваннями, пов'язаними з неанафілактичними реакціями гіперчутливості (реакції гіперчутливості типу II, типу III, та/ або типу IV).

Як обговорювалось раніше, реакції гіперчутливості типу I, як правило, обумовлені вивільненням фармакологічно активних речовин, таких як гістамін, з тучних та/або базофільних клітин внаслідок контакту з специфічним екзогенним антигеном. Як зазначалось раніше, реакції типу I грають роль у багатьох захворюваннях, включаючи алергійну астму, алергійний риніт, тощо.

Реакції гіперчутливості типу II (які також мають назву цитотокстичних реакцій, реакцій комплемент-залежного цитолізу або клітинно-стимулюючих реакцій гіперчутливості) обумовлені реакцією імуноглобулінів з антигенними компонентами клітини або тканини, або з антигеном чи гаптеном, прикріпленим до клітини або тканини. Захворювання, які пов'язані з реакціями гіперчутливості типу II включають, але не обмежуються, аутоімунною гемолітичною анемією, гемолітичною хворобою новонароджених та синдромом Гудпасчура.

Реакції гіперчутливості типу III (які також мають назву реакцій гіперчутливості, обумовлені токсичними,

UA 82196 C2
UA 82196 C2

розчинними, або імунними комплексами) обумовлені відкладенням розчинних циркулюючих комплексів антиген-імуноглобуліну у судинах або у тканинах та супроводжуються гострими запальними реакціями у місці відкладення імунного комплексу. Необмежуючі приклади захворювань, що розвиваються за реакціями III типу, включають феномен Артюса, ревматоїдний артрит, сивороткову хворобу, системний червоний вовчак, деякі типи гломерулонефриту, розсіяний склероз та бульозний пемфігоїд.

Реакції гіперчутливості IV типу (які часто мають назву реакцій гіперчутливості клітинного, клітинно-опосередкованого, затриманого, або туберкулінового типу) обумовлені синтезованими Т-лімфоцитами внаслідок контакту з певним антигеном. Необмежуючі приклади захворювань, що розвиваються за реакціями IV типу, включають контактний дерматит та відторгнення аллотрансплanта.

Аутоімунні захворювання, пов'язані з будь-якими з наведених вище неанафілактичними реакціями гіперчутливості, можна лікувати або запобігти з допомогою 2,4-піримідиндіамінових сполук цього винаходу. Зокрема, ці засоби можна застосовувати для лікування або профілактики аутоімунних захворювань, які часто відносять до аутоімунних порушень одного органу або одного типу клітин та які включають, але не обмежуються, аутоімунним тіреоідитом, аутоімунною гемолітичною анемією, аутоімунним атрофічним гастритом перніциозної анемії, аутоімунним енцефаломієлітом, аутоімунним орхітом, синдромом Гудпасчура, аутоімунною тромбоцитопенію, симпатичною офтальмією, міастенію gravis, базедову хворобу, первинним біліарним цирозом, хронічним агресивним гепатитом, виразковим колітом та мембранозною гломерулопатією, а також аутоімунні захворювання, які часто відносять до системних аутоімунних порушень та які включають, але не обмежуються наступними: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, системний склероз, вузликовий періартеріїт, розсіяний склероз, бульозний пемфігоїд.

Фахівці в даній галузі погодяться, що зменшення гострих симптомів, притаманних більшості з вищенаведених аутоімунних захворювань, забезпечує значний терапевтичний результат навіть в разі, коли основне захворювання не піддається поліпшенню. Багато таких симптомів, а також стадії основних захворювань, обумовлені активацією $Fc\gamma$ R сигнального каскаду у моноцитних клітинах. Так як 2,4-піримідиндіамінові сполуки даного винаходу є сильними інгібіторами таких $Fc\gamma$ R сигналів у моноцитних та інших клітинах, то ці засоби знаходять застосування у лікуванні та/або профілактиці низки гострих симптомів, які супроводжують вищенаведені аутоімунні захворювання.

Наприклад, ревматоїдний артрит (RA) обумовлює набряк, біль, втрату рухливості та чутливість уражених суглобів всього тіла. RA характеризується хронічним запаленням синовіальної оболонки, яка щільно заповнена лімфоцитами. Синовіальна оболонка, яка типово являє собою одноклітинний шар, стає щільно заповненою клітинами та набуває форму, подібну до лімфоідної тканини, включаючи дентритні клітини, Т-, В-та NK клітини, макрофаги та кластери плазмацитів. Цей процес, а також надмірна кількість імунопатологічних механізмів, включаючи формування комплексів антиген-імуноглобуліну, призводить до деструкції цілостності суглобу, що веде до деформації, безповоротної втрати функціонування та/або у ерозію кістки суглобу або біля суглобу. Методи даного винаходу можна застосовувати для лікування та зменшення одного, декількох або усіх симптомів RA. Тому, у контексті RA, ці методи вважаються такими, що забезпечують терапевтичний результат (більш загально описано нижче), коли досягається зменшення або поліпшення симптомів притаманних RA, незалежно від результату супровідного лікування основного захворювання (RA) та/або зменшення кількості циркулюючого ревматоїдного фактору (РФ).

У іншому конкретному прикладі, системний червоний вовчак (SLE) типово характеризується жаром, ураженням суглобів(артралгією), артритом та серозитом (плевритом або перікардитом). У контексті SLE, методи даного винаходу вважаються такими, що забезпечують терапевтичний результат, коли досягається зменшення або поліпшення симптомів, притаманних SLE, незалежно від результату супровідного лікування основного захворювання.

Як ще один конкретний приклад, розсіяний склероз (MS) обумовлює у хворих розлад зору; розвиток подвійного зору; порушення моторних функцій, які впливають на здатність ходити та застосовувати руки; спричинює недержання сечі та калу; спастичність; та обмежену чуттєвість (на дотик, біль, чутливість до температури). У контексті MS, методи даного винаходу вважаються такими, що забезпечують терапевтичний результат, коли досягається зменшення або поліпшення одного або декількох симптомів притаманних MS, незалежно від результату супровідного лікування основного захворювання.

При застосуванні для лікування або профілактики таких захворювань, активні сполуки можуть застосовуватись окремо, у вигляді суміші однієї або декількох активних сполук або у розчині або у комбінації з іншими речовинами, які використовують для лікування таких захворювань та/або симптомів, пов'язаних з такими захворюваннями. Ці активні сполуки також застосовують у розчині або у комбінації з речовинами, які застосовують для лікування інших порушень або розладів, такими як стероїди, мембранні стабілізатори, 5LO-інгібірори, інгібітори синтезу та рецептору лейкотрієна, інгібітори переходу ізотипу IgE або синтезу IgE, перехід ізотипу IgG або синтез IgG, β -агоністи, інгібітори триптази, аспірин, інгібітори COX, метотрексат, анти-TNF ліки, ретуксин, інгібітори PD4, інгібітори p38, інгібітори PDE4, та антигістаміни, та ін. Активні сполуки можна застосовувати per se (самостійно) у вигляді проліків або лікарських препаратів фармацевтичних композицій, які містять активну сполуку або проліки.

Фармацевтичні композиції, що містять активні сполуки згідно з даним винаходом (або їх проліки), можна приготувати за допомогою звичайних процесів перемішування, розчинення, гранулювання, драже-утворюючого відмулювання, емульгування, інкапсуляції, процесів захвату або леофілізації. Ці композиції можуть бути приготовлені звичайним способом, використовуючи один або декілька фізіологічно прийнятних носіїв, розчинників, наповнювачей або додаткових речовин, які полегшують переробку активних сполук у препарати для

UA 82196 C2

UA 82196 C2

застосування у фармацевтичних цілях.

Активну сполуку або проліки можга приготувати у вигляді фармацевтичних композицій per se, або у вигляді гидрату, сольвату, N -окису або фармацевтично-прийнятної солі, як описано вище. Типово, такі солі є більш розчинними у водних розчинах, ніж відповідні вільні кислоти та основи, але можна сформувати солі, менш розчинні, ніж відповідні вільні кислоти та луги.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть приймати форму, що підходить для фактично будь-якого способу застосування, включаючи, наприклад, локальний, глазний, внутрішній, трансбукальний, системний, назальний, ін'єкційний, трансдермальний, прямокишечний, піхвовий, тощо, або форму, зручну дл застосування шляхом інгаляції або вдування.

Для локального застосування, активна сполука (сполуки) або проліки можуть бути виготовлені у вигляді розчинів, гелей, мазів, кремів, суспензій, тощо, як добре відомо у цій галузі.

Системний спосіб включає застосування сполук, які призначені для застосування у вигляді ін'єкцій, наприклад, підшкірних, внутрішньовенних, внутрім'язових, інтратекальних або внутрічеревинних ін'єкцій, а також тих, які призначені для трансдермального, через слизову оболонку, перорального або легеневого застосування.

Лікарські засоби для ін'єкційного введення включають стерильні суспенсії, розчини або емульсії активної сполуки (сполук) у водних або масляних носіях. Композиції можуть також містити формуючі речовини, наприклад суспензуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі. Ін'єкції можна приготувати у формі окремих доз, наприклад, у ампулах, або контейнерах з мультидозами, та можуть містити додані консерванти.

Альтернативно, ін'єкційний лікарський засіб можна приготувати у формі порошка, у який для відновлення перед застосуванням додається придатний наповнювач (розчинник), включаючи але не обмежуючись стерильною, вільною від пирогену водою, буфером, розчином глюкози, тощо. Для цього, активну(і) сполуку(и) можна висушити з допомогою будь-якого відомого засобу, такого як ліофілізіція, та перед застосуванням відновити до попередньої форми.

Для застосування через слизову оболонку, у лікарських засобах використовуються змочуючі реагенти, які відповідають існуючому бар'єру. Такі речовини відомі у цій галузі.

Для перорального застосування, фармацевтичні композиції можуть приймати форму, наприклад, пастилок, таблеток або капсул, приготовлених звичайними способами з використанням фармацевтично прийнятних носіїв, таких як зв'язуючих речовин (наприклад, попередньо желатинизований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксіпропілметилцеллюлоза); наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або гідрофосфат кальція); змащуючі речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк або кварц); дезинтегруючі речовини (наприклад, картопляний крохмаль або гліколят крохмалю натрію); або зволожуючі речовини (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки можуть бути покриті з допомогою добре відомих методів такими речовинами, як наприклад цукром, плівками або ентеросолюбільним покриттям. Сполуки, які особливо зручні для перорального застосування, включають сполуки R940350, R935372, R935193, R927050 та R935391.

Рідинні ліки для перорального застосування можуть мати форму, наприклад, еликсирів, розчинів, сиропів або суспензій, або можуть бути у формі сухого продукту, який перед застосуванням розчиняють у воді або іншому придатному наповнювачі. Такі рідинні ліки можна приготувати з допомогою звичайних засобів з використанням фармацевтично прийнятних добавок, таких як суспендуючі агенти (наприклад, сироп сорбітолу, похідні целюлози або гідрогенізовані харчові жири); емульгуючі агенти (наприклад, лецитін або акація); безводні наповнювачі (наприклад, мигдальні масла, масляні складні ефіри, етиловий спирт, кремофор™ або фракціоновані рослинні масла); та консерванти (наприклад, метил або пропіл-р-гідроксібензоати або сорбінова кислота). При необхідносі препарати також можуть містити буферну сіль, консерванти, ароматизатори, барвники та підсоложуючі речовини.

Як добре відомо, ліки для перорального застосування можуть бути приготовлені належним чином, щоб забезпечити контрольоване виділення активної сполуки або проліків.

Для трансбукального застосування, композиції можуть мати форму таблеток або пастилок, та приготовлені традиційним способом.

Для ректального та піхвового застосування, активна сполука (и) може бути приготовлена у вигляді розчинів (для утримуючих клізм), супозіторіїв або мазі, що містить традиційну супозіторну основу таку, як масло какао або інші глицеріди.

Для назального застосування або застосування з допомогою інгаляції або вдування, активна сполука(и) або проліки можуть зручно поставлятись у вигляді аерозолей для розпилювання з балонів під тиском або розпилювача з використанням відповідної речовини, наприклад, дихлородифторметана, трихлорофторметана, дихлоротетрафторетану, фторвуглеця, двоокису вуглецю або іншого придатного газу. У випадку застосування аерозолю під тиском, дозування можна визначати з допомогою клапану для постачання відміреної кількості. Капсули та балончики, які застосовуються у інгаляторі або апараті для вдування (наприклад, капсули та балончики, що складаються з желатину) можуть бути приготовлені так, щоб містити порошкову суміш сполуки та відповідну порошкову базу, наприклад лактозу або крохмаль.

Конкретний приклад рецепту водної суспензії, яка підходить для назального застосування, використовуючи комерційно доступні інтраназальні аерозольні пристрої, включає наступні інгрідієнти: активна сполука або проліки (0,5-20мг/мл); хлорид бензалконію (0,1-0,2мг/мл); полісорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5-5мг/мл); карбоксіметилцеллюлоза натрію або мікрокристалічна целюлоза (1-15мг/мл); фенілетанол (1-4мг/мл); та декстроза (20-50мг/мл). pH кінцевої суспензії можна відрегулювати в діапазоні від приблизно pH 5 до pH 7 при типовиму pH 5,5.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

У іншому конкретному прикладі, водна суспензія, що підходить для застосування сполуки .у формі інгаляції, а зокрема для застосування сполуки R921218, містить 1-20мг/мл сполуки або проліків, 0,1-1% (за об'ємом) полісорбату 80 (TWEEN® 80), 50мМ цитрату та/або 0,9% хлориду натрія.

Для глазного застосування, активна сполука(и) або проліки може бути приготовлено у формі розчину, емульсії, суспенізії, тощо, придатних для глазного застосування. В літературі добре відомі різні наповнювачі, зручні для застосування з сполуками, які використовуються для глазного застосування. Деякі конкретні приклади описані у [патентах США №6261547; №6197934; №6056950; №5800807; №5776445; №5698219; №5521222; №5403841; №5077033; №4882150; та №4738851].

Для довгочасної дії, активну сполуку(и) або проліки можна приготувати у вигляді препарату повільного всосування, який застосовують шляхом імплантаційної або внутрім'язової ін'єкції. Активний інгредієнт може бути приготований з використанням відповідних полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, емульсія у відповідних маслах) або іонообмінних смол, або у формі похідних зі слабкою розчинністю, наприклад, сіль, що слабо розчиняється. Альтернативно, можна використовувати трансдермальні системи доставки, зроблені у вигляді адгезивного диску або лати, які повільно виділяють активну сполуку або сполуки з метою підшкірної абсорбції. Для цього можуть використовуватись речовини, що сприяють проникненню активної(их) сполуки(к) при підшкірному застосуванні. Приклади відповідних латок для трансдермального застосування описуються у [патентах США №5407713; №5352456; №5332213; №5336168; №5290561; №5254346; №5164189; №5163899; №5088977; №5087240; №5008110; та №4921475].

Альтернативно, можуть бути задіяні інші системи постачання лікарських засобів. Ліпосоми та емульсії є добре відомими прикладами носіїв, що можуть бути використані для доставки активної(их) сполуки(к) або проліків. Певні органічні розчинники, такі як діметилсульфоокис (DMSO) можуть також бути задіяні, але звичайно це призводить до більшої токсичності.

Фармацевтичні композиції можна, за необхідності, представити у вигляді упаковки або пристрою для роздачі, який може містити одну або декілька доз з активною(ми) сполукою(ми). У цій упаковці може бути, наприклад, металічна або пластикова фольга, як блістерна упаковка. Упаковка або пристрій для роздачі може містити інструкцію для застосування.

Ефективні дози

Активна(і) сполука(и) або проліки згідно з даним винаходом, або їх композиції, в основному будуть використовуватись у кількості, ефективній для досягнення бажаного результату, наприклад у кількості, ефективній для лікування або профілактики конкретного захворювання. Сполуку(и) можна застосовувати терапевтично для досягнення терапевтичного результату або профілактично для досягнення профілактичного результату. Під терапевтичним результатом мається на увазі викорінення або зменшення основного розладу, яке є об'єктом лікування, та/або викорінення або поліпшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з основним порушенням у такій мірі, що пацієнт відчуває поліпшення самопочуття або стану здоров'я, навіть якшо він продовжує страждати від основного розладу. Наприклад, застосування сполуки пацієнтом, хворим на алергію, забезпечує терапевтичний результат не тільки тоді, коли основна алергічна реакція викорінена або ослаблена, а й якщо пацієнт відчуває зменшення тяжкості або тривалості симптомів, пов'язаних з алергією в результаті впливу алергену. У іншому прикладі, терапевтичний результат у випадку астми включає поліпшення дихання після астматичного приступу або зменшення частоти або тяжкості астматичних епізодів. Терапевтичний результат також включає зупинення або уповільнення прогресу захворювання, незалежно від наявності поліпшення.

Для профілактичного застосування сполука може бути застосована пацієнтом з ризиком розвитку одного з раніше описаних захворювань. Наприклад, якщо невідомо чи у пацієнта є алергія до певних ліків, сполука можна застосувати перед вживанням ліків з метою уникнення або зменшення алергічної реакцію до цих ліків. Альтернативно, профілактичне застосування можна здійснювати з метою уникнення прояву у пацієнта симптомів, пов'язаних з основним розладом. Наприклад, сполука може бути застосувана пацієнтом, що страждає на алергію, перед очікуваним впливом алергену. Сполуки можуть також бути профілактично застосовані здоровими особами, що неодноразово попадають під вплив агентів, пов'язаних з вищезгаданими захворюваннями, щоб запобігти появі розладів. Наприклад, сполука може бути застосована здоровою особою, яка неодноразово попадає під вплив алергену, відомого своєю здатністю викликати алергію, наприклад латексу, з метою запобігти розвитку алергії. Альтернативно, сполука може бути застосована особою, яка страждає на астму, перед участю у діяльності, що викликає атаки астми, щоб зменшити тяжкість або цілком уникнути проявів астматичних епізодів.

Кількість застосованої сполуки буде залежати від різновиду факторів, включаючи, наприклад, конкретні показники захворювання, спосіб застосування, чи є лікування профілактичним або терапевтичним, гостроту протікання захворювання, вік та вагу хворого, біодоступність певної активної сполуки, тощо. Ефективна доза легко визначається фахівцями.

Ефективні дози напочатку можна визначати за допомогою результатів аналізу in vitro. Наприклад, первинна доза для тварин може бути сформульована таким чином, щоб концентрація циркулюючої у крові або сиворотці активної сполуки дорівнювала або перевищувала величину IC_{50} для певної сполуки у відповідності з результатами in vitro аналізу, наприклад in vitro CHMC або BMMC, та інших in vitro аналізів, описаних у розділі "Приклади". Точна доза, яка потребується для досягнення такої концентрації в циркулюючій крові або сироватці з урахуванням біодоступності конкретної сполуки легко визначається фахівцем. Для подальшої поради, читач може 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,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

наведених у цій книзі].

Первинні дози можна також розрахувати на основі даних in vivo, наприклад на основі експериментальних моделей на тваринах. Експериментальні моделі на тваринах, які застосовуються для випробування ефективності сполук для лікування або профілактики різноманітних захворювань, описаних вище, є добре відомими в літературі. Відповідні експериментальні тваринні моделі для дослідженні реакцій гіперчутливості або алергічних реакцій описані у наступних 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 для дослідження 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 моделі для дослідження системного мастоцитозу описуються [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 лімфоми 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 атопічних порушень, наприклад атопічного дерматиту, атопічної екземи та атопічної астми, описані у [Chan et AÏ, 2001, J. Invest. Dermatol. 117 (4): 977-983 та Suto et al., 1999, Int. Arch. Allergy Immunol. 120 (Suppl 1): 70-75]. Взагалі, фахівці можуть легко застосувати цю інформацію для визначення дози, яка підходить для застосування людиною. Додаткові відповідні тваринні моделі описуються у розділі "Приклади".

Розміри доз звичайно знаходяться у діапазоні від приблизно 0,0001 або 0,001 або 0,01мг/кг/день до приблизно 100мг/кг/день, але можуть бути вище або нижче залежно від, серед інших факторів, активності сполуки, її біодоступності, способу застосування та різноманітних факторів, описаних вище. Розмір дози та інтервал може бути відрегульовані особисто, щоб забезпечити достатній рівень сполуки у плазмі для підтримання терапевтичного або профілактичного ефекту. Наприклад, сполуки можуть бути застосовані один раз на тиждень, декілька разів на тиждень (наприклад, через день), один раз на день або багато разів на день, залежно від, поміж іншого, способу застосування, симптомів захворювання, та рішень лікаря, що прописує ліки. У випадках локального застосування або селективного прийняття, як наприклад зовнішнє застосування, ефективна локальна концентрація активної(х) сполуки(к) може не бути пов'язаною з концентрацією плазми. Спеціалісти зможуть оптимізувати ефективні локальні дози з допомогою необхідних експериментів.

Завжди бажано, щоб сполука (сполуки) забезпечували терапевтичний або профілактичний ефект, не викликаючи істотньої токсичності. Токсичність сполуки можна визначити, використовуючи стандартні фармацевтичні процедури. Співвідношення між токсичним та терапевтичним (або профілактичним) ефектом дози представляє терапевтичний індекс. Перевагу віддають сполукам з високими терапевтичними індексами.

На додаток до опису винаходу, нижче наводяться наступні приклади, що ілюструють його дію, але не обмежують його застосування.

7. Приклади

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

Значна кількість початкових материалів та N4-однозаміщених-2-піримідинамінів, а також N2-однозаміщених-4-піримідиндіамінів [продукти реакції ароматичного нуклеофільного заміщення (SNAR)], які можуть використовуватись для синтезу сполук 2,4-піримідиндіаміну даного винаходу, була синтезована згідно із схемами (I)-(V) як описано нижче. Умови, що підходять для синтезу продуктів moho-SNAR, демонструються на прикладі 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (R926087).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Розділ	Найменування сполуки та номер посилання	Спосіб приготування
7.1	Синтез початкових матеріалів та проміжних сполук, корисних для синтезування сполук 2,4-піримідиндіаміну згідно із схемами (I)-(V)	Різноманітні початкові матеріалів та N4-однозаміщені-2-піримідинаміни, а також N2-однозаміщені-4-піримідиндіаміни [продукти реакції ароматичного нуклеофільного заміщення (SNAR)], що можуть використовуватись для синтезу сполук 2,4-піримідиндіаміну, що являють дійсний винахід, були синтезовані згідно із схемами (I)-(V), як наведено нижче. Умови, які підходять для синтезу продуктів моно-SNAR, демонструються на прикладі 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (R926087).
7.1.1	2,4-дихлор-5-фторпіримідия	До сухого реактору з мішалкою та зрошувальним конденсатором додають 0,65 г (5 ммоль) 5-фторурацилу і потім 1,53 г (10 ммоль) оксіхлориду фосфора (POCl3). Утворену в результаті суміш підігрівають і витримують при температурі 110 oC протягом 8 годин в атмосфері азоту. Далі, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають пентахлорид фосфору (PCl5) (3,12 г, 15 ммоль) та нагрівають до 110 oC протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш вливають у льодову воду, насичують хлоридом натрію та залишають на 1 годину при температурі 0oC для завершення розкладання POCl3 та PCl5. Тверду речовину 2,4-дихлор-5-фторпіримідину збирають методом швидкої фільтрації, осушують за допомогою промокального паперу та зберігають при низькій температурі. 1H ЯМР (ядерний магнітний резонанс) (CDCl3): □ 8,47 (s, 1H); 13C ЯМР (CDCl3): □ 155,42, 151,87, 147,43 та 147,13; 19F ЯМР (CDCl3): – 38149.
7.1.2	2,4-дихлор-5-нітропіримідин (Олдрич D6, 930-0)	Суспензію 5-нітроурацилу (10 г, 63 ммоль) у POCl3 (100 мл) кип'ятять та конденсують протягом 5 годин в присутності N,N-діметиланіліну (10 мл), після чого охолоджують до кімнатної температури та, ретельно перемішуючи, виливають на дроблений лід. Шар утвореної води видаляють за допомогою етилацетату. Об'єднані органічні шари осушають над MgSO4 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-дихлор -5-нітропіримідину. РХ/МС(рідинна хроматографія/мас-спектрометрія): тривалість утримання: 23,26 хвилин; чистота: 95%; 1H ЯМР (CDCl3): § 9,16 (1H, s).
7.1.3	2,4-дихлор-5-ціанопіримідин	Аналогічно приготуванню 2,4-дихлор -5-нітропіримідину, 2,4-дихлор-5-ціанопіримідин отримують в результаті реакції 5-ціаноурацилу, POCl3 та N,N-діметиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 13,75 хвилин; чистота: 95%.
7.1.4	2,4-дихлор-5-трифторметилпіримідин	Аналогічно приготуванню 2,4-дихлор-5-нітропіримідину, 2,4-дихлор-5-ціанопіримідин отримують в результаті реакції 5-ціанурацилу, POCl3 та N,N-діметиланіліну. 1H ЯМР (CD3OD): 8 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 втрат 2,4-дихлор-5-фторпіримідину) та засобом для постачання N2 заповнюють 3,4-етилендіоксіаніліном (34 г, 225 ммоль), MeOH (100 мл), H2O (300 мл) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідином (25 г, 150 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого розчиняють водою (1,5 л), підкислюють за допомогою 2N HCl (200 мл) та диспергують за допомогою ультразвуку. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою та висушують з метою отримання 33 г (78%) кінцевого продукту, 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (R926087). 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,02 (1H, d, J= 3 Гц), 7,25 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 6,98 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 6,85 (d, 1H, J= 5,7 Гц), 4.27 (m, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): -44570; РХ/МС: тривалість утримання: 26,70 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 283 (MH+).
7.1.6	2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-нітро-4-піримідинамін (R940094)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-нітро-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-нітропіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. РХ/МС : тривалість утримання: 28,79 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 308 (M+); 1H ЯМР (CDCl3): □10,07 (1H, s), 9,15 (1H, s), 7,02-6,88 (3H, м), 4.29 (4H, s).р
7.1.7	2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-нітро-4-піримідинамін (R940097)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-нітро-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-нітропіримідину та 3-гідроксіаніліну. РХ/МС : тривалість утримання: 24,21 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 267 (MH+); 1H ЯМР (CDCl3): □10,20 (1H, s), 9,19 (1H, сек, 7.32 (1H, t, J= 2,2 Гц), 7,28 (1H, d, J= 7,8 Гц), 7,11 (1H, dd, J= 7,8 та 1,8 Гц), 7,76 (1H, dd, J= 8,4 та 2,4 Гц), 5,20 (1H, s).
7.1.8	2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926111)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 3-гідроксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 8,06 (bd, 1H), 7,26 (bd, 1H), 7,20-7,00 (м,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		2H), 6,57 (d, 1H, J= 7,2 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -44374; РХ/МС : тривалість утримання: 22,02; чистота: 100%, МС (маса/заряд): 240 (М+).
7.1.9	2-хлор-N4-(3,4-діметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін (R926073)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-діметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 3,4-діметоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,02 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,38 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 6,89 (bs, 1H), 6,88 (d, 1H, J= 9 Гц), 3,91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); 19F ЯМР (CDCl3): -44593; РХ/МС: тривалість утримання: 24,95 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 285 (МН+)
7.1.10	2-хлор-N4-(4-етоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926066)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-етоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,01 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,49 (bdd, 2H, J= 8,7 Гц), 6,92 (bdd, 2H, J= 9,6 Гц), 4,03 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,42 (t, 3H, J= 7,2 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -44627; РХ/МС: тривалість утримання: 29,50 хвилин; чистота: 99%, МС (маса/заряд): 268 (МН+).
7.1.11	2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926207)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 4-хлораніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,1 (bs, 1H), 8,60 (bdd, 2H), 8,36 (bdd, 2H), 6,90 (bs, 1H); 19F ЯМР (CDCl3): -44407; РХ/МС: тривалість утримання: 31,63 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 258 (МН+).
7.1.12	2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-4-піримідинамін (R926393)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метоксікарбонілметиленоксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,03 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,35 (dd, 1H, J= 2,4 Гц), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,82 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 4,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).
7.1.13	N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R926573)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та трет-бутил-4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,02 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,51 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,93 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,52 (s, 2H)), 1,49 (s, 9H); РХ/МС : тривалість утримання: 29,50 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 354 (МН+).

7.1.14	2-хлор-5-фтор-N4-(індол-5-іл)-4-піримідинамін (R926581)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(індол-5-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 5-амініоіндолу. 1Н ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 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); РХ/МС : тривалість утримання: 23,85 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 263 (МН+).
7.1.15	2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксіметил-кумарін-7-іл)-4-піримідинамін (R926618)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксіметил-кумарін-7-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 4-метоксіметил-7-амінокумаріну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,05 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 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 (МН+).
7.1.16	2-хлор-N4-(2,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926619)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,5-діметил-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 2,5-діметил-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,31 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 268 (МН+).
7.1.17	2-хлор-N4-(5-хлорпірид-2-іл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926061)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфенія)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(5-хлорпірид-2-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 5-хлор-2-амінопіридину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,40 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 8,28 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 8,17 (d, 1H, J= 2,1 та 9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 28,58 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 259 (МН+).
7.1.18	2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпірид-2-іл))-4-піримідинамін (R926062)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпірид-2-іл)-5-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 5-хлор-2-амінопіридину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 9,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 5,7 Гц), 7,45 (dd, 1H, J= 1,8 та 9,3 Гц), 2,43 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,29 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 239 (МН+).
7.1.19	N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[6-(1,4-бензоксазиніл)]-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1,4-бензоксазину (у метанолу або розчині метанола у воді). 1Н ЯМР (DMSO*-d6): □ 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 (МН+).
7.1.20	N2-хлор-N4-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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 (МН+).
7.1.21	2-хлор-N4-(2-карбокси-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R940050)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2-карбокси-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 2-карбокси-4-хлораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,83 хвилин; чистота: 98%; 1Н ЯМР (CDCl3): □8,64 (1H, d, J= 4,8 Гц), 8,24 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,76 (1H, dd, J= 8,7 та 2,7 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N-(2-хлор-5-фтор-4-піримідиніл)-метиловий ефір L-тірозину отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та метилового ефіру L-тірозину. РХ/МС: тривалість утримання: 23,32 хвилин; чистота: 83%; МС (маса/заряд): 325 (М+); 1Н ЯМР (CDCl3): □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 5,3 Гц), 3,77 (3H, s), 3.16 (2H, m).
7.1.23	2-хлор-N4-[3-(5-циан-2-метил-4-тіометил-6-піримідиніл)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940141)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-(5-циан-2-метил-4-тіометил-6-піримідиніл)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 3-(5-циан-2-метил-4-тіометил-6-піримідиніл)аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,23 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 386 (М+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 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 1,8 Гц), 7,57 (1H, t, J= 7,8 Гц), 7,11 (1H, s), 2,79 (3H, s), 2,69 (3H, s).

* Діметілсульфоксид

7.1.24	N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R945154)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 2,4-дихлор -5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 2,81 (m, 4 H), 3,37 (m, 6 H), 6,85 (br, 1 H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2 H), 7,40 (m, 5 H), 7,50 (d, J= 9,3 Гц, 2 H), 8,02 (d, J= 2,7 Гц, 1 H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,56 хвилин, чистота: 97,75%; МС (маса/заряд): 398,00 (МН+).
7.1.25	2-хлор-N4-(4-цианметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R945069)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс (4-цианметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну , 2-хлор-N4-(4-цианметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (110 мг, 66%) отримують в результаті реакції N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (178 мг, 0,6 ммоль), трифтороцтового ангідріду (0,17 мл, 1,2 ммоль) та піридину (0,15 мл, 1,84 ммоль). 1Н ЯМР (ацетон-d6): δ 5,22 (s, 2 H), 7,24 (d, J= 9,3 Гц, 2 H), 7.62 (d, J= 9,0 Гц, 2 H), 8,94 (d, J= 1,8 Hz, 1 H); 19F ЯМР (ацетон-d6): -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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(4-ацетоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-ацетоксіаніліну. РХ/МС : тривалість утримання: 25,97 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 281 (М+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,07 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,64 (2H, d, J= 9 Гц), 7,12 (2H, d, J= 9 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-гідроксіаніліну. РХ/МС : тривалість утримання: 20,10 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 240 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,02 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,46 (2H, d, J= 8,7 Гц), 6,86 (2H, d, J= 9 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,3-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-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): □ 8,00 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,16 (1H, d, J= 8,7 Гц), 6,68 (1H, d, J= 8,7 Гц), 6,61 (1H, s), 4,87 (1H, s), 2,21 (3H, s), 2,16 (3H, s).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.1.29	2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R940230)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. РХ/МС : тривалість утримання: 26,26 хвилин; чистота: 90%; 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,94 (1Н, s), 9,21 (1Н, s), 8,37 (1Н, d, 3,6 Гц), 7,68 (1Н, s), 7,41 (1Н, s), 2.30 (3Н, 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолін)пропіл]оксифеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-[3-(N-морфолін)пропіл]оксианіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,15 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 367 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,02 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 7,49 (2Н, d, J= 8,7 Гц), 6,92 (2Н, d, J= 9 Гц), 6,85 (1Н, s), 4,03 (2Н, t, J= 6,3 Гц), 3,73 (4Н, t, J= 4,6 Гц), 2,53 (2Н, t, J= 6,7 Гц), 2,47 (4Н, m), 1,98 (2Н, m).
7.1.31	N4-[2-[4-(N-бензилпіперазин)етил]]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940259)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[2-[4-(N-бензилпіперазин)етил]]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-[4-(N-бензилпіперазин)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,11 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 349 (М+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,88 (1Н, d, J= 2,6 Гц), 7,31-7,17 (4Н, m), 7,14 (1Н, d, J= 1,7 Гц), 7,10 (1Н, s), 3,76 (2Н, m), 3,24 (2Н, m), 2,90 (2Н, m), 2,59 (2Н, m), 2,34 (2Н, m), 1,76 (4Н, m).
7.1.32	N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін (R940268)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 33,96 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 279 (М+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,05 (1Н, d, J= 3 Гц), 7,62 (1Н, t, J= 1,3 Гц), 7,50 (1Н, m), 7,34 (1Н, t, J= 7,8 Гц), 7,22 (1Н, m), 6,96 (1Н, sl), 1,34 (9Н, s).
7.1.33	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гідроксіметил)феніл]-4-піримідинамін (R925756)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гідроксіметил)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-амінобензилового спирту. 1Н ЯМР (CDCl3): □8,45 (bs, 1Н), 7,96 (d, 1Н, J= 2,9 Гц), 7,65 (d, 1Н, J= 8,2 Гц), 7,34 (s, 1Н), 7,31 (t,1Н, J= 8,2 Гц), 7,07 (d, 1Н, J= 8,2 Гц), 4,52 (s, 2Н)); 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-(гідроксіметил)феніл]-4-піримідинамін (R925759)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гідроксіметил)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-амінобензилового спирту. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8.08 (d, 1Н, J= 2,7 Гц), 7,62 (d, 2Н, J= 9.0 Гц), 7,40 (d, 2Н, J= 8,1 Гц), 6.99 (bs, 1Н), 4,70 (s, 2Н); 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-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-фенілетил)-4-піримідинамін (R925762)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-((2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетил)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та (1R,2S)-(-)-норефедріну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,85 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,38 (m, 5Н), 5,56 (d, 1Н, J= 7,5 Гц), 5,00 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 4.54 (m, 1Н), 2,87 (bs, 1Н), 1.10 (d, 1Н, J= 6,9 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -44408.
7.1.37	N-(2-хлор-6-етоксікарбоніл-5-нітро-4-піримідиніл)етиловий ефір гліцину (R925850)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N-(2-хлор-6-етоксікарбоніл-5-нітро-4-піримідиніл) етиловий ефір гліцину отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та гідрохлоридної солі етилового ефіра гліцину. 1Н ЯМР (CDCl3): □8,87 (bs, 1Н), 4.48 (q, 2Н, J= 7,2 Гц), 4.39 (d, 2Н, J= 5,1 Гц), 1,40 (t, 3Н, J= 6,9 Гц), 1,33 (t, 3Н, J= 7,2 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 28,27 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 332 (М+).
7.1.38	2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-2-фенілетил)-4-піримідинамін (R925763)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-2-фенілетил)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідина та 2-аміно-1-фенілетанола. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,88 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,41-7,32 (m, 5Н), 5,71 (bs, 1Н), 4,97 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 3,98 (m, 1Н), 3,56 (m, 1Н), 2,57 (s, 1Н); 19F ЯМР (CDCl3): -45149; РХ/МС : тривалість утримання: 22,27 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 263 (М+).
7.1.39	2-хлор-5-фтор-N4-(фурфуріл)-4-піримідиндіамін (R925764)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(фурфуріл)-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та фурфуріламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ7,91 (d, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,39 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 6,35 (m, 2Н), 5,50 (bs, 1Н), 4,69 (d, 2Н, J= 5,1 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -45163; РХ/МС : тривалість утримання:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		24,52 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 228 (М+).
7.1.40	935010: (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[1-(4-гідроксифеніл)етил]-4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[1-(4-гідроксифеніл)етил]-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 1-(4-гідроксифеніл)етиламіном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,88 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,50-7,47 (dd, 2H, J= 1,7 та 8,7 Гц), 7,26-7,23 (dd, J= 8,7 та 1,7 Гц), 5,35-5,28 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J= 7,0 Гц).
7.1.41	R935011: (+)-N4-[1-(4-бромфеніл)етил]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (+)-N4-[1-(4-бромфенія)етил]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 1-(4-бромфеніл)етиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,88 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,49 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,25 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,45-5,26 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, J=7,0 Гц).
7.1.42	R935007: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1S)-феніл]етил]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1S)-феніл]етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 1-(1S)-фенілетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,86 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 7,37 (d, 4H, J = 4,7 Гц), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 29,5 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 252 (МН+).
7.1.43	R935008: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1R)-феніл]етил]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1R)-феніл]етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 1-(1R)-фенілетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,87 (d, 1H, J = 2,9 Гц), 7,37 (d, 4H, J = 4,1 Гц), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Гц).
7.1.44	R935012: 2-хлор-N4-[[ді (3,5-ді (трифторметил)феніл)]метил]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[[ді(3,5-ді (трифторметил)феніл)]метил]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з ді[3,5-ді(трифторметил)феніл]метиламіном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,06 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 4H), 6,75 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 5,80 (d, 1H, J= 7,0 Гц).
7.1.45	R935014: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1R)-4-метоксифеніл]етил]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1R)-4-метоксифеніл]етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з (R)-(+)-1-(4-метоксифеніл)етиламіном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,84 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,30 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,39-5,26 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J= 6,4 Гц).
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-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-[(1S)-4-метоксифеніл]етил]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з (S)-(-)-1-(4-метоксифеніл)етиламіном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,85 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,31 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,38-5,29 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J= 7,7 Гц).
7.1.47	R935013: 2-хлор-N-(флуорен-9-іл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну, 2-хлор-N-(флуорен-9-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 9-амінфлуорен гідрохлориду та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з доданням діізопропілетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,97 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,73 (d, 2H, J= 7,6 Гц), 7,59(d, 2H, J= 7,6 Гц), 7,44 (t, 2H, J= 7,6 Гц), 7,32 (дов. t, 2H, J= 7,6 Гц), 6,50 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,45 (d, 1H, J= 8,4 Гц).
7.1.48	R935210: 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 4-(метоксікарбонілметиленоксі)анілін. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ10,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,40 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 5,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).
7.1.49	R935200: 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-індазолін-5-іл)-4-піримідинамін :	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-індазолін-5-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 5-амін-1-метил-індазоліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ10,01 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,04 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 7.98 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 7,64 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,56 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 4,02 (s, 3H). РХ/МС : тривалість утримання: 21,72 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 278 (МН+).
7.1.50	R935017: N-(5-бром-2-хлорпіримідиніл)-4-фторфенілетиламін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну , N-(5-бром-2-хлорпіримідиніл)-4-фторфенілетиламін отримують в результаті реакції 4-фтор-□-метилбензидаміну та 5-бром-2,4-дихлорпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,12 (s, 1H), 7,35-7,25 (dd, 2H, J= 3,5 та 8,7 Гц), 7,05 (t, 1H, J= 8,7 Гц), 5,63 (d, 1H, J= 6,4 Гц), 5,36 (dq, 1H, 1H, J= 6,4 та 7,0 Гц), 1,60 (d, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 30,73 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 331 (МН+).
7.1.51	R935009: (+)-N-(2-хлор-5-фторпіримідиніл)-1-(4-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну, (+)-N-(2-хлор-5-фторпіримідиніл)-1-(4-фторфеніл)етиламін

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	фторфеніл)етиламін	отримують в результаті реакції 4-фтор-α-метилбензиламіну та 2,4-дихлор -5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 7,87 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,37-7,33 (dd, 2H, J= 5,4 та 8,4 Гц), 7,04 (t, 2H, J= 8,4 Гц), 5,35-5,31 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, J= 6,4 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 32,90 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 270 (МН+).
7.1.52	R935022: 5-бром-2-хлор-N4-[4-(N-метил-2-метоксікарбоніл)ірроліл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-дихлорпіримідину та N-метил-2-карбометокси-4-амінпіррол гідрохлориду з додатком діізопропілетиламіна. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,13 (br s, 1H), 6,84 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); РХ/МС : тривалість утримання: 26,96 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 346 (МН+).
7.1.53	R935234: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 5-(4-амінфеноксиметил)-3-феніл-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,92 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 5H), 7,11 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,58 (s, 2H); РХ/МС : тривалість утримання: 32,09 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 398 (МН+).
7.1.54	R935235: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину та 5-(4-амінфеноксиметил)-3-метил-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,56 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,05 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС : тривалість утримання: 25,05 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 336 (МН+).
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-етиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-[1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,99 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,60 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,30 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,04 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 31,07 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 338 (МН+).
7.1.56	2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідин	Сухий реактор з мішалкою та зрошуваним конденсатором заповнюють 5-етоксікарбонілурацилом (1,84 г, 10 ммоль), POCl3 (10 мл) та N,N-діметиланіліном (1 мл) і підігрівають при 90 оС протягом 2 годин. Надлишковий POCl3 видаляють при зниженому тиску та швидко охолоджують льодовою водою (100 г). Водний розчин виводять за допомогою етилового спирту (3 х 100 мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO3 та водою (по 100 мл кожний). Після просушування над сульфатом натрію, етиловий ефір видаляють, та залишок просушують у глибокому вакуумі з метою утворення 2,4-дихлор -5-етоксікарбонілпіримідину.1Н ЯМР (CDCl3): δ 9,00 (s, 1H), 4,45 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,42 (t, 3H, J= 6,9 Гц).
7.1.57	N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-фенілаланіну (R926518) та N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-фенілаланину (R926519)	Суміш етилового ефіру L-фенілаланіну гідрохлорида (0,137 г, 0,6 ммоль), 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідина (0,112 г, 0,5 ммоль), триетиламіна (0,7 мл, 0,6 ммоль) в ТГФ (тетрагідрофуран) (4 мл) підігрівають у герметичній трубці при 100 оС протягом 3 годин. Прореагувавшу суміш розчиняють в H2O (20 мл), виводять за допомогою CH2Cl2 (3 х 50 мл), промивають розчином 2N HCl (10 мл) та водою (10 мл), та випаровують розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою препаративного ТШХ, використовуючи 15%-ний розчин EtOAc у гексані з метою отримання двох продуктів, а саме N-2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіра L-фенілаланина (R926518). 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,72 (d, 1H, J= 6,92 Гц), 8,66 (s, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 5,05 (dq, 1H, J= 1,2 та 5,7 Гц), 4,34 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 4,20 (q, 2H, J= 5,1 Гц), 3,24 (dd, 1H, J= 5,4 Гц), 3,16 (dd, 1H, J= 7,5 Гц), 1,35 (t, 3H, J= 7,2 Гц), 1,24 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 37,15 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 378 (МН+) та N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етилового ефіра L-феніл аланіна (R926519). 1Н ЯМР (CDCl3): 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= 7,8 Гц), 4,19 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,20 (t, 2H, J= 6,9 Гц). 1,38 (t, 3H, J= 4,5 Гц), 1,24 (t, 3H, J= 6 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 34,80 хвилин; чистота: 88%; МС (маса/заряд): 378 (М+).
7.1.58	N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-валіна (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-фенілаланіну, N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-валіна (R926520) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіру L-валіна. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,80 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 8,68 (s, 1H), 4,77 (dd, 1H, J= 4,8 Гц), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 4,24 (q, 2H, J= 6,6 Гц), 2,38 (m, 1H), 1,39 (t, 3H, J= 6,9 Гц), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Гц), 1,03 (d, 3H, J= 3 Гц), 1,00 (d, 3H, J= 2,7 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 36,54 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 330 (МН+). Також синтезують N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-валіну (R926521). 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,82 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,69 (dd, 1H, J= 4,8 та 4,5 Гц), 4,33 (q,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		2H, J= 7,5 Гц), 4,23 (q, 2H, J= 7,5 Гц), 2,28 (sept, 1H). 1.34 (t, 3H, J= 6,9 Гц), 1,28 (t, 3H, J= 7 Гц), 1,00 (d, 6H, J= 7,2 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 33,53 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 330 (М+).
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-фенілаланіну, N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-лейцину отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіру L-лейцину. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, 7,8 Гц), 4,84 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,75 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, J= 6,9 Гц), 0,97 (d, 3H, J= 4,2 Гц), 0,95 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 36,09 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 330 (МН+).
7.1.60	N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефір L-аланіну (R926523) та N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-аланіну (R926524)	Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіра L-фенілаланіна, N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етиловий ефіра L-аланіну (R926523) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідина та етилового ефіру L-валіна. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,80 (bd, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,79 (q, 1H, J= 7,2 Гц), 4,35 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 4,4 (m, 2H), 1,53 (d, 3H, J= 7,2 Гц), 1,38 (t, 3H, J= 7,2 Гц), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС : тривалість утримання: 31,89 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 303 (МН+). Також синтезували N-(4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-піримідиніл)-етиловий ефір L-аланіну (R926524). 1Н ЯМР (CDCl3): 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 (М+)
7.1.61	2-хлор-N4-(4-n-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	До розчину 2,4-дихлор -5-фторпіримідину (0,5 г, 3,0 ммоль) та 4-n-бутоксіаніліну (0,49 г, 3 ммоль) в ацетоні /Н2О (1:9 мл) при кімнатній температурі додають концентровану соляну кислоту HCl (0,1 мл). Суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджують до кімнатної температури та переводять у лужний розчин додаванням 2N-розчину NaOH (2 мл). Водний шар виводять за допомогою EtOAc (2 x 50 мл) та з'єднані органічні екстракти висушують (Na2SO4), фільтрують та концентрують у вакуумі. Необроблений чорний твердий залишок очищають за допомогою хроматографії (4:1 гексан/EtOAc) з метою отримання 2-хлор-N4-(4-n-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,71 г, 80%) у формі масла коричневого кольору: 1Н ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 8,01 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,83 (bs, 1H), 3,99-3,95 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 1,82-1,57 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,2 Гц, 3H).
7.1.62	2-хлор-N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-5-фтор-4-піридинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(4-n-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-5-фтор-4-піридинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 4-н-гексілоксіаніліном. Сирий продукт очищають за допомогою хроматографії (4:1 CHCl3/EtOAc) з метою отримання (14) (0,74 г, 76%) у формі масла красно-коричневого кольору, яке з часом твердне: 1Н ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,84 (bs, 1H), 3,96 (t, J = 6,5 Гц, 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-дихлорпіримідину (2,00 г, 13,4 ммоль), 3-бензилоксоаніліну (2,07 г, 13,4 ммоль) та триетиламіну (2,72 г, 26,8 ммоль) у 1-бутанолі (20 мл) перемішують при 50 °С протягом 17 годин. Реакційну суміш концентрують з метою видалення большої частини 1-бутанолу, після чого сирой продукт преадсорбують на силікагелі використовуючи хлороформ та очищають за допомогою флеш-хроматографії (95:5 хлороформ/ метанол) з метою отримання N4-(3-бензилоксіфеніл)-2-хлор-4-піримідинаміну (1,70 г, 40%) у формі безбарвного масла: 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO (діметилсульфоксид)-d6) δ 10,2 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,48-7,24 (m, 7H), 7,12 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,11 (s, 2H); ESI MC* маса/заряд 312 [C17H14ClN3O + H]+.
7.3.64	N4-[4-(трет-бутоксікарбонілметиленоксі)феніл]-3-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинамін (R926578)	Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіру L-фенілаланіна, N4-[4-(трет-бутоксікарбонілметиленоксі)феніл]-3-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 5-карбоксіетокси-2,4-дихлор пірімідину та трет-бутил 4-амінофеноксіацетату. РХ/МС : МС (маса/заряд): 407 (МН+).
7.3.65	N4-(4-етоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-трифторметил-4-піримідинамін (R926059)	Аналогічно приготуванню N-(2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідиніл)-етилового ефіру L-фенілаланіна, N4-(4-етоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-2-трифторметил-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 4-хлор-5-етоксікарбоніл-2-трифторметилпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 10,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H, J= 2,1 та 7,2 Гц), 6,91 (dd, 2H, J= 1,8 та 6,6 Гц), 4,44 (q, 2H, J= 7,5 Гц), 4,06 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,44 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 38,49 хвилин; 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-фенілаланіна, N2-(2-етоксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-4-трифторметил-2-піримідинамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-метоксікарбоніл-4-

* ESI MS – мас-спектрометрія з іонізацією в електроспреї (*перекл.*)

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		трифторметилпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,98 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,91 (dd, 2H, J= 2,1 та 6,9 Гц), 4,05 (q, 2H, 6,9 Гц), 1.42 (t, 3H, J= 6,8 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -19105; РХ/МС : тривалість утримання: 33,87 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 342 (MH+).
7.1.67	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинамін (R926853)	Реакційну суміш, що містить 2,4-дихлор-5-фтор-піримідин (1,2 еквіваленти) та 3-(тетразол-5-іл)анілін (1 еквівалент) у розчині метанолу у воді (1:1 за об'ємом), підігрівають при 60 oC 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-дихлор-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 oC 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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,90 (dd, 1H, J= 0,9 та 9 Гц), 7,75 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,61 (t, 1H, J= 7,8 Гц); РХ/МС: чистота: 90%; МС (маса/заряд): 292 (MH+).
7.1.68	2-хлор-N4-(2,5-діметокси-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-діметокси-4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину з 2,5-діметокси-4-хлораніліном. РХ/МС : чистота: 97%; МС (маса/заряд): 316 (M-2H) and 320 (M+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-дихлор -5-фторпіримідину з 3-метоксікарбоніл-5-трифторметиланіліном. 1Н ЯМР (CD3OD): δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,99 (s, 1H), 3,96 (s, 3H); 19F ЯМР (CD3OD): -18332, -18374; та -44259; РХ/МС : чистота: 91%; МС (маса/заряд): 350 (MH+).
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-дихлор-5-фторпіримідину з 3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)аніліном. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 8,11 (m, 2H), 7,98 (bd, 1H, J= 6,9 Гц), 7,88 (bd, 1H, J= 8,4 Гц), 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-дихлор -5-фторпіримідину з 3-(2-етоксікарбонілметилен-1,3,4-оксадіазол-5-іл)аніліном. 1Н ЯМР (CD3OD): δ 8,42 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 8,19 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,99 (dt, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 7,82 (dt, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 7,58 (t, 1H, J= 9 Гц), 4,24 (q, 2H, J= 3,9 Гц), 4,17 (s, 2H), 1,28 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 85%; МС (маса/заряд): 379 (MH+).
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-дихлор -5-фторпіримідину з 4-трифторметоксіаніліном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,11 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,68 (dd, 2H, J= 2,4 та 7,6 Гц), 7,26 (dd, 2H, J= 3 and 8,7 Гц), 7,0 (bs, 1H); 19F ЯМР (CD3OD): □ --16517 and --44523; РХ/МС : чистота: 94%; МС (маса/заряд): 308 (MH+).
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-дихлор -5-фторпіримідину з 4-трифторметиланіліном. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8.15 (d, 2.1 Гц), 7.80 (d, 2H, J= 7.1 Гц), 7.66 (d, 2H, J= 9 Гц), 7.10 (bs, 1H); 19F ЯМР (CDCl3): -17682 and -44362; РХ/МС : чистота: 91% and 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-дихлор -5-фторпіримідину з 4-хлор-3-трифторметиланіліном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,15 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,96 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,91 (dd, 1H, J= 2,7 Гц та 8,7 Гц), 7,53 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,06 (bs, 1H); 19F ЯМР (CDCl3): -17892 and -44402; РХ/МС: чистота: 93%; МС (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-дихлор -5-фторпіримідину з 3-амін-6-метоксіпіридином. 1Н ЯМР (CD3OD): δ 8,39 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 8,10 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,95 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 8,30 (d, 1H, J= 9 Гц), 3,91 (s, 3H); 19F ЯМР (CD3OD): -44737; РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 255 (M+).
7.1.76	2-хлор-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідинамін (R926882)	піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину з 3,4-дифтораніліном. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,10 (d, 1Н, J= 2,1 Гц), 7,72 (m, 1Н), 7,22 (m, 2Н), 6,95 (bs, 1Н); РХ/МС : чистота: 93%; МС (маса/заряд): 260 (М+).
7.1.77	2-хлор-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926884)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор -5-фторпіримідину з 3,4-дихлораніліном. РХ/МС : чистота: 95%; МС (маса/заряд): 294 (М+2Н).
7.1.78	2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинамін (R926888)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-уі)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 2-амін-6-метилпіридином. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8.23 (s, 1Н), 8.19 (s, 1Н), 8.12 (d, 1Н, J= 3 Гц), 7.55 (bs, 1Н), 7.69 (t, 1Н, J= 7.4 Гц), 9.35 (d, 1Н, J= 7.5 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -44073; РХ/МС : чистота: 96%; МС (маса/заряд): 239 (М+).
7.1.79	2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпірідин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинамін (R926889)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпірідин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 3-амін-2,6-діметоксіпірідином. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 8,57 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 8,02 (d, 1Н, J= 2,7 Гц), 6. 40 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 4,03 (s, 3Н), 3,98 (s, 3Н); 19F ЯМР (CDCl3): -44640; РХ/МС: чистота: 90%; МС (маса/заряд): 285 (М+).
7.1.80	2-хлор-N4-(6-хлорпірідин -3-іл)-5-фтор-4-піримідинамін (R920400)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(6-хлорпірідин -3-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 3-амін-6-хлорпіридином. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,53 (d, 1Н, J= 3 Гц), 8,25 (dd, 1Н, J= 3 та 9 Гц), 8,15 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,39 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,00 (bs, 1Н); РХ/МС: чистота: 98%; МС (маса/заряд): 259 (М+).
7.1.81	2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинамін (R920401)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 2-амін-4-метилпіридином. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,22 (s, 1Н), 8,16 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 8,13 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 6,91 (d, 1Н, J= 5,4 Гц), 2,42 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 87%; МС (маса/заряд): 239 (МН+).
7.1.82	2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинамін (R920402)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 3-трифторметоксіаніліном. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,12 (d, 1Н, J= 3 Гц), 7,68 (bs, 1Н), 7,53 (dd, 1Н, J= 1,2 та 8,4 Гц), 7,41 9t, 1Н, J= 8,1 Гц), 7,04 (bdt, 2Н); 19F ЯМР (CDCl3): -16430 та -44463; РХ/МС: чистота: 89%; МС (маса/заряд): 308 (МН+).
7.1.83	2-хлор-N4-(3,4-дифторметилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (R920403)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,4-дифторметилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 3,4-дифторметилендіоксіаніліном. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,09 (d, 1Н, J= 3 Гц), 7,70 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,10 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,06 (t, 1Н, J= 8,1 Гц), 6,97 (bs, 1Н); 19F ЯМР (CDCl3): -14175 та -44562; РХ/МС: чистота: 95%; МС (маса/заряд): 304 (МН+).
7.1.84	2-хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-піримідинамін (R920409)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 6-амінхіноліном. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,02 (dd, 1Н, J= 2,7 Гц), 8,00 (dd, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,73 (d, 1Н, J= 9 Гц), 7,68 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,28 (t, 1Н, J= 10,5 Гц), 6,42 (d, 1Н, J= 9,3 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -44344; РХ/МС: чистота: 91%; МС (маса/заряд): 292 (М+).
7.1.85	2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 3-хлор-4-трифторметоксіаніліном. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,15 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,86 (d, 1Н, J= 2,1 Гц), 7,61 (dd, 1Н, J= 2,1 та 8,7 Гц), 7,35 (dd, 1Н, J= 1,2 та 8,7 Гц), 6,98 (bs, 1Н); РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 342 (М+2Н).
7.1.86	2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінпіримідин отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 4-хлор-3-метоксіаніліном. РХ/МС: чистота: 88%; МС (маса/заряд): 288 (МН+).
7.1.87	2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)пиридин-5-іл]-4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)пиридин-5-іл]-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 5-амін-2-(2-гідроксіетилоксі)пиридином. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,28 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 8,08 (m, 1Н), 7,99 (m, 1Н), 7,00 (bs, 1Н), 6,87 (bd, 1Н), 4,47 (m, 2Н), 3,97 (m, 2Н).
7.1.88	2-хлор-N4-[2-(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-	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-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	5-фтор-4-піримідинамін (R926910)	тетрагідроізохінолін-7-іл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 7-амін-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,08 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,95 (d, 1H, J= 6,0 Гц), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J= 5,7 Гц), 2,99 (t, 2H, J= 5,7 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -42555, -44573; РХ/МС: чистота: 98%; МС (маса/заряд): 410(МН+).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 7-амін-2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну.1Н ЯМР (CDCl3): □ 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= 5,7 Гц), 2,80 (t, 2H, J= 5,7 Гц), 1,48 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 89%; МС (маса/заряд): 379(М+).
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 кислоті та дихлорметані перемішують при кімнатній температурі на протязі 30 хвилин. Після видалення розчинника отримують маслянистий осад, який суспендують у воді, роблять основним з допомогою NaHCO3 та виводять 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. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,04 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,37 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 7,27 (d, 1H, J= 1,5 Гц), 7,11 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,92 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,15 (t, 2H, J= 6,0 Гц), 2,79 (t, 2H, J= 6,0 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -44648; РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 279(МН+).
7.1.91	2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін (R926920)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-метил-3-трифторметиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,10 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 6,96 (bs, 1H), 2,48 (d, 3H, J= 1,2 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -17641, -44541; РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 306(МН+).
7.1.92	2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-піримідинамін (R926921)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-фтор-3-метиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,39

		(dd, 1H, J= 2,7 та 6,3 Гц), 7,03 (t, 1H, J= 9,0 Гц), 6,84 (bs, 1H), 2,30 (d, 1H, J= 1,8 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -34285, -44676; РХ/МС: чистота: 95%; МС (маса/заряд): 257(МН+).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміна, N4-[3-[(N-т-бутоксікарбоніл)амінметил]-4-метилфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-[(N-т-бутоксікарбоніл)амінметил]-4-метиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,05 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,80 (bs, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 311 (М – (t-бутил) +).
7.3.94	2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]метил]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]метил]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та етил 1-(3-амінбензил)піперідин-4-карбоксілату. РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 394(МН+).
7.1.95	2-хлор-N4-[3-[4-(етоксікарбоніл)піперідино-карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2,4-дихлор-5-фторпіримідин та 3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]карбоніл]анілін реагують з метою утворення 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]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-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-N2-[2-(гідроксіметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-4-піримідинаміну відновлюють за допомогою діізобутилалюмінійгідриду (Dibal-H) з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідинаміну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,05 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,59 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,14 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,93 (bs, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,08-1,74 (m, 5H) ; 19F ЯМР (282 МГц, 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-оксонафталін-7-іл)-4-піримідинамін.	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксонафталін-7-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 7-амін-1-тетралону. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,08 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 8,15 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,82 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,36 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 2,91 (t, 2H, J= 6,0 Гц), 2,59 (t, 2H, J= 6,0 Гц), 2,07-1,98 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (маса/заряд): 294(МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.1.98	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(трифторметилтіо)феніл]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(трифторметилтіо)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-(трифторметилтіо)аніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 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(MH+)
7.1.99	2-хлор-5-фтор-N4-[(3-дігідроксіборил)феніл)]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[(3-дігідроксіборил)феніл)]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-амініндолу. РХ/МС: чистота: 92%; МС (маса/заряд): 263(MH+).
7.1.101	2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гідроксі-4-метилфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метиланіліну. РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 255(MH+).
7.1.102	2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, провели реакцію 2,4-дихлор-5-фторпіримідин з 6-амін-2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індолом з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-4-піримідинаміну, який використовувався без подальшого очищення. РХ/МС: чистота: 65%; МС (маса/заряд): 322(MH+).
7.1.103	N4-[3-(4-(2-хлор-5-фторпіримідин)-N-амінметилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940298)	Реактор з магнітною мішалкою та гумовою мембраною (з метою запобігання втрати 2,4-дихлор-5-фторпіримідину)та отвором для подання N2 заповнюють 3-амінбензиламіном (0,22 г, 1,79 ммоль), MeOH (1 мл), H2O (3 мл) і 2,4-дихлор-5-фторпіримідином (0,3 г, 1,79 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 80оС на протязі 30 хвилин, охолоджують до кімнатної температури та розчиняють водою (30 мл). Після насичення хлоридом натрію суміш виводять за допомогою етилацетату (3 х 20 мл), висушують над безводним сульфатом натрію, та видаляють розчинник. Отриманий в результаті залишок фільтрують через силікагелеву прокладку (200-400 меш – 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-метиламінметилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (R940298). 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,09 (1H, s), 8,88 (1H, t, J= 5,85 Гц), 8,40 (1H, d, J= 3,6 Гц), 8,23 (1H, d, J= 3,3 Гц), 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J= 8,1 Гц), 7,44 (1H, t, J= 7,8 Гц), 7,19 (1H, d, J= 8,1 Гц), 4,69 (2H, d, J= 5,7 Гц; чистота 92 %.
7.1.104	2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинамін (R940302)	Реактор з магнітною мішалкою та гумовою мембраною (з метою запобігання втрати 2,4-дихлор-5-фторпіримідину) та отвором для подання N2 заповнюють 3-метилоксікарбоніл-4-метоксіаніліном (0,88 г, 4,86 ммоль), MeOH (3 мл), H2O (7 мл) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідином (0,81 г, 4,86 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 60оС на протязі 30 хвилин, розчиняють водою (50 мл), підкислюють розчином 2N HCl (6 мл) та діспергують за допомогою ультразвука. Отриману тверду фракцію фільтрують, промивають водою та висушують з метою утворення 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну (R940302). 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,10 (1H, s), 8,39 (1H, d, J= 3,6 Гц), 8,04 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,98-7,93 (1H, m), 7,30 (1H, d, J= 9 Гц), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, m); чистота 96% ; МС (маса/заряд): 312 (MH+).
7.1.105	2-хлор-5-фтор-N4-(4-фталімід)-4-піримідинамін (R940303)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фталімід)-4-піримідинамін (R940303) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-амінфталіміду. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 11,38 (1H, s), 10,60 (1H, s), 8,57 (1H, d, J= 3,3 Гц), 8,39 (1H, d, J= 1,8 Гц), 8,18 (1H, dd, J= 8,4 Гц, J= 2,1 Гц), 7,93 (1H, d, J= 8,1 Гц); чистота 90% ; МС (маса/заряд): 293 (MH+).
7.1.106	2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінкарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинамін (R940305)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінкарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинамін (R940305) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-метиламінкарбоніл-4-метоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,91 (1H, s), 8,31 (1H, d, J= 3,6 Гц), 8,11 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,78 (1H, dd, J= 9 Гц, J= 2,7 Гц), 7,59 (1H, m), 6,87 (1H, d, J= 9 Гц), 3,90 (3H, s), 2,96 (3H, d, J= 4,5 Гц); чистота 93%.
7.1.107	N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінметилен)-4-метоксифеніл]-4-піримідинамін (R940313)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолінметилен)-4-метоксифеніл]-4-піримідинамін (R940313) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-(N-морфолінметилен)-4-метоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,00 (1H, s), 8,35 (1H, d, J= 3,3 Гц), 7,72 (1H, d, J= 3 Гц), 7,58 (1H, d, J= 9,3 Гц), 7,12 (1H, d, J= 8,4 Гц), 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-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	метиламінметилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940315)	метоксифеніл)-4-піримідинаміну, N4-[3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метиламінметилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940315) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метиламінметилен)-аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,13 (1Н, s), 8,42 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,69 (1Н, m), 7,64 (1Н, s), 7,45 (1Н, t, J= 7,6 Гц), 7,09 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 4,48 (2Н, s), 2,90 (3Н, s), 1,49 (9Н, m); чистота 92%; МС (маса/заряд): 367 (МН+).
7.1.109	N4-(3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінметилен)-4-метоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940320)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, N4-(3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінметилен)-4-метоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R940320) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-ізо-пропіламінметилен)-4-метокси-аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,01 (1Н, s), 8,34 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,52 (2Н, m), 7,08 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 4,33 (3Н, m), 3,90 (3Н, s), 1,50-1,30 (9Н, m), 1,18 (6Н, d, J= 6,9 Гц); чистота 95%.
7.1.110	2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940322)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940322) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-амін-2,2-діметил-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,89 (1Н, s), 10,04 (1Н, s), 8,38 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,35 (2Н, m), 7,04 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 1,50 (6Н, s) ; чистота 91.4%; МС (маса/заряд): 322 (М).
7.1.111	2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-(піридил-1-оксид)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940328)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-(піридил-1-оксид)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940328) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 1-окису 2-(6-амін-3-дігідро-2,2-діметил-бензо[1,4]оксазін-4-іл)піридину. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,82 (1Н, s), 8,39 (1Н, dd, J= 6,3 Гц, J= 1,2 Гц), 8,30 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,63 (1Н, dd, J= 8,4 Гц, J= 2,4 Гц), 7,47 (1Н, td, J= 7,5 Гц, J= 1,8 Гц), 7,34 (1Н, m), 7,21 (1Н, dd, J= 8,7 Гц, J= 2,4 Гц), 7,07 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 6,91 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 3,64 (2Н, s), 1,41 (6Н, s); чистота 95.8% ; МС (маса/заряд): 402 (МН+).
7.1.112	2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940336)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазін-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940336) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-амін-3-дігідро-2,2-діметил-4-(2-піридил)-бензо[1,4]оксазіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,95 (1Н, s), 8,38 (1Н, dd, J= 4,8 Гц, J= 1,8 Гц), 8,33 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,84 (1Н, d, J= 2,1 Гц), 7,79 (1Н, ddd, J= 15,6 Гц, J= 7,2 Гц, J= 2,1 Гц), 7,57 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,19 (1Н, dd, J= 8,4 Гц, J= 2,4 Гц), 7,01-6,95 (2Н, m), 3,96 (2Н, s), 1,32 (6Н, s) ; чистота 99,3% ; МС (маса/заряд): 386 (МН+).
7.1.113	2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940342)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-он)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940342) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-амін-2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазін-3-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 12,24 (1Н, s), 10,23 (1Н, s), 8,45 (1Н, dd, J= 3,3 Гц, J= 0,9 Гц), 7,66 (1Н, dd, J= 4,2 Гц, J= 2,4 Гц), 7,55 (1Н, dt, J= 9 Гц, J= 2,5 Гц), 7,43 (1Н, d, J= 9 Гц+); 19F ЯМР (DMSO-d6): □ -21582, -43415 ; чистота 96,2%; МС (маса/заряд): 331 (МН+).
7.1.114	2-хлор-N4-[(2,2-діметил-4Н-5-пиридо[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-пиридо[1,4]оксазін-3-он)-7-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R940344) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 7-амін-2,2-діметил-4Н-5-пиридо[1,4]оксазін-3-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 11,32 (1Н, s), 10,20 (1Н, s), 8,45 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 8,33 (1Н, d, J= 2,1 Гц), 7,84 (1Н, d, J= 2,1 Гц), 1,54 (6Н, s) ; чистота 90,8% ; МС (маса/заряд): 324 (МН+).
7.1.115	N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R945028)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (250 мг, 1,50 ммоль) та 4-амінокарбонілметиленоксіаніліну (540 мг, 3,25 ммоль). РХ/МС: тривалість утримання: 18,34 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 298,47 (МН+).
7.1.116	2-хлор-5-фтор-N4-[2Н-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4Н)-он-6-іл]-4-піримідинамін (R945298)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[2Н-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4Н)-он-6-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-2Н-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазін-3(4Н)-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 4,63 (s, 2Н), 7,34 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,44 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 8,33 (d, J= 3,3 Гц, 1Н), 10,14 (s, 1Н, NH), 11,19 (s, 1Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -152,35; РХ/МС: тривалість утримання: 26,74 хвилин; чистота: 85,90%; МС (маса/заряд): 296,13 (МН+).
7.1.117	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		бензоксазіну. 1H DMSO 8,2 (d, 1H),6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) чистота 95 % МС (маса/заряд): 281(MH+).
7.1.118	N4-(1,4-бензоксазін-7-іл)]-N2-хлор-5-фторпіримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-7-іл)]-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-1,4-бензоксазіну. 1H DMSO 8,2 (d, 1H),6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазін-3-он. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,73 (s, 2H) чистота 96 % МС (маса/заряд): 295 (MH+).
7.1.120	N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(1,4-бензоксазін-3-он-7-іл)-N2-хлор-5-фторпіримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 7-аміно-1,4-бензоксазін-3-он. 1H DMSO 8,2 (d, 1H),6,8 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,6 (m,1H), 4,68 (s, 2H) 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-6-іл)-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазіну. 1H DMSO 8,2 (d, 1H),6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазін-7-іл)-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазіна. 1H DMSO 8,2 (d, 1H),6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,05 (m, 2H), 3,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) 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-етилендіоксифеніл)-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-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 6-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазін-3-он. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,73 (s, 2H) 2.8 (s, 3H) 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-етилендіоксифеніл)-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-дихлор-5-фторпіримідину та сполуки 7-аміно-4-N-метил-1,4-бензоксазін-3-он. 1H DMSO 8,2 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,60 (m,1H), 4,68 (s, 2H) 2,8 (s, 3H) чистота 93 % МС (маса/заряд): 309 (MH+).
7.1.125	N2-хлор-N4-(3-етилкарбокси-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фторпіримідиндіамін (R909258)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-(3-етилкарбокси-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фторпіримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та етил-6-аміно-3-карбокси-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазіна. 1H (DMSO-d6) 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 Гц), 1.28 (t, 2H, J=6.5 Гц), чистота 90 % МС (маса/заряд): 390 (MH+).
7.1.126	N2-хлор-N4-(3,3-діметил-1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-(3,3-діметил-1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-3,3-діметил-1,4-бензоксазіну. 1H DMSO 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-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинамін (R935241)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,04 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 3,5 Гц), 8,12 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 1,2 та 4,1 Гц), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).
7.1.128	2-хлор-5-фтор-N-[4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазін-8-іл]-4-піримідинамін (R935257)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-[4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазін-8-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 8-аміно-4H-імідазо[2,1-c][1,4]-бензоксазіну. 1H ЯМР (DMSO-d6): 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 2,3 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 7,37 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,8 Гц), 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,14 (d, 1H, J = 1,2 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-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідинамін (R935260)	піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-амінoіндазолу. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 13,03 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 3,5 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,34 (dd, 1H, J = 1,7 та 8,8 Гц). РХ/МС : тривалість утримання: 18,52 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 263 (МН+).
7.1.130	2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинамін (R935265)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, проводять реакцію 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з 5-амінoіндазолом. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 9,99 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 3,5 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 1,1 Гц), 7,53 (dd, 2H, J = 1,7 та 8,8 Гц). РХ/МС : тривалість утримання: 18,03 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 264 (МН+).
7.1.131	2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пірол-1-іл)-4-піримідинамін (R935275)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пірол-1-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 1-амінопіролу. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 11.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 3.5 Гц), 6.83 (t, 2H, J = 2.3 Гц), 6.07 (t, 2H, J = 2.3 Гц). РХ/МС : тривалість утримання: 18.95 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 213 (МН+).
7.1.132	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-4-піримідинамін (R926853)	Реакційну суміш з 2,4-дихлор-5-фтор-піримідином (1,2 еквівалента) та 3-(тетразол-5-іл)аніліном (1 еквівалент) у розчині метанолу:воді (1:1 за об'ємом) підігрівають при 60 оС 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 можно реалізувати обробляючи 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (1 еквівалент) за допомогою 3-(тетразол-5-іл)аніліну (3 еквівалента) у розчині метанолу:воді (1:1 за об'ємом) при 60 оС 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-піримідинамін. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,25 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,90 (dd, 1H, J= 0,9 та 9 Гц), 7,75 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,61 (t, 1H, J= 7,8 Гц); РХ/МС : чистота: 90%; МС (маса/заряд): 292 (МН+).
7.1.133	2-хлор-N4-(4-гідроксі-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950297)	Розчин 3,4-дігідро-4-гідроксі-6-аміно-2Н-1-бензопірану та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(4-гідроксі-3,4-дігідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС : чистота: 99,3%; МС (маса/заряд): 296,1 (МН+).
7.1.134	2-хлор-N4-(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950375)	Розчин 3-(р-амінфеніл)-пропіонової кислоти та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну у формі твердої фракції що має світло-коричневий колір. РХ/МС : чистота: 93,3%; МС (маса/заряд): 311,98 (М).
7.1.135	2-хлор-N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950298)	Розчин 3-карбоксі-4-гідроксіаніліну та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-карбоксі-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-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950390)	Розчин 4-трифторметил-3-метоксікарбоніланіліну та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(4-трифторметил-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну 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-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну 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-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін (R950370)	Розчин 3-фенілкарбоніланіліну та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну 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-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну у формі твердої фракції, що має світло-коричневий колір. 1Н ЯМР (DMSO): □ 10,34 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,66-8,29 (m, 4H).
7.1.140	2-хлор-N4-(3-гідроксіметилен-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридин	Розчин 3-гідроксіметилен-4-метоксіаніліну та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(R950384)	утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-гідроксиметилея-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-амін-4-етоксіаніліну та 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину у МеОН перемішують протягом 2 годин при 70оС. Суміш розчиняють водою, а утворений осад фільтрують з метою отримання 2-хлор-N4-(3-амін-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-гідроксіетиленоксі)пиридин	Метаноловий розчин (50 мл) 2-(2-гідроксіетиленоксі)-5-нітропіридину (0,5 г) гідрогенізують протягом 2 годин в присутності Pd/C (10%; 0,05 г), використовуючи заповнений воднем балон. Після фільтрації через прокладку з целіту і промивання метанолом розчин концентрують з метою отримання 5-аміно-2-(2-гідроксіетилокси)піридину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,58 (d, 1Н, J= 3 Гц), 7,05 (dd, 1Н, J= 2,7 та 8,1 Гц), 6,64 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 4,36 (m, 2Н), 3,89 (m, 2Н).
7.2.2	4-хлор-3-метоксіанілін	Аналогічно приготуванню 5-аміно-2-(2-гідроксіетиленоксі)пиридину, в результаті гідрогенізації 4-хлор-3-метоксінітробензола отримуємо 4-хлор-3-метоксіанілін. РХ/МС: чистота: 98%; MS: 199 (M+ ацетонітрил).
7.2.3	2-[5-амін-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2Н)-іл]ацетамід	Аналогічно приготуванню 5-аміно-2-(2-гідроксіетиленоксі)пиридину, в результаті гідрогенізації 2-[1,3-бензоксазол-2-оксо-5-нітро-3(2Н)-іл)ацетаміду отримуємо 2-[5-аміно-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2Н)-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 наступною методикою: 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-(t-бутоксікарбоніл)-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін	Суміш 7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (0,55 г, 3,1 ммоль), ді-t-бутилдікарбонату (0,70 г, 3,2 ммоль) та триетиламіну (1,0 мл, 7,7 ммоль) у дихлорметані (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну суміш розчиняють водою (50 мл) та перемішують протягом 1 години. Органічну фазу відокремлюють і промивають розсолом. Концентрат органічної фази являє собою 2-(t-бутоксікарбоніл)-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,03-7,95 (m, 2Н), 7,28 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 4,66 (s, 2Н), 3,68 (t, 2Н, J= 6,0 Гц), 2,92 (t, 2Н, J= 6,0 Гц), 1,49 (s, 9Н).
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 виливають на льод. В результаті фільтрації отримують 2,3-дігідро-6-нітро-4-бензилпіранон у формі твердої фази білого кольору. 1Н ЯМР (DMSO): □ 8,47 (d, J = 3,0 Гц, 1Н), 8,35 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1Н), 7,29 (d, J = 9,0 Гц, 1Н), 4,70 (t, J = 7,2 Гц, 1Н), 2,90 (t, J = 7,2 Гц, 1Н).
7.2.7	3,4-дігідро-4-гідроксі-6-аміно-2Н-1-бензопіран	Суміш 2,3-дігідро-6-нітро-4-бензопіранону та Pd/C (10%) у МеОН гідрогенізують при 22оС протягом 3 годин (2,7 атм). Суміш фільтрують та концентрують до сухого стану з отриманням 3,4-дігідро-4-гідроксі-6-аміно-2Н-1-бензопірану у формі масла коричневого кольору. 1Н ЯМР (DMSO): □ 6,40-6,56 (m, 3Н), 5,05 (bs, 1Н), 4,45 (bs, 1Н), 3,94-4,09 (m, 2Н), 1,76-1,98 (m, 2Н).
7.2.8	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R950287)	Розчин 2-хлор-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідинаміну у EtOH обробляють за допомогою 25%-ного водного розчину NH3. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при 100оС та очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з метою отримання N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну у формі твердої фази білого кольору. РХ/МС: чистота: 92,3%; МС (маса/заряд): 317,28 (МН+, 100).
7.2.9	3-(N-морфолінокарбоніл)анілін	У розчин 3-нітробензоїлхлориду (0,50 г, 2,7 ммоль) та піридину (0,27 мл, 3,2 ммоль) у безводному розчині дихлорметана (15 мл) при 0°С додають морфолін (0,28 мл, 3,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 20 годин. Після видалення розчинників у вакуумі, залишок супендують у етилацетаті та промивають у розчині 1N HCl. Органічний шар промивають насиченим розчином NaHCO3 та розсолом. В результаті видалення розчинників у вакуумі отримуємо 1-(N-морфолінкарбоніл)-3-нітробензол, який можна використовувати без подальшого очищення. Суміш 1-(N-морфолінкарбоніл)-3-нітробензолу (0,64 г) та 10%-ного Pd на активованому вугіллі (60 мг) розмішують в атмосфері дегазованого метанолу (65 мл) у балоні з H2 протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують через додатковий фільтровальний матеріал Целіт (Celite®), після чого концентрують при зниженому тиску з отриманням 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,19-7,14 (m, 1Н), 6,75-6,69 (m, 3Н), 3,58-3,71 (m, 10Н).
7.2.10	3-(N-пропілкарбоніл)анілін	Аналогічно приготуванню 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліну, 3-(N-пропілкарбоніл)анілін отримують в результаті гідрування 1-[(N-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		пропіламіно)карбоніл]-3-нітробензолу, який отримують в результаті реакції 3-нітробензоїлхлориду та n-пропіламіну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,18 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,13 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,78 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4 та 7,5 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 Гц).
7.2.11	3-[4-(етоксікарбоніл)піперидинокарбоніл]анілін	Аналогічно приготуванню 3-(N-морфолінкарбоніл)аніліну, 3-[4-(етоксікарбоніл)піперидинокарбоніл]анілін отримують в результаті гідрування 1-[4-(етоксікарбоніл)піперидинокарбоніл]-3-нітробензолу, який отримують в результаті реакції 3-нітробензоїлхлориду та етилізонікотату.
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 (CDCl3): □ 7,18 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,13 (t, 1H, J= 1,8 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 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 (CDCl3): □ 7,32 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,05 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,82 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 2,85 (t, 2H, J= 6,6 Гц), 2,61 (t, 2H, J= 6,6 Гц), 2,14-2,04 (m, 2H).
7.2.14	7-аміно-2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін	Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 7-аміно-2-(т-бутоксікарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін отримують в результаті гідрування 2-(т-бутоксікарбоніл)-7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 6,92 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,52 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,44 (bs, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, J= 5,1 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 (DMSO-d6): □ 9,35 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,45 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,30 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 5,05 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J= 6,6 Гц), 2,78 (t, 2H, J= 6,6 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 (CDCl3): □ 7,03 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 6,71 (bs, 1H), 6,39 (dd, 1H, J= 1,2 та 6,9 Гц), 6,29 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,6 Гц), 6,25-6,22 (m, 1H), 2,86 (d, 3H, J= 4,2 Гц), 2,86 (d, 3H, J= 4,2 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 (CDCl3): □ 6,99 (t, 2H, J= 8,7 Гц), 6,32 (dt, 1H, J= 1,2 та 7,2 Гц), 6,24-6,18 (m, 2H), 4,23 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,58 (s, 6H), 1,24 (t, 3H, J= 6,9 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 (CD3OD): □ 6,86 (d, 1H, J= 7,5 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-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол	6-Аміно-2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол готують згідно з методикою, наведеною 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.; Біоорганічний & Medicinal Chemistry (1995), 3(6), 611-621
7.2.20	Приготування 3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну та 3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну	Бензил N-(3,5-дігідроксіфеніл)карбамат До суміші 5-амінобензол-1,3-діолу (0,60 г, 3,7 ммоль) та гідрогенкарбонату натрію (1,4 г, 16 ммоль) у ТГФ/воді (15 мл, 1:1 за об'ємом) краплями додають бензилхлорформат (1,6 мл, 11 ммоль). Після витримання протягом 3 годин при кімнатній температурі, ТГФ видаляють у вакуумі, а залишений водний шар видаляють за допомогою етилацетату. Очищення за допомогою колонної хроматографії над силікагелем дозволяє отримати бензил N-(3,5-дігідроксіфеніл)карбамат. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,42-7,25 (m, 5H), 6,46 (d, 2H, J= 2,4 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(метоксікарбоніл метиленоксі)феніл]карбамат Аналогічно приготуванню етил 4-нітрофеноксіацетату, суміш бензил N-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамата 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 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 Гц), 5,93 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 5,10 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), та бензил N-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]карбамату 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,38-7,32 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (d, 2H, J= 1,8 Гц), 6,19 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 5.16 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,78 (s, 6H),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		отримують в результаті реакції бензил N-(3,5-дігідроксифеніл)карбамату та метилбромацетату і відокремлюють за допомогою колонної хроматографії над силікалегем. 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 (CD3OD): □ 5,87-5,80 (m, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). 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 (CD3OD): □ 5,92 (d, 2H, J= 2,4 Гц), 5,83 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 4,58 (s, 4H), 3,78 (s, 6H).
7.2.21	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R950287)	Розчин 2-хлор-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідинаміну в EtOH обробляють 25%-ним водним розчином NH3. Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі 100oC та очищають за допомогою флеш-хроматографії над силікалегем з утворенням N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-карбоксі-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазін	Готується згідно з J. of Heterocyclic Chemistry, 26, 205, (1989)
7.2.23	Етил 6-аміно-3-карбоксі-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазін	Етил 6-нітро-3-карбоксі-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазін відновлюють при струшуванні протягом 1 години у MeOH під тиском H2, що дорівнює 2,7 атм, при 20 вагових процентах 10%-ного Pd/C (Degussa), після чого розчин фільтрують, а розчинник випаровують. Сполуку очищають безпосередньо за допомогою колонної хроматографії (EtOAc/гексан) з утворенням етил-6-аміно-3-карбоксі-4H-імідазо[5,1-c]-1,4-бензоксазіну 1H (DMSO-d6) 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 Гц), 1,27 (t, 2H, J=6,2 Гц) чистота 92 %; МС (маса/заряд): 232 (MH+).
7.2.24	6-аміно-3,3-діметил-1,4-бензоксазін	Суміш 15 г 2-аміно-4-нітрофенолу та 40 г Boc2O фільтрують та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом ночі у 300 мл CHCl3, після чого фільтрат випаровують майже досуха. Залишок дроблять у порошок сумісно з гексаном, збирають за допомогою вакуумного фільтру та сушать з утворенням 2-N-Boc-аміно-4-нітрофенолу. Далі, 2-N-Boc-аміно-4-нітрофенол нагрівають у колбі із зворотним холодильником у ацетоні з 15,6 мл 1-хлор-2-метилпропену і 25 г 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, органічну складову промивають 10%-ним розчином NaOH та соляним розчином, після чого сушать над MrSO4. Органічну складову фільтрують з метою видалення сухої субстанції та випаровують з утворенням 18 г 1-(2-N-Boc-аміно-4-нітрофеноксі)-2-метил-2-пропену. 7,8 г 1-(2-N-Boc-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 30 мл 4N HCl, після чого переливають у новий сосуд, для того щоб відокремити нерозчинені тверді частинки, та охолоджують до 0° C. Розчин 1,83 г NaNO2 в 5 мл води додають краплями до утвореного у цьому сосуді розчину та нейтралізують за допомогою твердого бікарбонату натрію. Далі, до цього розчину повільно додають краплями розчин 1,64 г NaN3 у 17 мл води, і перемішують продукт реакції протягом 30 хвилин. Осад збирають за допомогою вакуумного фільтру, старанно промивають водою та висушують з утворенням 5,7 г 1-(2-азидо4-нітрофеноксі)-2-метил-2-пропену. Далі, 7 г 1-(2-азидо-4-нітрофеноксі)-2-метил-2-пропену нагрівають протягом ночі у колбі із зворотним холодильником у 300 мл бензола, після чого охолоджують та випаровують. Сирий продукт рекристалізують з EtOAc/гексану з утворенням двох порцій 3-метил-6-нітро-азирин-[2,1-c]-1,4-бензоксазіну, що складає 5,1 г. Із цієї кількості 1 г розчиняють у 500 мл MeOH/5% THF, після чого додають 200 мг 10%-ного Pd/C (Degussa) та отриману в результаті суміш струшують в атмосфері H2 при тиску 2 атм протягом 8 годин. Отриману в результаті реакції суміш фільтрують через прокладку з целіту, а розчинник випаровують. Залишок розчиняють у найменшій кількості ДХМ/ТГФ/MeOH та загружають у колону розміром 5 x 20 см з 3%-ним розчином MeOH/DCM SiO2. Отриману в результаті сполуку ізократично елюірували при невисокому позитивному тиску. Отримані в результаті фракції єднають та випаровують з утворенням 590 мг 6-аміно-3,3-діметил-1,4-бензоксазіну. 1H (DMSO-d6) 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+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.2.25	Етил 4-амінофеноксіацетат	Етил 4-нітрофеноксіацетат У сухий реактор із зворотним холодильником, отвором для подачі N2 та магнітною мішалкою подають 3-нітрофенол (76,45 г, 550 ммоль), K2CO3 (76,45 г, 550 ммоль) та безводний ацетон (500 мл) в атмосфері N2. При кімнатній температурі добавляють етилбромацетат (55,44 мл, 500 ммоль) протягом 15 хвилин. Далі, реакційну суміш нагрівають протягом 16 годин, після чого охолоджують і виливають у льодову воду (4 кг). Отриманий в результаті водний розчин екстрагують за допомогою CH2Cl2 (3 x 500 мл), висушують над безводним Na2SO4, а розчинник видаляють, щоб отримати 103 г (92%) бажаного етил 4-нітрофеноксіацетату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,20 (d, 2H, J= 8,2 Гц), 6,95 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,07 хвилин; чистота: 100%; MS: 267 (M+ ацетонітрил). Етил 4-амінофеноксіацетат Розчин етил 4-нітрофеноксіацетату (15 г) у EtOH (400 мл) гідрують при тиску 2,7 атм протягом 40 хвилин в присутності 10%-ного Pd/C (1.5 г, 10% за масою). Після фільтрації через целіт розчинник видаляють при зниженому тиску з утворенням етил 4-амінофеноксіацетату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 6,77 (d, 2H, 8,1 Гц), 6,60 (d, 2H, J= 8,0 Гц), 4,50 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 1,24 (t, 3H); РХ/МС: 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-нітрофеноксіацетату, трет-бутил 4-нітрофеноксіацетат отримують в результаті реакції 4-нітрофенолу та трет-бутилбромацетату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,2 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 6,95 (d, 2H, J= 8,2 Гц), 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 (CDCl3): □ 6,74 (d, 2H, J= 9 Гц), 6,62 (d, 2H, J= 9 Гц), 4,42 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); РХ/МС: 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 (CDCl3): □ 7,88 (dt, 1H, J= 1,2 та 8,7 Гц), 7,71 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,27 (dt, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 4,70 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,30 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: 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 (CDCl3): □ 7,05 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 6,30 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,29 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 10,69 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 196 (MH+).
7.2.28	(+)-Етил 2-(4-амінофеноксі)пропіонат	Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, (+) етил 2-(4-амінофеноксі)пропіонат отримують в результаті гідрування етил (+)-2-(4-нітрофеноксі)пропіонату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 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 (9,12 г, 40 ммоль), метиламін гідрохлориду (26,8 г, 400 ммоль) та діізопропілетиламіну (35,5 мл, 200 мл) перемішують у MeOH (100 мл) у сосуді високого тиску при 90 oC протягом 6 годин. Продукти реакції охолоджують до кімнатної температури і розчиняють у воді (1 л). Отриману в результаті тверду фракцію фільтрують, промивають водою та висушують з утворенням необхідної кількості N-метил 3-нітрофеноксіацетаміду (8 г, 95%). 1H ЯМР CDCl3): □ 7,91 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 7,78 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,50 (t, 1H, J= 8,7 Гц), 7,29 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 6,50 (bs, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,95 та 2,93 (2s, 3H); РХ/МС: 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 (6 г, 86%) одержують в результаті гідрування N-метил 3-нітрофеноксіацетамід (8 г, 39 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 6,99 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,37-6,25 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,80 хвилин; чистота: 100%.
7.2.30	2-метоксікарбоніл-5-амінобензофуран (R926610)	2-метоксікарбоніл-5-нітробензофуран (R926609) До суспензії 5-нітро-2-бензофуранкарбонової кислоти (5 г, 24,15 ммоль) у CH2Cl2 (250 мл) при 0 oC додають ДМФ (0,100 мл), потім -(COCl)2 (2M в CH2Cl2, 36,23

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		мл, 72,46 мл) протягом 10 хвилин. Реакцію супроводжують перемішуванням при 0 oC протягом 1 години, після чого продовжують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник, задіяний у реакції, видаляють при знижкному тиску, висушують у високому вакуумі та знову додають з утворенням суспензії у CH2Cl2 (250 мл). Продукти реакції охолоджують до 0 oC, додають піридин (4,8 мл, 48,03 ммоль), потім -MeOH (10 мл, надлишковий), та перемішують протягом ночі. Бажаний 2-метоксікарбоніл-5-нітробензофуран (R926609) одержують в результаті видалення CH2Cl2. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,66 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,36 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,6 Гц), 7,71 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,65 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,94 хвилин 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофуран (R926610) Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофуран отримують в результаті гідрування 2-метоксікарбоніл-5-нітробензофурану (2 г) у MeOH. 1H ЯМР (CDCl3): □7,38 (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 (CD3OD): □ 7,80 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,65 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,38 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 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 (0,50 г, 3,6 ммоль), етилбромдіметилацетату (0,64 г, 3,3 ммоль), K2CO3 (1,3 г, 9,4 ммоль) та іодиду калію (каталітичного) нагрівають в абсолютному спирті (8 мл) при 70°C протягом 18 годин. Отриману в результаті реакції суміш охолоджують, виливають у насичений розчин NaHCO3 та екстрагують за допомогою дихлорметану. Продукт реакції, етил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)пропанат, отримують після очищення за допомогою колонної хроматографії на силікагелі. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,85 (dt, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 7,68 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,40 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,26 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 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 (CD3OD): □ 7,82 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,69 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,40 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 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 (приготованих згідно з методикою, описаною в роботі Guziec, Frank S., Jr.; Torres, Felix F. Journal of Органічний Chemistry (1993), 58(6), 1604-6). 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,94 (dt, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 7,78 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,22 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4 та 8,1 Гц), 6,61 (bs, 1H), 2,89 (d, 3H, J= 5,1 Гц), 1,55 (s, 6H).
7.2.35	4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленоксі]бензол	4-нітро-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензол Суміш 2-цианометоксі-4-нітрофеніла (5,8 г, 32,6 ммоль), азіду натрію (6,3 г, 98,0 ммоль) та хлориду амонію (8,5 г, 163,3 ммоль) додають у формі суспензії у ДМФ (100 мл), що містить оцтову кислоту (1 мл), і нагрівають суміш при 70 °C. Через 17 годин, продукти реакції охолоджують до кімнатної температури та додають 2 N водний розчин соляної кислоти (100 мл). Тверду фракцію, що випадає в результаті реакції, збирають за допомогою фільтрації, промивають водою (2 x 20 мл), а потім -гексаном (30 мл), що в результаті утворює сполуку 4-нітро-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу (6,7 г, 99%) у формі твердої фракції оранжевого кольору: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 8,25 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H); ESI MS m/z 220 [C8H7N5O3 -H]-. 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленоксі]бензол Суміш 4-нітро-[(1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу (6,7 г, 30,4 ммоль) та 5 %-ного (за масою) паладію на вуглеці (700 мл) гідрують у стані суспензії в етанолі/концентрованій соляній кислоті (14:1, 150 мл) у герметичному сосуді при тиску 3,4 атм. Суміш струшують доки 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 CHCl3/CH3OH/NH4OH) приводить до утворення 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленоксі)]бензола у формі твердої фракції коричневого кольору: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 6,76 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,52 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 5,07 (s, 2H); ESI MS m/z 190 [C8H9N5O -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-тетразолил)метиленоксі]бензола (10,00 г, 45,2 ммоль), карбоната цезію (22,09 г, 67,8 ммоль) та метиліодиду MeI (7,70 г, 54,3 ммоль) перемішують у ДМФ (200 мл) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш продуктів реакції концентрують з метою видалення більшої частини

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		ДМФ,а сирий залишок розділяють між хлороформом (100 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу відділяють, промивають соляним розчином, висушують (Na2SO4) та концентрують з метою утворення сирого продукту у формі твердої речовини 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 (300 МГц, DMSO-d6) δ 8,26 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,15 (s, 3H); а також 4-нітро-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 8,24 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 9,3 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 (3,60 г, 15,3 ммоль) та 5%-ного Pd/C (0,40 г) струшують у 14:1 розчині етанолу у концентрованій соляній кислоті (75 мл) при кімнатній температурі в атмосфері водню при тиску 3,4 атм. Після струшування суміші протягом 4 годин, адсорбція водню зупиняється. Далі, продукти реакції фільтрують через інфузорну землю, промивають тверді речовини розчином 6:3:1 хлороформа/метанола/концентрованого їдкого аміаку, та концентрують фільтрат з метою утворення проміжного 4-аміно-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу, який потім очищають за допомогою флеш-хроматографії (95:5 хлороформ/ метанол): 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 7,48 (br s, 2H), 6,79 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 6,9 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-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензолу (3,60 г, 15,3 ммоль) та 5%-ного Pd/C (0,40 г) струшують у 14:1 розчині етанола у концентрованій соляній кислоті (75 мл) при кімнатній температурі в атмосфері водню при тиску 3,4 атм. Після струшування суміші протягом 3 годин адсорбція водню зупиняється. Продукти реакції фільтрують через інфузорну землю, тверді фракції промивають розчином хлороформу/метанолу/концентрованого їдкого аміаку з відношенням концентрацій 6:3:1 та концентрують фільтрат з утворенням проміжного компексу 4-аміно-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]бензола, який очищають за допомогою флеш-хроматографії (95:5 хлороформ/метанол): 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 6,80 (br s, 2H), 6,75 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,50 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).
7.2.38	2-етоксікарбоніл-5-аміноіндол (R926611)	Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, 2-етоксікарбоніл-5-аміноіндол отримують в результаті гідрування 2-етоксікарбоніл-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-оксадіазоду 4-нітрофенол (0,36 г, 2,56 ммоль), 5-(хлорметил)-3-феніл-1,2,4-оксадіазол (0,5 г, 2,56 ммоль) та безводний K2CO3 (0,39 г, 2,82 ммоль) розчиняють у безводному ацетоні (20 мл) та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш продуктів реакції охолоджують, а розчинник видаляють 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 (0,70 г, 92%). 1H ЯМР (CDCl3): □8,25 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 8,08 (dd, 2H, J= 8,2 Гц), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J= 8,8 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 (0,5 г, 1,68 ммоль) розчиняють у суміші метанола з метиленхлоридом (1:1) (120 мл). Далі, в атмосфері азоту протягом 10 хвилин по краплям додають водний розчин (15 мл) гідросульфіту натрію (0,88 г, 5,05 ммоль) та K2CO3 (0,70 г, 5,06 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі. Після витрати початкового матеріалу, суміш продуктів реакції концентрують та розчиняють у воді з метою формування однородного шару. Водний шар екстрагують декілька разів за допомогою етилацетату та метиленхлориду. Щільні органічні шари єднають, висушують за допомогою безводного Na2SO4 і концентрують. Очищення твердого концентрату за допомогою силікагелевої хроматографії приводить до формування 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-феніл-1,2,4-оксадіазолу (0,23 г, 51%). 1H ЯМР (CDCl3): □8,11 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 3H), 6,87 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,64 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,26 (s, 2H), 3,49 (br s, 2H). Приготування 5-[(4-нітрофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазола Суміш 4-нітрофеноксіоцтової кислоти (2,25 г, 11,4 ммоль), ацетамідоксіму, триетиламіногідрохлориду (3,85 г, 27,62 ммоль), EDCI.HCl (4,37 г, 22,79 ммоль) та діізопропілетиламіну (7,42 г, 57,40 ммоль) у безводному THF (250 мл) нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 18 годин. Неоднорідну суміш продуктів реакції, що має коричневий колір, різко охолоджують водою та екстрагують за допомогою EtOAc (3 x 300 мл). Поєднані органічні шари послідовно промивають водним розчином NaHCO3 та соляним розчином, після чого висушують над безводним Na2SO4. Видалення розчинника та очищення за допомогою хроматографії веде до утворення 5-[(4-нітрофеноксі)метил]-3-метил-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1,2,4-оксадіазолу (1,62 г, 60 %). 1H ЯМР (CDCl3): □8,24 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,08 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). Приготування 5-[(4-амінофеноксі)метил]-3-метил-1,2,4-оксадіазола 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-нітрофеноксйметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазолу та водного розчину гідросульфіту натрію та K2CO3. 1H ЯМР (CDCl3): □6,82 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,63 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,15 (s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H).
7.2.40	Етил 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонат	Етил 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіонат Сухий реактор, завантажений етил 4-нітрофенілацетатом (5,0 г, 23,89 ммоль), іодометаном (8,48 г, 3,72 мл, 59,74 ммоль), 18-краун-6 (1,57 г, 5,93 ммоль) у безводному ТГФ (200 мл), охолоджують до –78 ОС в атмосфері азоту. При перемішуванні суміші порційно додають t-BuOK (5,90 г, 52,57 ммоль). Утворений в результаті залишок пурпурного кольору перемішують при температурі –78 ОС протягом 2 годин, після чого суміш нагрівають до кімнатної температури. Продукти реакції перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. У цей час, як тільки суміш охолоджується до –78 ОС, до неї додають другу порцію іодометану, t-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 NH4Cl (75 мл), а утворену однорідну суміш екстрагують простим ефіром (4 x 200 мл), висушують над безводним Na2SO4 та концентрують. Концентрат очищають за допомогою методу силікагелевої 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 (CDCl3): □ 8,17 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,49 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,12 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,60 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J= 7,0 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 (CDCl3): □7,16 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,63 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,09 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,62 (br s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J= 7,0 Гц).
7.2.41	Аніліни, заміщені компонентами 1,3,4-оксадіазолу	N'1-(3-хлорбензоїл)-3-нітробензол-1-карбогідразід

		До розчину 3-хлорбензогідразіду (1 еквівалент) та піридину (2 еквівалента) у CH2Cl2 при 0 оС додають розчин 3-нітробензоїлхлорида (1 еквівалент) у CH2Cl2 і перемішують при 0 оС 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 NaHCO3, фільтрують тверду фракцію, промивають водою, висушують і аналізують на предмет утворення N'1-(3-хлорбензоїл)-3-нітробензол-1-карбогідразіду. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,99 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 8,43 (bdd, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 8.33 (bdd, 1J, J= 8,4 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,67 (bdd, 1H, J= 1.2 та 8,1 Гц), 7,57 (t, 1H, J= 7,8 Гц); РХ/МС: чистота: 85%; МС (маса/заряд): 320 (MH+). [2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол Суспензію N'1-(3-хлорбензоїл)-3-нітробензол-1-карбогідразіду (0,321 г) у POCl3 (3 мл) перемішують при 90 оС протягом 24 годин. Утворений в результаті прозорий розчин швидко охолоджують льодовою водою, а 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 (DMSO-d6): □ 8,86 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 8,59 (dt, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 8,48 (m, 1H), 8,25 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 8,16 (dt, 1H, J= 1,2 та 7,5 Гц), 7,93 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,75 (m, 1H), 7,66 (t, 1H, J= 7,5 Гц), РХ/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 (0,2 г) за допомогою 10%-ного Pd/C (0,04 г) у MeOH (200 мл) при тиску 1 атм. дюйм протягом 1 години приводить до формування суміші з 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 н-гексани, а потім суміш н-гексанів та 5-10%-ного EtOAc розчинника. 3-аміно-[2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]бензол: 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H); РХ/МС: чистота: 82%; МС (маса/заряд): 272 (MH+). 3-аміно-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)бензол: 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 8,13 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, J= 1,5 та 8,1 Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (маса/заряд): 238 (MH+). N'1-(етоксікарбонілметиленкабоніл)-3-нітробензол-1-карбогідразід

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		Аналогічно приготуванню N'1-(3-хлорбензоіл)-3-нітробензол-1-карбогідразиду, N'1-(етоксікарбонілметиленкабоніл)-3-нітробензол-1-карбогидразід отримують в результаті реакції 3-нітробензоіл хлориду та етоксікарбонілметленкарбогидразіду. 1Н ЯМР (CD3OD): □8,74 (m, 1Н), 8,44 (dd, 1Н, 1\8 та 8,1 Гц), 8,25 (bd, 1Н, J= 8,4 Гц), 7,76 (t, 1Н, J= 8.4 Гц), 4.22 (q, 2Н, J= 6.9 Гц), 3.44 (bs, 2Н), 1.29 (t, 3Н, J= 6.8 Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (маса/заряд): 296 (МН+). [2-(етоксікарбонілметилен)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол Аналогічно приготуванню [2-(3-хлорфенія)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензолу, [2-(етоксікарбонілметилен)-1,3,4-оксадіазол-5-іл]-3-нітробензол отримують в результаті реакції POCl3 та N'1-(етоксікарбонілметиленкабоніл)-3-нітробензол-1-карбогидразіду. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,88 (t, 1Н, J= 1,8 Гц), 8,42 (m, 2Н), 7,74 (t, 1Н, J= 7,5 Гц), 4,27 (q, 2Н, J= 7,2 Гц), 4,08 (s, 2Н), 1,31 (t, 3Н, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (маса/заряд): 278 (МН+).
7.2.42	Синтез (+)-5-аміно-(2,3-дігідро-2-метоксікарбоніл)бензофурану	2-метоксікарбоніл-5-нітробензофуран Суміш 2-карбоксі-5-нітробензофурану (2,0 г), MeOH (10 мл) та концентрованої H2SO4 (2,1 мл) підігрівають у герметичній трубці при температурі 60оС протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури її швидко охолоджують льодовою водою та обережно відновлюють додаванням NaHCO3. Отриману в результаті тверду фракцію фільтрують , промивають водою, висушують та аналізують на предмет утворення 2-метоксікарбоніл-5-нітробензофурану. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,66 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 8,36 (dd, 1Н, J= 2,4 та 9,6 Гц), 7,71 (d, 1Н, J= 9,3 Гц), 7,65 (s, 1Н), 4,01 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 97%; МС (маса/заряд): 222 (МН+). (+)-5-аміно-(2,3-дігідро-2-метоксікарбоніл)бензофуран Суспензію 2-метоксікарбоніл-5-нітробензофурану (2,0 г), 10%-ного Pd/C (2,0 г) та Na2SO4 (2,0 г) у MeOH (500 мл) гідрують при тиску 3,7 атм протягом 3 днів. Отриманий в результаті розчин фільтрують через прокладку із целіту, концентрують і очищають за допомогою хроматографії з використанням н-гексанів, а потім суміші 10%-ного, 20%-ного EtOAc та н-гексанів з утворенням (+)-5-аміно-(2,3-дігідро-2-метоксікарбоніл)бензофурану. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 6,69 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 6,56 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 6,48 (dd, 1Н, J= 1,8 та 7,5 Гц), 5,14 (dd, 1Н, J= 6,6 та 7,2 Гц), 3,79 (s, 3Н), 3,47 (dd, 1Н, J= 10,5 та 10,8 Гц), 3,26 (dd, 1Н, J= 7,2 та 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (маса/заряд): 194 (МН+).

7.2.43	3-[1-біс(етоксікарбоніл)етоксі]анілін	Приготування діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі) малонату Діетил-2-бром-2-метилмалонат (1,0 г, 3,95 ммоль) додають до перемішаної суспензії фториду натрію (0,57 г, 9,8 ммоль) у безводному ДМФ (5 мл). Після перемішування протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, до суміші додають 3-нітрофенол (0,55 г, 3,95 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішують при температурі 60 ОС протягом 6 годин, охолоджують до кімнатній температурі, розчиняють водою (30 мл) і екстрагують за допомогою етилацетату (3 х 200 мл). Органічний шар промивають водним розчином1N NaOH (2 х 75 мл), висушують над безводним Na2SO4, фільтрують і випаровують у вакуумі з утворенням діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату (0,89 г, 80%). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,92 (dd, 1Н, J = 2,3 та 8,2 Гц), 7,82 (t, 1Н, J = 2,3 Гц), 7,41 (t, 1Н, J = 8,2 Гц), 7,30 (dd, 1Н, J = 2,3 та 8,2 Гц), 4,28 (qt, 4Н, J = 7,0 Гц), 1,81 (s, 3Н), 1,26 (t, 6Н, J = 7,0 Гц). Приготування 3-[1-біс(етоксікарбоніл)етоксі]аніліну Діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонат (0,75 г, 2,40 ммоль) розчиняють у суміші толуолу та етанолу (1:1, 100 мл) в атмосфері азоту за допомогою шейкеру, що містить Pd/C (0,15 г) та безводний Na2SO4 (5,0 г). Отриману в результаті суміш обробляють воднем (при тиску 2 атм), доки не зникне діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонат (2 години). Суміш фільтрують через целіт, покритий безводним Na2SO4, після чого целітову прокладку промивають EtOAc. Далі, фільтрат концентрують та висушують у вакуумі з утворенням необхідної кількості 3-[1-біс(етоксікарбоніл)етоксі]аніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 6,98 (t, 1Н, J = 8,2 Гц), 6,37-6,28 (m, 3Н), 4,26 (qt, 4Н, J = 7,0 Гц), 3,65 (br s, 2Н), 1,72 (s, 3Н), 1,24 (t, 6Н, J = 7,0 Гц).
7.2.44	Приготування 4-(4-амінофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурану	Приготування 4-(4-нітрофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурана Суміш 3-нітрофенолу (1,0 г, 7,19 ммоль), метил 5-(хлорметил)-2-фуроату (1,38 г, 7,90 ммоль) та безводного K2CO3 (1,19 г, 8,60 ммоль) в ацетоні (30 мл) нагрівають 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 1,81 г (90%) необхідного продукту. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,86 (dd, 1Н, J = 2,3 та 8,2 Гц), 7,80 (t, 1Н, J = 2,3 Гц), 7,45 (t, 1Н, J = 8,2 Гц), 7,27 (dd, 1Н, J = 2,3 та 8,2 Гц), 7,17 (d, 1Н, J = 3,5 Гц), 6,58 (d, 1Н, J = 3,5 Гц), 5,13 (s, 2Н), 3,90 (s, 3Н).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		Приготування 4-(4-амінофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурана Аналогічно приготуванню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 4-(4-нітрофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фуран відновлюють з утворенням 4-(4-амінофеноксіметил)-2-метоксікарбоніл-фурану. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,15 (d, 1H, J = 3,5 Гц), 7,05 (t, 1H, J = 8,2 Гц), 6,50 (d, 1H, J = 3,5 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 (2,0 г, 12,25 ммоль) в безводному ДМФ додають K2CO3 (1,84 г, 13,31 ммоль) та метил-2-бромацетат (2,04 г, 13,33 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш, отриману в результаті реакції , швидко охолоджують водою, а отриману тверду фракцію збирають за допомогою фільтрації, промивають у надлишку води і сушать на повітрі. Зібрану тверду фракцію жовтого кольору очищають за допомогою силікагельної колонної хроматографії, використовуючи градієнту суміш розчинників з утворенням двох продуктів. Необхідний продукт (1,12 г, 41%) з високим значенням Rf на ТШХ отримують за допомогою сумішів 30% EtOAc та гексанів. Аналогічно відновленню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(метоксікарбоніл)метил-6-нітро-індазолін відновлюють з утворенням 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,73 (d, 1H, J = 1,1 Гц), 7,35 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 6,49 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,8 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 алкілування 5-нітроіндазоліну з метил-2-бромацетатом в присутності K2CO3. Необхідний продукт(1,34 г, 46%) з високим значенням Rf на ТШХ в 30%-ном EtOAc: гексані збирають за допомогою очищення, використовуючи силікагелеву колонну хроматографію. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,75 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,30 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,2 Гц), 8,26 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,2 Гц), 5,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). Приготування 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метиліндазоліну Аналогічно приготуванню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітро-індазолін відновлюють з утворенням 5-аміно-1-

		(метоксікарбоніл)метиліндазоліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,84 (d, 1H, J = 2,3 Гц), 7,15 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 6,95 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,88 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,8 Гц), 5,09 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). Приготування 1-(2-етоксікарбонілетил)-6-нітроіндазоліна Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбоніл)метил-6-нітроіндазоліну, 1-(етоксікарбоніл)етил-6-нітроіндазолін отримують в результаті реакції алкілування 6-нітроіндазоліну з етил 3-бромпропіонатом в присутності K2CO3. Необхідний продукт (58%) з високим значенням Rf на ТШХ в 30%-ном розчині EtOAc: гексан збирають за допомогою очищення використовуючи колонну хроматографію над силікагелем. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J = 1,7 та 8,8 Гц), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 4,74 (t, 2H, J = 6,4 Гц), 4,09 (qt, 2H, J = 7,0 Гц), 3,03 (t, 2H, J = 6,4 Гц), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Гц). Приготування 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліна Аналогічно приготуванню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(2-етоксікарбонілетил)-6-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,81 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 6,60 (app s, 1H), 6,55 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,8 Гц), 4,51 (t, 2H, J = 7,0 Гц), 4,11 (qt, 2H, J = 7,0 Гц), 3,52 (br s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,0 Гц), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Гц). Приготування 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазоліну Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітроіндазоліну, 1-(етоксікарбоніл)етил-5-нітроіндазолін отримують в результаті реакції алкілування 5-нітроіндазоліну та етил-3-бромпропіонату в присутності K2CO3. Необхідний продукт (43%) з високим значенням Rf на ТШХ в 30%-ному розчині EtOAc: гексанів збирають за допомогою очищення, використовуючи колонну хроматографію над силікагелем. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,70 (d, 1H, J = 1,7 Гц), 8,27 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,8 Гц), 8,20 (d, 1H, J = 1,7 Гц), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 4,70 (t, 2H, J = 6,4 Гц), 4,07 (qt, 2H, J = 7,0 Гц), 3,01 (t, 2H, J = 6,4 Гц), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Гц). Приготування 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліна Аналогічно приготуванню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,78 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 6,91 (d, 1H, J = 2,3 Гц), 6,87 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,8 Гц), 4,59 (t, 2H, J = 6,4 Гц), 4,08 (qt, 2H, J = 7,0 Гц), 3,02 (br s, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7,0 Гц), 1,16 (t, 3H, J =

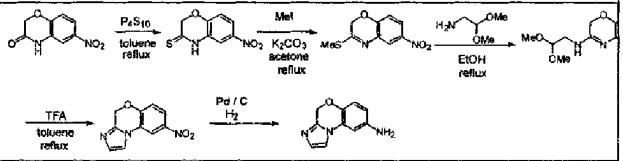
UA 82196 C2

UA 82196 C2

		7,0 Гц). Приготування 5-аміно-2-метиліндазоліна Аналогічно приготуванню діетил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, комерційно доступний 2-метил-5-нітроіндазолін відновлюють з утворенням 5-аміно-2-метиліндазоліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 6,81 (dd, 1H, J = 2,3 та 8,8 Гц), 6,75 (d, 1H, J = 2,3 Гц), 4,13 (s, 3H), 3,85 (br s, 2H).
7.2.46	Приготування метил 3-метокси-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоата	Аналогічно приготуванню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, метил-3-метокси-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоат відновлюють з метою утворення метил 4-[(6-аміноіндазол-1-іл)метил]бензоату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 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 8,8 Гц), 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 діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, метил 3-метокси-4-[(6-нітроіндазол-2-іл)метил]бензоат відновлюють з метою утворення метил 4-[(6-аміноіндазол-2-іл)метил]бензоату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 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 8,8 Гц), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).
7.2.47	Приготування 6-аміно-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну	Приготування 6-нітро-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну Складний ефірний гідроліз метил-3-метокси-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоату в присутності LiOH:H2O приводить до утворення відповідної кислоти. Отриману таким чином кислоту (1,65 г, 5,04 ммоль) перетворюють у кислий хлорид в результаті реакції з SOCl2 (3,68 мл, 50,45 ммоль) при температурі дефлегмування протягом 5 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, охолоджують до кімнатної температури та концентрують у вакуумі. До концентрату кислого хлориду, розчиненого у безводному CH2Cl2 (75 мл), послідовно додають о-толуілбензолсульфонамід (0,95 г, 5,54 ммоль) та 4-(діметиламіно)-піридин (0,67 г, 5,54 ммоль) при кімнатній температурі, після чого перемішують протягом 12 годин. Суміш, отриману в результаті реакції, концентрують, розчиняють у EtOAc (700 мл) та послідовно обробляють розчином 2 N HCl (2 x 100 мл), водою (150 мл) та соляним розчином (100 мл). Типова обробка та очищення за допомогою силікагельної колонної хроматографії дозволяють отримати кінцевий продукт (1,57 г, 64%). 1H ЯМР (DMSO-d6): □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-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліна Аналогічно приготуванню діетил-2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 6-нітро-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін відновляють з утворенням 6-аміно-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,96 (dd, 1H, J = 1,2 та 8,2 Гц), 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-метокси-4-[(5-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоату Аналогічно приготуванню метил-3-метокси-4-[(6-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоату, метил-3-метокси-4-[(5-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоат отримують в результаті реакції алкілування 5-нітроіндазоліну та метил-(4-бромметил)-3-метоксібензоату в присутності K2CO3. Необхідний продукт (47%) з високим значенням Rf на ТШХ в 30%-ному розчині EtOAc: гексанів отримують як елюент при очищенні за допомогою методу колонної хроматографії на силікагелі. 1H ЯМР (CDCl3): □ 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 8,2 Гц), 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 Rf : метил-3-метокси-4-[(5-нітроіндазол-2-іл)метил]бензоат. Приготування 5-нітро-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліна Аналогічно приготуванню 6-нітро-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну, 5-нітро-1-[2-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін готують з метил-3-метокси-4-[(5-нітроіндазол-1-іл)метил]бензоата. 1H ЯМР (DMSO-d6): □8,81 (d, 1H, J = 2,3 Гц), 8,39 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,8 Гц), 7,87 (dd, 2H, J = 3,6 та 8,8 Гц), 7,48 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 7,39 (dd, 1H, J = 1,2 та 8,2 Гц), 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-метокси-4-(о-толуілсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну Аналогічно приготуванню 6-аміно-1-[2-метокси-4-(о-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну, 5-аміно-1-[2-метокси-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазолін отримують в результаті відновлення 5-нітро-1-[2-метокси-4-(о-толуїлсульфонамідокарбоксі)бензил]індазоліну. 1Н ЯМР DMSO-d6): □7,87 (dd, 1Н, J = 1,2 та 7,7 Гц), 7,73 (s, 1Н), 7,50 (s, 1Н), 7,35-7,14 (m, 5Н), 6,78 (d, 1Н, J = 1,8 Гц), 6,75 (s, 1Н), 6,53 (d, 1Н, J = 8,2 Гц), 5,44 (s, 2Н), 3,82 (s, 3Н), 2,50 (s, 3Н).
7.2.48	Приготування 8-аміно-4Н-імідазо[2,1-с][1,4]-бензоксазіну	
7.3	Синтез 2,4-піримідиндіамінів	Велика кількість 2,4-піримідиндіамінів згідно з даним винаходом була синтезована з вищенаведених початкових матеріалів та проміжних сполук, а також інших комерційно доступних реагентів. Умови, що підходять для синтезу сполук N2,N4-біс-заміщеного-2,4-піримідиндіаміна (умови "загальної SNAr" реакції – ароматичної нуклеофільної реакції заміщення), описані на прикладах N2,N4-біс(4-етоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R926069) та N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R921218). Умови, що підходять для синтезу асиметричних N2,N4-двозаміщених -2,4-піримідиндіамінов, описані на прикладі N4-(3,4-стилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндиамину (R926210).
7.3.1	N2,N4-біс(4-етоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926069)	До розчину 2,4-дихлорпіримідину (0,015 г, 0,1 ммоль) у EtOH (1 мл) додають 4-етоксіанілін (0,034 г, 0,025 ммоль) та підігрівають у герметично закритій трубці при температурі 70-80оС протягом 24 годин. Після охолодження продукти реакції розчиняють водою (10 мл), підкислюють розчином 2N HCl, і отриману в результаті тверду фракцію фільтрують, промивають водою і висушують з утворенням N2,N4-біс(4-етоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R926069). 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,63 (d, 1Н), 7,45 (d, 2Н), J= 9 Гц), 7,32 (d, 2Н, J= 9,3 Гц), 6,95 (d, 2Н, J= 6,9 Гц), 6,87 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,23 (d, 1Н, J= 7,2 Гц), 4,04 (m, 4Н), 1,38 (m, 6Н); РХ/МС: тривалість утримання: 25,91 хвилин; чистота: 99,5%; МС (маса/заряд): 351 (МН+).
7.3.2	N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R921218)	Суміш 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0, 0167 г, 0,1 ммоль) та 3-амінофенолу (0,033 г, 0,3 ммоль) у MeOH: H2O (1,8:0,2 мл за об'ємом) струшують у герметично закритій трубці при температурі 100оС протягом 24 годин (або при температурі 80оС протягом 3 днів), охолоджують до кімнатної температури, розчиняють водою (15 мл) та підкислюють розчином 2N HCl (pH >2). Після насичення хлоридом натрію суміш екстрагують за допомогою етилацетата (3 х 20 мл) та висушують над безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляють. Утворений залишок фільтрують через силікагелеву прокладку (щільність клітинок -200-400 меш), використовуючи CH2Cl2 ->1 >10%-ний розчин MeOH у CH2Cl2 з утворенням необхідного N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R921218). При достатньо великому масштабі реакції, тверду фракцію отриманого продукту можна відділити за допомогою фільтрації. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,73 (d, 1Н, J= 5,1 Гц), 7,12-6,90 (m, 6Н), 6,64 (dd, 1Н, J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,53 (dd, 1Н, J= 1,2 та 5,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,12 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 313 (МН+).
7.3.3	N2,N4-біс(4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926017)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-метоксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,67 (d, 1Н, J= 4,8 Гц), 7,43 (d, 2Н, J= 9,3 Гц), 7,67 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,87 (d, 2Н, J= 9,6 Гц), 6,83 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 3,83 (s, 3Н), 3,81(s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 22,53 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 341 (МН+).
7.3.4	N2,N4-біс(3-фтор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926018)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фтор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-фтор-4-трифторметиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,01 (d, 1Н, J= 3 Гц), 7,77 (m, 3Н), 7,61 (dt, 1Н, J= 4,2 та 3 Гц), 7,20 (t, 1Н, 8,7 Гц), 7,12 (t, 1Н, J= 9,3 Гц), 6,95 (s, 1Н), 6,82 (s, 1Н); 19F ЯМР (CDCl3): □ –17505 (s, 3F), -17517 (s, 3F), -17525 (s, F), -17537 (s, F), -46835 (s, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 32,39 хвилин; чистота: 95%, МС (маса/заряд): 453 (МН+).
7.3.5	N2,N4-біс(3,4-тетрафторетилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926037)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-тетрафторетилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3,4-тетрафторетилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,01 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,71 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,70 (1Н, d, J= 2,4 Гц), 7,18 (dd, 2Н, J= 2,4 та 6 Гц), 7,07 (d, 2Н, J= 1,8 Гц), 7,00 (1Н, bs), 6,81 (d, 1Н, J= 2,7 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -26029 (sept, 8F), -46791 (s, C5-F); РХ/МС: тривалість утримання: 38,20 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 541 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-трифторметоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,03 (bd, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,48 (bd, 1H), 7,39 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7.01 (m, 2H), 6,88 (m, 2H); 19F ЯМР (CDCl3): -16447 (s, 3F), –16459 (s, 3F), -46738 (s, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 33,77 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 449 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-хлор-3-трифторметиланіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,05 (bs, 1H), 7,89 (bd, 1H), 7,77 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 7,65 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,49 (d, J= 8,1 Гц), 7,40 (d, 1H, J= 6,2 Гц), 7,03 (s, 1H), 6,91 (s, 1H); 19F ЯМР (CDCl3): □ –17864 (s, 3F), -17894 (s, 3F), -46550 (s, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 38,81 хвилин; чистота: 75%; МС (маса/заряд): 485 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-етоксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 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 7,2 Гц), 6,77 (m, 2H), 3,88 (q, 4H, J= 6,3 Гц), 1,33 (two t, 6H, J= 6,3 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -46175; РХ/МС: тривалість утримання: 26,86 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 369 (МН+).
7.3.9	N2,N4-біс(3-гідроксі-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926339)	Аналогічно приготуванню 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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метоксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □7.82 (d, 1H J= 4 Гц), 7.18 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.83 (m, 2H) 3.93 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 16.63 хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 373 (МН+).
7.3.10	N2,N4-біс(4-етоксікарбоніламіно-3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926340)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбоніламіно-3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-етоксікарбоніламіно-3-гідроксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □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); РХ/МС: тривалість утримання: 20,92 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 487 (МН+).

7.3.11	N2,N4-біс(-3-гідроксі-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміндіамін (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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-гідроксі-4-метиланіліну. 1H ЯМР (CD3OD): □7.83 (d, 1H J= 4 Гц), 7,11 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 2,19 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,69 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 341 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-(2-метоксіетилоксі)аніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □7,89 (d, 1H J= 4 Гц), 7,54 (dd, 2H, J= 6,8 та 2,7 Гц), 7.38 (dd, 2H, J= 6,8 та 2,7 Гц), 6,87 (dd, 2H, J= 6,8 та 2,7 Гц), 6,82 (dd, 2H, J= 6,8 та 2,7 Гц) 4.6 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 3,35 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,76 хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 429 (МН+).
7.3.13	N2,N4-біс(дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміндіамін (R909237)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. 1H ЯМР (CD3OD): □7,99 (d, 1H J= 4 Гц), 7,22 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 4,55 (m, 4H), 3,22 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,80 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 438 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-метоксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 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); 19F ЯМР (CD3OD): □ -46112; РХ/МС: тривалість утримання: 23,46 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 341 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-N,N-діметиланіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 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); 19F ЯМР (CDCl3): -47770; РХ/МС: тривалість утримання: 12,48 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 367 (МН+).
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

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	фтор-2,4-піримідиндіамін (R926109)	отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3,4-етилендіоксианіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 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 8,1 Гц), 6,98 (dd, 1H, J= 3 та 8 Гц), 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); 19F ЯМР (CDCl3): □ -47445; РХ/МС: тривалість утримання: 21,81 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 397 (МН+).
7.3.17	N2,N4-біс(3,4-діметоксифеніл)-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-дихлор-5-фторпіримідину та 3,4-діметоксианіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,90 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,13 (d, 2H, J= 4,8 Гц), 7,08 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,94 (d, 2H, J= 10,5 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,70 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); 19F ЯМР (CDCl3): □ -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-морфолінил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-N-морфоліниланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H, частично заміщений), 7,76 (bs, 1H, частично заміщений), 7,53 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,39 (d, 2H, J= 9 Гц), 6,93 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,86 (bd, 2H), 3,84 (m, 8H), 3,11 (m, 8H); 19F ЯМР (CD3OD): □ -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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-хлораніліну. 1Н ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,45 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,33 (d, 2H, J= 9 Гц), 7,20 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,14 (d, 2H, J= 9,6 Гц); 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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлораніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,08 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,70 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,57 (t, 1H, J= 1,2 Гц), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,28 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, 1H, J= 1,8 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -43631; РХ/МС: тривалість утримання: 28,99 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 349 (М+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-трет-бутиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,77 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,47 (d, 2H, J= 9Гц), 7,38 (m, 4H), 7,30 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 1,34 (s, 9H), 1,32 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 34,09 хвилин; чистота: 93%; MS: 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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-фтораніліну. 1Н ЯМР (CDCl3 + CD3OD)): □ 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 (М+).
7.3.23	N2,N4-біс(4-фторфенія)-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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-фтораніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,79 (d, 2H, J= 5,4 Гц), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,90 (m, 4H); 19ЯМР (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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-метиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,73 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,36 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 7,14 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 7,10 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 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-метоксікарбонілметиленокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926240)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метоксікарбонілметиленокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,8 (bs, 1H), 7,50 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 7,32 (d, 2H, J= 8,41 Гц), 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-метия)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926254)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (+)-N2,N4-біс[4-метоксікарбоніл(□-метия)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R926254)	фторпіримідину та (+)-етил 2-(4-амінофеноксі)пропіонату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,89 (bs, 1Н), 7,48 (dd, 2Н, J= 2,4 та 6,9 Гц), 7,40 (dd, 2Н, J= 1,8 та 6,9 Гц), 6,85 (m, 4Н), 6,76 (s, 1Н), 6,63 (s, 1Н), 4,75 (hex, 2Н, J= 6,3 Гц), 3,77 (s, 3Н), 3,76 (s, 3Н), 1,62 (t, 6Н, J= 7,5 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 485 (МН+).
7.3.27	N2,N4-біс[(3-метоксікарбоніл)метиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926255)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(3-метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та етил 3-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,96 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,71 (t, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,44 (m, 2Н), 7,21 (m, 3Н), 6,96 (dd, 1Н, J= 1,2 та 7,8 Гц), 6,86 (d, 1Н, J= 3 Гц), 6,53 (m, 1Н), 4,64 (s, 2Н), 4,60 (s, 2Н), 3,79 (s, 6Н); РХ/МС: тривалість утримання: 21,72 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 457 (МН+).
7.3.28	N2,N4-біс(3-ацетилоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926387)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(3-ацетоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-ацетоксіаніліну. В альтернативному випадку N2,N4-біс[(3-ацетоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін може бути отриманий за допомогою ацетилування N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну ацетилхлоридом в присутності суміші піридину та CH2Cl2. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,00 (bs, 1Н), 7,51-7,25 (m, 8Н), 2,32 (s, 3Н), 2,28 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 22,14 min; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 397 (МН+).
7.3.29	N2,N4-біс(3-бензилоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926394)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-бензилоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-бензилоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,98 (bs, 1Н), 7,42-6.99 (m, 16Н), 6,75 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 6,71 (m, 1Н), 6,60 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,32 (m, 1Н), 4,97 (s, 2Н), 4,94 (s, 2Н); 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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-фенілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-феніланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □8,35 (m, 1Н), 8,0 (s, 1Н), 7,85 (s, 1Н), 7,45-7,00 (m, 18Н); 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-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2, N4-біс(2-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-амінобіфенілу та 2,4-дихлор-5-метилпіримідину. РХ/МС: тривалість утримання: 30,47 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 429 (МН+).
7.3.32	N2,N4-біс[(4-метокси-3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926399)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метокси-3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-метокси-3-феніланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,83 (d, 1Н, J= 4,2 Гц), 7,57 (bd, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,48 (d, 1Н, J= 2,7 Гц), 7,47-7,22 (m, 12Н), 6,85 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,78 (d, 1Н, 9,3 Гц), 3,72 (s, 3Н), 3,69 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 29,97 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 493 (МН+).
7.3.33	N2,N4-біс[(2-метокси-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926400)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метокси-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-метокси-5-феніланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,03 (d, 1Н, J= 6,6 Гц), 7,76 (t, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,28-7,10 (m, 13Н), 7,07 (d, 1Н, J= 9 Гц), 7,01 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 3,91 (s, 3Н), 3,86 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 18,58 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): МН+).
7.3.34	N2,N4-біс[(2-метокси-5-метил-4-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926401)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метокси-5-метил-4-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-метокси-5-метил-4-феніланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,00 (d, 1Н, J= 4,8 Гц), 7,73 (s, 1Н), 7,66 (s, 1Н), 7,43-7,24 (m, 9Н), 6,91 (s, 1Н), 6,82 (s, 1Н), 3,86 (s, 3Н), 3,85 (s, 3Н), 2,14 (s, 3Н), 1,99 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 19,98 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 521 (МН+).
7.3.35	N2,N4-біс[(2-метил-5-фенія)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926402)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(2-метил-5-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-метил-5-феніланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7.84 (bd, 1Н), 7,51-7,20 (m, 16Н), 2,30 (s, 3Н), 2,24 (s, 3Н); 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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(3-феніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-феніланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,02 (d, 1Н, J= 5,1 Гц), 7,82 (t, 1Н, J= 1,5 Гц), 7,67 (t, 1Н, J=

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1,8 Гц), 7,58 (dd, 1H, J= 1,2 та 7,2 Гц), 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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926405)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-гідроксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-ацетоксіаніліну. Після завершення реакції було помічено, що ацетоксі-група гідролізувалась, з утворенням N2,N4-біс(4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну замість відповідної похідної сполуки ацетату. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,74 (d, 1H, J= 5,6 Гц), 7,43 (dd, 2H, J= 2,1 та 6,6 Гц), 7,28 (dd, 2H, J= 2,4 та 6,3 Гц), 6,74 (dd, 2H, J= 2,4 та 6,3 Гц), 6,66 (dd, 2H, J= 2,4 та 7,2 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -48116 (d, 1F); РХ/МС: тривалість утримання: 16,15 min; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 313 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-гідроксі-3-метиланіліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,64 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,11 (t, 2H, J= 9 Гц), 6,70-6,45 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); 19F ЯМР (CD3OD): -46278; РХ/МС: тривалість утримання: 15,53; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 341 (МН+).
7.3.39	N2,N4-біс[4-(трет-бутоксікарбоніларетиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926574)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(трет-бутоксікарбоніларетиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та трет-бутил-4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 7,40 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,86 (m, 4H), 4,52 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 28,48 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 541 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 5-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 20,26 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 359 (МН+).
7.3.41	N2,N4-біс(4-цианметилфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926319)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміна, N2,N4-біс(4-цианметилфеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 4-цианметиланіліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,72 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,21 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 4,3 (q, 2H, J= 7,0

		Гц), 3,97 (s, 2H,), 3,89 (s, 2H), 1,32 (3H, J= 7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 30,83 хвилин; чистота: 90 %; МС (маса/заряд): 413 (МН+).
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-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 6-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,76 (s, 1H), 7,73(d, 2H J= 8,8), 7,54 (m, 4H), 7,36 (d, 2H, J= 9,5 Гц), 4,3 (q, 2H, J= 7,0 Гц), 1,34 (3H, J= 7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,59 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 415 (МН+).
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-індазоліл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 7-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,70 (s, 1H), 7,54 (d, 2H J= 8,4 Гц), 7,37 (m, 6H), 4.3 (q, 2H, J= 7,0 Гц), 1,33 (3H, J= 7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,61 хвилин; чистота: 94 %; МС (маса/заряд): 415 (МН+).
7.3.44	N2,N4-біс[6-(1,4-бензоксазін-3-оніл)]-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926325)	Аналогічно приготуванню то N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[6-(1,4-бензоксазін-3-оніл)]-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазін-3-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,66 (s, 1H), 7,21 (dd, 2H J= 8,8 та J= 2,2 Гц), 6,89 (d, 2H J= 8,4 Гц), 4,54 (s, 2H) 4,49 (s, 2H) 4,3 (q, 2H, J= 7,0 Гц), 1,33 (3H, J= 7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,08 хвилин; чистота: 88 %; МС (маса/заряд): 477 (МН+).
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-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 4-етоксікарбонілметиленаміноаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □8,72 (s, 1H), 7,70 (d, 2H J= 8,8 Гц), 7,28 (d, 2H J= 8,4 Гц), 7,05 (d, 2H, J= 8,4 Гц) 6,82 (d, 2H J= 8,4 Гц) 4.5 (m, 4H), 4,23 (m, 6H) 1,53 (m, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 18.08 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 537 (МН+).
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-дихлор-6-метоксікарбонілпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,42 (bs, 1H), 7,35 (bd, 4H), 6,85 (bs, 1H), 6,75 (bd, 4H), 3,97 (q, 4H, J= 4,8 Гц), 3,92 (s, 3H), 1,36 (t, 6H, J= 6,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,47 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 409 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

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-дихлор-5-метилпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,21 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,90 (dd, 4H, J= 8,7 Гц), 4,04 (q, 4H, J= 6,6 Гц), 2,17 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,51 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 365 (МН+).
7.3.48	N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіамін (R926072)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксифеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4,6-трихлорпіримідину та 4-етоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,42 (d, 2H, J= 9 Гц), 7,18 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 6,3 Гц), 6,84 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,58 (bs, 1H), 4,02 (m, 4H), 1,43 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 83,21 хвилин; чистота: 87%; МС (маса/заряд): 385 (МН+).
7.3.49	N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926242)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-метилпіримідину та 3,4-етиленоксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,75 (bs, 1H), 7,06 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,96 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,94 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J= 9 Гц), 4,23 (s, 4H), 4,19 (s, 4H), 2,09 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,01 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 393 (МН+).
7.3.50	N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926243)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 3,4-етиленоксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 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); РХ/МС: тривалість утримання: 21,68 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН+).
7.3.51	N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926248)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-метилпіримідину та 3-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 16,76 хвилин; чистота: 100%, МС (маса/заряд): 309 (МН+).
7.3.52	N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926249)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 3-гідроксіаніліну. РХ/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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та метил 4-амінофеноксіацетату. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,7 (bs, 1H), 10,28 (bs, 1H), 7,84 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 7,48 (bd, 2H), 7,35 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,95 (d, 2H, J= 9 Гц), 6,90 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,35 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 4,81 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H); РХ/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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (+)-N2,N4-біс[4-метоксікарбоніл(альфа-метил)метиленоксіосіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та (+)-метил 2-(4-амінофеноксі)пропіонату. РХ/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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-метил-2,4-пірмідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-метилпірмідину та метил-4-амінофеноксіацетату. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,21 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H), J= 2,7 та 8,7 Гц), 7,28 (dd, 2H, J= 8,1 Гц), 6,94 (d, 2H, J= 8,47 Гц), 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,82 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); РХ/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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (+)-N2,N4-біс[4-етоксікарбоніл(альфа-метил)метиленоксіфеніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-метилпіримідину та (+)-етил 2-(4-амінофеноксі)пропіонату. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 9,9 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H, J= 3,6 та 8,7 Гц), 7,32 (d, 2H, J= 7,5 Гц), 6,86 (d, 2H, J= 9 Гц), 6,78 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,95 (q, 1H, J= 7,2 Гц), 4,90 (q, 1H, J= 7,2 Гц), 4,12 (2q, 4H, J= 5,7 Гц), 2,10 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J= 6,3 Гц), 1,47 (d, 3H, J= 6,3 Гц), 1,16 (2t, 6H, J= 5,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,41 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 509 (МН+).
7.3.57	N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-5-метил-2,4-піримідиндіамін (R926397)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-метилпіримідину та 2-(4-гідроксифеніл)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,94 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 365 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.58	N2,N4-біс-(3,4-діметоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940089)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-(3,4-діметоксифеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-нітропіримідину та 3,4-діметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 28,30 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 428 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □10,30 (1Н, s), 9,14 (1Н, s), 7,52 (1Н, s), 7,08 (3Н, m), 7,00 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 6,84 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 6,76 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 3,90 (3Н, s), 3,87 (3Н, s), 3,68 (3Н, s), 3,60 (3Н, 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-дихлор-5-нітропіримідину та 4-етоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 35,91 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 396 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □10,25 (1Н, s), 9,11 (1Н, s), 7,44 (2Н, d, J= 8,6 Гц), 7,37 (2Н, d, J= 9Гц), 6,88 (2Н, d, J= 8,6 Гц), 6,80 (2Н, d, J= 8,6 Гц), 4,06 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 4,02 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 1,45 (3Н, t, J= 7,2 Гц), 1,42 (3Н, t, J= 7,2 Гц).
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-дихлор-5-нітропіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 30,78 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 424 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 10,21 (1Н, s), 9,10 (1Н, s), 7,40 (1Н, s), 7,11-6,71 (6Н, m), 4,29 (4Н, s), 4,25 (4Н, s).
7.3.61	N2,N4-біс-[(4-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R940096)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-[(4-етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-нітропіримідину та етил-4-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 32,48 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 512 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 10,22 (1Н, s), 9,13 (1Н, s), 7,50 (1Н, s), 7,45 (2Н, d, J= 8,7 Гц), 7,38 (2Н, d, J= 8,7 Гц), 6,93 (2Н, d, J= 8,7 Гц), 6,83 (2Н, d, J= 8,7 Гц), 4,67 (2Н, s), 4,63 (2Н, s), 4,29 (2Н, q, J= 7,2 Гц, 4,28 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 1,31 (3Н, t, J= 7,2 Гц), 1,30 (3Н, t, J= 7,2 Гц).
7.3.62	N2,N4-біс-(2,2-дифтор-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-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-нітропіримідину та 2,2-дифтор-5-аміно-1,3-бензодіоксолу. РХ/МС: тривалість утримання: 38,15 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 467 (М+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 10,76 (1Н, s), 10,49 (1Н, s), 9,20 (1Н, s), 7,74 (2Н, s), 7,56 (1Н, d, J= 11,4 Гц), 7,33 (2Н, m), 7,20 (1Н, m).

7.3.63	N2,N4-біс-(3,5-дихлор-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-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3,5-дихлор-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,26 хвилин; чистота: 88%; МС (маса/заряд): 450 (М+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,96 (1Н, s), 9,59 (1Н, s), 9,47 (1Н, s), 9,37 (1Н, s), 8,22 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,79 (2Н, s), 7,74 (2Н, 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-дихлор-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 (DMSO-d6): □9,23 (1Н, s), 9,07 (1Н, s), 8,99 (1Н, s), 8,66 (1Н, s), 8,13 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,59 (2Н, t, J= 3,1 Гц), 7,50 (1Н, d, J= 2,3 Гц), 7,34 (1Н, d, J= 2,3 Гц), 2,27 (3Н, s), 2,18 (3Н, 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-дихлор-5-фторпіримідину та 2,3-діметил-4-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,07 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 369 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,21 (1Н, s), 8,99 (1Н, s), 8,63 (1Н, s), 7,92 (1Н, s), 7,84 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 6,94 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 6,85 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 6,70 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 6,58 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 2,12 (3Н, s), 2,06 (3Н, s), 2,02 (3Н, s), 1,94 (3Н, 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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-ацетаміданіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,82 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 395 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,33 (1Н, s), 10,14 (1Н, s), 10,07 (2Н, s), 8,39 (1Н, d, J= 5,1 Гц), 7,64 (8Н, m), 2,15 (3Н, s), 2,13 (3Н, 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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-ізопропіланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 29,58 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 365 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,5 (1Н, s), 10,34 (1Н, s), 8,41 (1Н, d, J= 5,1 Гц), 7,62 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,53 (1Н, s), 7,43 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,37 (2Н, m), 7,29 (1Н, t, J= 8,1 Гц), 7,19 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 7,08 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 2,88 (2Н, m), 1,25 (6Н, d, J= 7,2 Гц), 1,201 (6Н, d, J= 7,2 Гц).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

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-дихлор-5-фторпіримідину та 3,4,5-триметоксіаніліну. 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-дихлорпіримідину та 5-феніл-орто-толуідину. 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-дихлорпіримідину 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-дихлор-5-фторпіримідину та 6-амініоіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 22,39 хвилин; чистота: 85%; МС (маса/заряд): 359 (МН+).
7.3.72	N2,N4-біс(2-метоксікарбоніл 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-метоксікарбоніл бензофуран-5-іл))-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,3 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 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-(метоксікарбонілметил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926605)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(метоксікарбонілметил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та етил 4-амінофенілацетату. Також була помічена реакція перехресної естерифікації складного етилового ефіру з утворенням відповідного складного метилового ефіру. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 10,62 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,53 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,30 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 7,20 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,63 (s, 2H).
7.3.74	N2,N4-біс(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926616)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-етоксікарбоніл-5-індоламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □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= 7,2 Гц), 1,32 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,74 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 503 (МН+).
7.3.75	N2,N4-біс(кумарін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926617)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(кумарін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-амінокумаріну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,17 (d, 2H, J= 3,6 Гц), 7,97-7,74 (m, 5H), 7,40 (1H, d, J= 8,7 Гц), 7,30 (d, 1H, J= 9Гц), 6,50 (d, 1H, J= 10,2 Гц), 6,40 (d, 1H, J= 9,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,05 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 417 (МН+).
7.3.76	N2,N4-біс(4-метоксіметил)кумарін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926620)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(кумарін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-4-метоксиметилкумаріну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,38 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J= 3 Гц), 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-(гідроксіметил)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925757)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-(гідроксіметил)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-амінобензилового спирту. 1Н ЯМР (CD3OD): □7,90 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,71 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 7,50 (d, 1H, J= 6,0), 7,47 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,22 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 6,9), 6,97 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 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-дихлор-5-фторпіримідину та (1R,2S)-(-)-норефедріну. 1Н ЯМР (ацетон-d6): □□□□şı□7,49-7,42 (m, 4H), 7,38-7,19 (m, 6H), 6,09 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 5,73 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 5,61 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 5,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 4,97 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 4,74 (bs, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 1,09 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 1,03 (d, 1H, J= 6,6 Гц); 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-	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	фтор-2,4-піримідиндіамін (R925768)	піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-гідроксі-2-фенілетил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-аміно-1-фенілетанолу. 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(фурфурил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та фурфуриламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,72 (bs, 1H), 7,38 (dd, 2H, J= 1,8 та 7,5 Гц), 6,34-6,30 (m, 2H), 6,22 (dd, 2H, J= 2,4 та 9,9 Гц), 5,163 (bs, 2H), 4,63 (d, 2H, J= 6,0), 4,54 (d, 2H, J= 6,0).; 19F ЯМР (CDCl3): -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-піримідиндамін (R925770)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(піпероніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та піпероніламіна. 1Н ЯМР (CDCl3): □□□□□□ 6,78-6,69 (m, 6H), 5,93 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,51 (d, 2H, J= 5,7 Гц), 4,43 (d, 2H, J= 5,1 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -45257; РХ/МС: тривалість утримання: 22,06 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 397 (МН+).
7.3.82	N2,N4-дібензил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925772)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(бензил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та бензиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,69 (bs, 1H), 7,35-7,24 (m, 10H), 5,63 (bs, 1H), 5,27 (bs, 1H), 4,61 (d, 2H, J= 6,0 Гц), 4,55 (d, 2H, J= 6,0 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -48580; РХ/МС: тривалість утримання: 23,73 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 309 (МН+).
7.3.83	N2,N4-біс(3,4-метилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925776)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-метилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3,4-метилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,86 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (dd, 2H, J= 2,1 та 8,1 Гц), 6,80 (dd, 2H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,73 (t, 2H, J= 8,1 Гц), 5,97 (s, 2H), 5,92 (s, 2H); 19F ЯМР (CDCl3): -47591; РХ/МС: тривалість утримання: 21,74 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 369 (МН+).
7.3.84	N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925791)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та тираміну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,17 (bs, 1H), 8,22 (bs, 1H), 6,99 (d, 4H, J= 8,1 Гц), 6,65 (d, 4H, J= 8,1 Гц), 3,48-3,43 (m, 4H), 2,72 (t, 4H, J= 7,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,19 хвилин; чистота: 100 %; МС (маса/заряд): 369 (МН+).
7.3.85	N2,N4-біс(4-цианофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945057)	Аналогічно приготуванню N2,N-4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2,N4-біс(4-цианфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-амінобензонітрилу та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 7,26 (d, J= 8,7 Гц, 2 Н), 7,36 (d, J= 9,0 Гц, 2 Н), 7,43 (d, J= 8,7 Гц, 2 Н), 7,60 (d, J= 8,7 Гц, 2 Н), 7,86 (d, J= 3,6 Гц, 1 Н), 9,9 (br, 1 Н, NH), 9,51 (br, 1 Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-етиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □8,83 (bs, 1H), 7,77 (d, 1H. J= 3,9 Гц), 7,48 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,40 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,31 (bs, 1H), 7,18 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,11 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926675)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □7,83 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,59 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,53 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,40 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,20 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -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-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[3-хлор-4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-(етоксікарбонілметиленоксі)аніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,93 (bs, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J= 3,0 та 9,3 Гц), 7,26 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 6,92-6,85 (m, 3H), 6,69 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 4,71 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 6H); 19F ЯМР (CDCl3): -47274; РХ/МС: тривалість утримання: 27,51 хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 553 (М+).
7.3.89	N2,N4-біс(3-фтор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926681)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фтор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-фтор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		гідроксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □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); 19F ЯМР (CDCl3): -390060, -39165, -47835; РХ/МС: тривалість утримання: 15,27 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 349 (МН+).
7.3.90	N2,N4-біс(3-ацетамідофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926682)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-ацетамідофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-амінацетаніліду. 1H ЯМР (DMSO-d6): □10,24 (bs, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,91 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,43 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 15,10 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 395 (МН+).
7.3.91	N2,N4-біс(2-фтор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926683)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фтор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-фтор-4-гідроксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □9,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H, J= 2,4 та 12,3 Гц), 6,56-6,47 (m, 2H), 6,39 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 15,52 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 349 (МН+).
7.3.92	N2,N4-біс(4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926701)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-ізопропокси)феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 4-ізопропоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □7,89 (bs, 1H), 7,47 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,38 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 6,87 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 6,83 (d, 2H, J= 8,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,51 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 397 (МН+).
7.3.93	N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925771)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □8,07 (bs, 1H), 7,16 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 2,7 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 (МН+).
7.3.94	N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925778)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та 3-амінофенолу. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 9,99bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,80 (bs, 1H), 6,62 (s, 1H, J= 8,1 Гц), 6,43 (d, 1H, J= 7,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 18,48 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 374 (МН+).
7.3.95	N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925779)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. 1H ЯМР (DMSO-d6): □9,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (d, 4H, J= 8,7 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 6,71 (d, 2H, J= 9,3 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 (МН+).
7.3.96	N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925792)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[2-(4-гідроксифеніл)етил]-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та тираміну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 7,83 (s, 1H), 6,96 (d, 4H, J= 8,1 Гц), 6,63 (d, 4H, J= 8,1 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 (МН+).
7.3.97	N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925798)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та 2-амінобіфенілу. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,34 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 8,27 (d, 1H, J= 8,1 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 (МН+).
7.3.98	N2,N4-біс(2-метоксі-5-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925799)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-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-дихлорпіримідину та 5-феніл-орто-анізидину. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 8,26 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 12H), 7,17 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,11 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,05 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 20,51 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 554 (МН+).
7.3.99	N2,N4-біс(4-метоксі-3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925802)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-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-дихлорпіримідину та 3-феніл-пара-анізидингідрохлориду з додатком триетиламіну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 8,26 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 12H), 7,18 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,05 (d, 1H, 8,7 Гц), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 36,77 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 554 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.100	N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін (R925803)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-5-бром-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2,4-дихлорпіримідину та 3-амінобіфенілу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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, 11H), 7,17-7,04 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,52 хвилин; чистота: 80 %; МС (маса/заряд): 494 (МН+).
7.3.101	N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925773)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанопіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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 Гц), 6,65 (bs, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,16 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,42 хвилин; чистота: 93 %; МС (маса/заряд): 404 (МН+).
7.3.102	N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925774)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксифеніл-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанопіримідину та 3-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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 Гц), 7,11 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 6,37 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,71 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 320 (МН+).
7.3.103	N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925775)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанопіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, 4H, J= 8,7 Гц), 6,90 (4H, J= 9,0 Гц), 6,82-6,75 (m, 2H). 4,60 (bs, 4H), 4,29-4,25 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 5H), РХ/МС: тривалість утримання: 28,50 хвилин; чистота: 100 %; МС (маса/заряд): 493 (МН+).
7.3.104	R935192: N2, N4-біс(1-метил-індазолін-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін:	Аналогічно приготуванню N2, N4-біс (3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2, N4-біс(1-метил-індазолін-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фторпіримідину та 1-метил-5-амінoіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,65 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J= 9,4 Гц), 7,69-7,54 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J= 1,7 та 9,4 Гц), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 16,86 хвилин;

		чистота: 99%; МС (маса/заряд): 389 (МН+).
7.3.105	R935205: N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,59 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,58 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,48 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,32 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,17 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 17,80 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 505 (МН+).
7.3.106	R935211: N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □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). РХ/МС: тривалість утримання: 17,06 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 505 (МН+).
7.3.107	R935188: N2,N4-біс(індазолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(індазолін -6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 6-аміноіндазоліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,80 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,57 (d, 1H, J= 8,3 Гц), 7,54 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,29 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання:15,17 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 361 (МН+).
7.3.108	R935189: N2,N4-біс(індазолін -5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(індазолін -5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 5-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,7 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 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 14,33 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 361 (МН+).
7.3.109	N2,N4-біс(1-етоксікарбоніл-2-метилпропіл)-5-ціано-2,4-піримідиндіамін (R925814)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(1-етоксікарбоніл-2-метилпропіл)-5-ціано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанпіримідину та

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		складного валінетилового ефіру. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,15 (s, 1H), 6,10 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 5,67 (d, 1H, J= 8,1 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); РХ/МС: тривалість утримання: 30,41 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 392 (МН+).
7.3.110	N2,N4-біс(1-метоксікарбоніл-3-метилбутил)-5-циан-2,4-піримідиндіамін (R925815)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(1-метоксікарбоніл-3-метилбутил)-5-циан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанпіримідину та лейцінметилового ефіру. 1Н ЯМР (CDCl3): суміш ротамерів □ 8,15 (s, 1H), 6,10 та 5,49 (2d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,53 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання: 30,33 хвилин; чистота: 91 %; МС (маса/заряд): 392 (МН+).
7.3.111	N2,N4-біс(метоксікарбонілбензил)-5-циан-2,4-піримідиндіамін (R925819)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(метоксікарбонілбензил)-5-циан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанпіримідину та фенілгліцинметилового ефіру. 1Н ЯМР (CDCl3): суміш ротамерів □ 8,15 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 10H), 6,20 та 5,73 (2d, 1H, J= 6,6 Гц), 6,14 та 5,65 (2d, 1H, J= 6,3 Гц), 5,55 (d, 1H, J= 6,3 Гц), 5,39 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 3,79 та 3,78 (2s, 3H), 3,67 та 3,65 (2s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 30,22 хвилин; чистота: 91 %; МС (маса/заряд): 432 (МН+).
7.3.112	N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметил)феніл]-5-циан-2,4-піримідиндіамін (R926662)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметил)феніл]-5-циан-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-ціанпіримідину та етил 4-амінофенілацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,29 (bs, 1H), 7,46 (2d, 4H, J= 7,8 Гц), 7,28 (d, 2h, J= 8,1 Гц), 7,19 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 4,16 (2q, 4H, J= 6,3 Гц), 3,64 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,30-1,23 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 29,29 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 461 (МН+).
7.3.113	R935000: N2,N4-біс(2-метокси-5-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метокси-5-фенілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-феніл-2-анізидину та 2,4-дихлор-5-метилпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 7,76 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання: 31,53 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 489 (МН+).
7.1.114	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-толуідина та 2,4-дихлор-5-метилпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J= 3,6 Гц), 7,26-7,17 (m, 6H), 7,09-6,98 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21(s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,44 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 457 (МН+).
7.1.115	R935002: N2,N4-біс[(4-метокси-3-феніл)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[(4-метокси-3-феніл)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-феніл-4-анізидин гідрохлориду та 2,4-дихлор-5-метилпіримідину з додатком дизопропілетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,15 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7.76 (t, 1H, J= 2,3 Гц), 7,71 (s, 1 H), 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); РХ/МС: тривалість утримання: 32,01 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 489 (МН+).
7.3.116	R935003: N2,N4-біс[(4-феніл-2-метокси-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-метокси-5-метил)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-метил-4-феніл-2-анізидину та 2,4-дихлор-5-метилпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 9,25 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (t, 1H, J= 6,4 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання: 31,10 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 517 (МН+).
7.3.117	R935004: N2,N4-біс[[ді-(4-метоксифеніл)]метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[[ді-(4-метоксифеніл)]метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 1,1-ді(4-анізил)метиламіну та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 7,91 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,18 (d, 8H, J= 9,0 Гц), 6,85 (d, 8H, J= 9,0 Гц), 6,40 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 5,39 (d, 1H, J= 7,1 Гц), 3,81 (s, 6H), 3,78 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 32,76 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 581 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,91 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,39-7,25 (m, 20H), 6,51 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 5,77 (d, 1H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 33,46 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 461 (МН+).
7.3.119	R935006: N2,N4-біс[ді-(4-хлорфеніл)метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[ді-(4-хлорфеніл)метил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції бензгідриламіну та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 7,94 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,40-7,20 (m, 16H), 6,46 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 5,69 (d, 1H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 32,83 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 599 (МН+).
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-дихлорпіримідину. Н ЯМР (CDCl3): □ 7,81 (s, 1H), 7,25 (d, 4H, J= 8,4 Гц), 6,86 (app t, 4H, J= 8,4 та 8,7 Гц), 5,27-5,20 m (2H), 5,09 (dq, 1H, J= 6,4 та 7,0 Гц), 4,89 (dq, 1H, J= 6,4 та 7,0 Гц), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,40 (d, 6H, J= 7,0 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-дихлор-5-фторпіримідину та 2-(3-амінофеноксі)етанолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,50 (br s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,44 (d, 1H, J= 7.6 Гц), 7,26-7,19 (m, 4H), 7,10 (t, 1H, J= 7,6 Гц), 6,65 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 6,50 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 5,0 (br s, 2H), 3,91 (t, 2H, J= 5,2 Гц), 3,85 (t, 2H, J= 5,2 Гц), 3,68 (qt, 2H, J= 5,2 Гц), 3,66 (qt, 2H, J= 5,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 15,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 401 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-(2-метоксіетокси)аніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,96 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,36 (t, 1H, J= 1,7 Гц), 7,28 (t, 1H J= 1,7 Гц), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,98 (br s, 1H), 6,75 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,70 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,2 Гц), 6,58 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,2 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 (МН+).
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-ізопропілфенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-аміно-4-ізопропілфенолу та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,93 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,79 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,13 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,06 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,05 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,66 (d, 1H, J= 2,3 та 8,7 Гц), 6,57 (d, 1H, J= 2,3 та 8,7 Гц), 2,96 (m, 2H), 1,25 (d, 6H, J= 7,0 Гц), 1,13 (dd, 6H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,27 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 397 (МН+).
7.3.124	R935114: N2,N4-біс(3-	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-

	метоксікарбонілметиленфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-метоксікарбонілметиленфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-(метоксікарбонілметилен)аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,23 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,6 Гц), 7,64 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,51 (br s, 1H), 7,46 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,33 (br s, 1H), 7,29 (t, 1H, J= 7,6 Гц), 7.20 (t, 1H, J= 7,6 Гц), 7,06 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 6,93 (d, 1H, J= 7,6 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 (МН+).
7.3.125	R935162: N2, N4-біс(3,4-пропілендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-пірімідиндіамін	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-дихлор-5-фторпіримідину та (3,4-пропілендіокси)аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,8 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 8,3 (d, 1H, J= 3, Гц), 7,8 (dd, 1H, J= 2, та 8, Гц), 7,5 (d, 1H, J= 2, Гц), 7,3 (d, 1H, J= 2, Гц), 7,8 (dd, 1H, J= 2, та 8, Гц), 6,0 (d, 1H, J= 8, Гц), 6,0 (d, 1H, J= 8, 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 (МН+).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-фтораніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,58 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,1 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 Гц), 7,26 (t, 1H, J= 8,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 27,83 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 386 (МН+).
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-дихлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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 Гц), 6,43 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 4,35 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,30 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,01 хвилин; чистота: 96 %; МС (маса/заряд): 412 (МН+).
7.3.128	N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R925852)	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-дихлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,52 (s, 1H),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		10,28 (s, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,7 Гц), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,33 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 4.24 (s, 4H), 4,17 (s, 4H), 1,29 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 30,40 хвилин; чистота: 100 %; МС (маса/заряд): 496 (МН+).
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-дихлор-6-етоксікарбоніл-5-нітропіримідину та гліцинетилового ефіру гідрохлорида з доданням триетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): суміш ротамерів □ 8,99 та 8,80 (2bs, 1H), 6,22 та 6,00 (2bs, 1H), 4,45 (t, 2H, J= 7,2 Гц), 4,31-4,21 (m, 6H), 4,14 (d, 2H, J= 5,1 Гц), 1,39 (t, 3H, J= 7,2 Гц), 1,34-1,28 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,06 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 400 (МН+).
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-дихлорпіримідину та тираміну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 11,56 (bs, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,89 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,60 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 6,99 (d, 4H, J= 8,1 Гц), 6,65 (d, 4H, J= 8,1 Гц), 6,00 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 3,59-3,42 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,93 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 351 (МН+).
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-дихлорпіримідину та 2-амінобіфенілу. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,36 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,97 (d, 1H, J= 5,7 Гц), 7,80 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 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= 6,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 29,94 хвилин; чистота: 100 %; МС (маса/заряд): 415 (МН+).
7.3.132	N2,N4-біс(2-метокси-5-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925805)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метокси-5-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 5-феніл-орто-анізидину. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,88-7,84 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 7,30-7,14 (m, 14H), 7,10 (dd, 2H, J= 3,0 та 8,1 Гц), 6,48 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 30,09 хвилин; чистота: 94 %; МС (маса/заряд): 476 (МН+).
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 (235 мг, 98%) отримують в результаті реакції 5-аміно-2-гідроксибензойної кислоти (458 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 6,76 (d, J= 9,0 Гц, 1 Н), 6,88 (d, J= 9,6 Гц, 1 Н), 7,75 (dd, J= 3,0, 9,0 Гц, 1 Н), 7,90-7,94 (m, 3 Н), 8,02 (d, J= 3,9 Гц, 1 Н), 9,04 (s, 1 Н, NH), 9,28 (s, 1 Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -165,79; РХ (рідинна хроматографія): 16,02 хвилин, 86,82%; MS (m/z): 400,94 (МН+).
7.3.134	N2,N4-біс(4-метокси-3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925806)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метокси-3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 3-феніл-пара-анізидингідрохлориду з додаванням триетиламіна. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,93 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,88 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,29 (dd, 1H, J= 1,8 та 9,0 Гц), 7,26-7,18 (m, 13H), 7,10 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,46 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 29,99 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 476 (МН+).
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-дихлорпіримідину та 5-феніл-орто-толуідину. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,45 (bs, 1H), 10,01 (bs, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,69-7,22 (m, 17H), 2,28 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,69 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 443 (МН+).
7.3.136	N2,N4-біс(2-метокси-5-метил-4-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925808)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-метокси-5-метил-4-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 5-метил-4-феніл-орто-анізидину. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,99 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 6,3 Гц), 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= 5,4 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,69 хвилин; чистота: 93 %; МС (маса/заряд): 503 (МН+).
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-дихлор-5-трифторметилпіримідину та етил-4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,64 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,31 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,93 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,70 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 4,80 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,18 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 4,15 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,20 (t, 3H, J= 6,9 Гц), 1,19 (t, 3H, J= 6,9 Гц); 19F ЯМР (DMSO-d6): -16932; РХ/МС: тривалість утримання: 26,33 хвилин;

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 535 (МН+).
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-дихлор-5-трифторметилпіримідину та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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 8,1 Гц), 6,38 (d, 1H, J= 8,1 Гц); 19F ЯМР (DMSO-d6): -16979; РХ/МС: тривалість утримання: 19,04 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 363 (МН+).
7.3.139	N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметил)феніл]-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін (R926663)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етоксікарбонілметил)феніл]-5-трифторметил-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-трифторметилпіримідину та етил-4-амінофенілацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,31 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,45 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,30 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,18 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,16 (bs, 1H), 6,82 (bs, 1H), 4,16 (2q, 4H, J= 7,8 Гц), 3,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,27 (t, 3H, J= 7,8 Гц), 1,26 (t, 3H, J= 7,8 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): - 17223; РХ/МС: тривалість утримання: 28,07 хвилин; чистота: 99 %; МС (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-дихлор-5-фторпіримідину та 2,5-діметил-4-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,63 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 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; РХ/МС: тривалість утримання: 18,28; чистота; 94%; МС (маса/заряд): 369 (МН+).
7.3.141	N2,N4-біс(3-натрійфеноксі)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926461)	N2,N4-біс(3-натрійфеноксі)-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. 1Н ЯМР (D2O): □ 7,65 (bd, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J= 1,2 та 6,3 Гц), 6,31 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 6,23 (bd, 1H, J= 8,7 Гц); 19F ЯМР (D2O): -47016; РХ/МС: тривалість утримання: 15,68 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 313 (МН+).
7.3.142	N2,N4-біс(3-цианфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945051)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-цианфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (75 мг, 76%) отримують в результаті реакції 3-амінобензонітрилу (177 мг, 1,5 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (50 мг, 0,3 ммоль). 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 7,33 (dt, J= 1,8, 7,8 Гц, 1 Н), 7,46-7,52 (m, 2 Н), 7,59 (t, J= 7,8 Гц, 1 Н), 7,90 (ddd, J= 0,9, 2,1 та 8,4 Гц, 1 Н), 8,09 (ddd, J= 1,2, 2,4 та 8,4 Гц, 1 Н), 8,17 (d, J= 3,3 Гц, 1 Н), 8,31 (m, 1 Н), 8,35 (t, J= 2,1 Гц, 1 Н), 8,98 (br, 1 Н, NH), 9,02 (br, 1 Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -165,80; РХ/МС: 24,64 хвилин; чистота: 98,02%; МС (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-дихлор-5-фторпіримідину. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 4,82 (dd, J= 0,9 та 5,7 Гц, 2 Н), 4,86 (dd, J= 0,9 та 5,7 Гц, 2 Н), 5,14 (br, 2 Н), 7,31-7,40 (m, 6 Н), 7,75-7,89 (m, 5 Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -172,12; РХ/МС: 27,79 хвилин; чистота: 96,47%; МС (маса/заряд): 420,92 (МН+).
7.3.144	N2,N4-біс[4-(N-бензилпіперазино)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945152)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-бензилпіперазино)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (120 мг, 64%) отримують в результаті реакції 4-(N-бензилпіперазино)аніліну (400 мг, 1,5 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (50 мг, 0,3 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 2,63 (p, J= 2,4 Гц, 8 Н), 3,14 (t, J= 4,8 Гц, 4 Н), 3,19 (t, J= 4,8 Гц, 4 Н), 3,58 (s, 4 Н), 6,58 (d, 1 Н, NH), 6,67 (br, 1 Н, NH), 6,87 (d, J= 9,3 Гц, 2 Н), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2 Н), 7,33-7,39 (m, 12 Н), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 2 Н), 7,87 (d, J= 3,3 Гц, 1 Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -169,06; РХ/МС: 16,82 хвилин; чистота: 96,88%; МС (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 (180 мг, 88%) отримують в результаті реакції 3-гідроксі-2-метиланіліну (369 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 2,14 (s, 3 Н), 2,22 (s, 3 Н), 6,61 (d, J= 8,1 Гц, 1 Н), 6,78 (t, J= 8,7 Гц, 1 Н), 6,87 (d, J= 7.8 Гц, 1 Н), 6,99 (d, J= 9,0 Гц, 1 Н), 7,08 (t, J= 7,8 Гц, 1 Н), 7,13 (dd, J= 3.9, 8,4 Гц, 1 Н), 8,24 (d, J= 5,1 Гц, 1 Н), 8,32 (br, 1 Н, NH), 8,57 (br, 1 Н, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 16,51 хвилин; чистота: 90,47%; МС (маса/заряд): 341,07 (МН+).
7.3.146	N2,N4-біс(3-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950160)	2,4-дихлор-5-фторпіримідин (4,7 г, 28,1 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (150 мл) та H2O (15 мл). 3-нітроанілін (15,5 г, 112 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 20 годин (температура масляної бані-100оС). Далі, суміш охолоджують до 22оС та фільтрують. Залишок обережно промивають у 200 мл розчину MeOH–H2O (1:1 за об'ємом) та висушують у вакуумі. В результаті одержують 7,89 г (76%) N2,N4-біс(3-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у формі кристалів жовтого кольору. 1H ЯМР (DMSO-d6 + D2O): □ 8,63 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 8,41 Гц), 7,88 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,79 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,70 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,57 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (маса/заряд): 371,30 (M+, 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 (4,0 г, 10,8 ммоль) та 10%-ний Pd/C (1,2 г, містить 50% води) поміщають в формі суспензії у 300 мл EtOH–10%-ного водного розчину HCl (1 : 1) та гідрують в апараті Парра протягом 6 годин (22oC, 3,4 атм). Утворену суспензію фільтрують через целіт та бережно промивають у 20 мл розчину ДМФ –H2O (1:1 за об'ємом), а потім у 50 мл H2O. Отримані фільтрати концентрують при зниженому тиску до утворення масла блідо-жовтого кольору, яке потім розтирають 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 4,00 г чистого матеріалу (100%) відповідно до результату РХ/МС аналізу. Вільний амін одержують при додаванні 10 мл 1 N NaOH до розчину 1г солі HCl у 5 мл H2O. Утворений в результаті осад фільтрують, промивають водою та висушують у вакуумі протягом 24 годин з метою отримання N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (770 мг) у формі твердої фракції білого кольору. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,31 (t, 1H, J= 2,1 Гц), 7,21 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,08, (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,99 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 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-дихлор-5-фторпіримідину та 1,4-діамінобензолу. РХ/МС: тривалість утримання: 11,15 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 311,09 (MH+).
7.3.149	N2,N4-біс[3-(діметиламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950182)	2,4-дихлор-5-фторпіримідин (50 мг, 0,30 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (0,3 мл) та H2O (0,03 мл). N,N-3-діметилдіаміноанілін (163 мг, 1,2 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної бані: 70 oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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-дихлорпіримідин (45 мг, 0,30 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1 мл) та H2O (0,1 мл). 3-аміно-4-метиланілін (146 мг, 1,2 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 20 годин (температура масляної бані: 70 oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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): □ 8,13 (s, 1H), 6,95 (d, 2H, J= 7,5 Гц), 6,82 (d, 2H, J= 1,8 Гц), 6,60 (dd, 2H, J= 1,8, 7,5 Гц), 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-дихлюр-5-фторпіримідин (50 мг, 0,30 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1 мл) та H2O (0,1 мл). 3-аміно-4-метиланілін (146 мг, 1,2 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 20 годин (температура масляної бані: 70 oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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): □ 8,11 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,98 (bs, 1H) (7,68 (dd, 1H, J= 2,4, 8,1 Гц), 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-метилсульфоніламіно-)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950083)	2,4-дихлор-5-фторпіримідин (50 мг, 0,30 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1 мл) та H2O (0,1 мл). 4-метилсульфоніламіноанілін (335 мг, 1,8 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної бані: 100oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC. Залишок обережно промивають розчином MeOH–H2O (1:1) та висушують у вакуумі з метою отримання N2,N4-біс[(4-метилсульфоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,39 (bs, 1H), 7,32 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,98 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,62 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,52 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 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-дихлор-5-фторпіримідин (50 мг, 0,30 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1 мл) та H2O (0,1 мл). 4-бензилоксі-3-трифторметиланілін (481 мг, 1,8 ммоль) додають усуміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів (температура масляної бані: 70oC). Потім суміш охолоджують до 22oC, 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

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(CDCl3): □ 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-дихлор-5-фторпіримідин (50 мг, 0,30 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1 мл) та H2O (0,1 мл). 3-ціано-4-гідроксіанілін (241 мг, 1,8 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів (температура масляної бані: 70oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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-цианфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,96 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,82 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,79 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,71 (dd, 1H, J= 3,0, 8,8 Гц), 7,54 (dd, J= 3,0, 8,8 Гц), 6,94 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,84 (d, 1H, J= 8,8 Гц); РХ/МС: чистота: 97,2%; МС (маса/заряд): 362,98 (M+, 100).
7.3.155	N2,N4-біс[3-метилсульфоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950100)	2,4-дихлор-5-фторпіримідин (50 мг, 0,3 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (1 мл) та H2O (0,1 мл). 3-метилсульфоніламінанілін (300 мг, 1?5 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної бані: 70oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl3–ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс[3-метилсульфоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 8,01 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,46-7,68 (m, 4H), 7,49 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 7,13 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 6,89 (dd, 1H, J= 2,4, 8,2 Гц), 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-бутоксікарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950108)	2,4-дихлор-5-фторпіримідин (75 мг, 0,45 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (2 мл) та H2O (0,2 мл). 3-трет-бутоксікарбоніламіноанілін (374 мг, 1,8 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 40 годин (температура масляної бані: 70oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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-бутоксікарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 7,96 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 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= 8,2 Гц), 6,93 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 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-бутоксікарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950120)	2,4-дихлор-5-фторпіримідин (75 мг, 0,45 ммоль) розчиняють у суміші MeOH (2 мл) та H2O (0,2 мл). 4-трет-бутоксікарбоніламіноанілін (374 мг, 1,8 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 24 годин (температура масляної бані: 70oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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-бутоксікарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 7,96 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,63 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,49 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,37 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,24 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 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-[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 (10 мг, 0,02 ммоль) розчиняють у EtOH, додають N-метил-1,2-аміноетан (0,1 мл : 0,1 мл) та нагрівають суміш у колбі із зворотним холодильником протягом 3 днів (температура масляної бані: 70oC). Після цього суміш охолоджують до 22oC, 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 (DMSO-d6 + CD3OD): □ 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 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

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		утримання: 13,15 хвилин; чистота: 95,8%; МС (маса/заряд): 713,10 (МН+).
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-морфолінкарбоніл)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. 1Н ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 8,13 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,03 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,63 (dd, 1H, J= 2,4, 8,8 Гц), 7,57 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,49 (dd, 1H, J= 2,4, 8,4 Гц), 7,42 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,25 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,09 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); РХ/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. 1Н ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 8,16 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, J= 1,8, 8,8 Гц), 7,56 (d, 1H, J= 8,8Гц), 7,42 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,16 (t, 2H, J= 6,3 Гц), 2,28 (t, 2H, J= 6,3 Гц); РХ/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-дихлор-5-фторпіримідин (50 мг, 0,3 ммоль) розчиняють у суміші МеОН (1 мл) та Н2О (0,1 мл). 3-аміно-4-нітроанілін (184 мг, 1,2 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 3 днів (температура масляної бані: 70оС). Після цього суміш охолоджують до 22оС, концентрують до сухого стану при зниженому тиску та піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl3–ацетон, 9:1) з метою отримання N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна. 1Н ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 8,21 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,89 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J= 2,3; 9,4 Гц); РХ/МС: чистота: 91,1%; МС (маса/заряд): 401,00 (М+, 100).
7.3.165	N2,N4-біс(3-аміно-2,4-дифторфеніл)-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-дифторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-2,4-дифтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 16,98 хвилин; чистота: 91,7%; МС (маса/заряд): 382,97 (МН+).
7.3.166	N2,N4-біс(3-аміно-4-етоксифеніл)-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-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-4-етоксіаніліну. РХ/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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-5-метоксікарбоніланіліну. РХ/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-нітрофенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-5-трифторметиланіліну. РХ/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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-5-хлораніліну. РХ/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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-гідроксі-3-трифторметиланіліну. РХ/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-піримідиндіаміну 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-хлористоводневої солі. РХ/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-піримідиндіаміну хлористоводнева сіль (R950121)	N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін обробляють 2 еквівалентами HCl в діоксані. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску з утворенням N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін-HCl солі. РХ/МС: тривалість утримання: 11,15 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 311,09 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

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-дихлорпіримідину та 3-аміноаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 8,90 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 293,06 (МН+).
7.3.174	N2,N4-біс(3-аміно-2,4-дифторфеніл)-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-дифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 3-аміно-2,4-дифтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 16,62 хвилин; 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-дихлорпіримідину та 3-аміно-4-етоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,38 хвилин; чистота: 99,7%; МС (маса/заряд): 381,07 (МН+).
7.3.176	N2,N4-біс(3-аміно-5-метоксікарбоніларфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950132)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-аміно-4-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-аміно-5-метоксікарбоніларфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 3-аміно-5-метоксікарбоніланіліну РХ/МС: тривалість утримання: 15,25 хвилин; 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-дихлорпіримідину та 3-аміно-5-трифторметиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,23 хвилин; 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-дихлорпіримідину та 3-аміно-5-хлораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,45 хвилин; 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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-4-(N-феніламіно)-аніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,67 хвилин; 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-дихлорпіримідину 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-дихлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 10,61 хвилин; 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-дихлор-5-фторпіримідина та 5-аміно-2-фтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 11,48 хвилин; 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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміно-4-фтораніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,74 хвилин; 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-дихлор-5-фторпіримідин (33 мг, 0.2 ммоль) розчиняють у суміші МеОН (1 мл) та H2O (0,1 мл). 2-метил-5-нітроанілін (122 мг, 0,8 ммоль) додають у суміш та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 2 днів (температура масляної бані: 70оС). Після цього суміш охолоджують до 22оС, 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-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6 + CD3OD): □ 8,31 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 8,20 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 8,06 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,91 (dd, 1H, J= 2,3; 8,2 Гц), 7,65 (dd, 1H, J= 2,9; 8,8 Гц), 7,41 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); РХ/МС чистота: 87.4%; МС (маса/заряд): 399,20 (M+, 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-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 2-фтор-5-нітроаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 31,07 хвилин; чистота: 93,6%; МС

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(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-піримідиндіамін 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-гідроксіетиленаміно-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-гідроксіетиленаміно-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідина та 2-гідроксіетиленаміно-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-метоксі-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-гідроксіетиленаміно-5-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950156)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(2-метил-5-нітрофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(2-гідроксіетиленаміно-5-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлорпіримідину та 2-гідроксіетиленаміно-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-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950177)	N2,N4-біс(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: 29,34 хвилин; чистота: 97,2%; МС (маса/заряд): 427,07 (МН+).
7.3.199	N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950178)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-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-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		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-бутоксікарбонілметиленамінофенія)-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 хвилин; 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 хвилин; чистота: 96,3%; МС (маса/заряд): 483,08 (МН+).
7.3.202	N2,N4-біс(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N2-(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 етил бромацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 25,65 хвилин; чистота: 92,5%; МС (маса/заряд): 569,08 (МН+).
7.3.203	N2-(3-амінофеніл)-N4-(3-гідроксіетиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін та N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-гідроксіетиленамінофеніл)-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-гідроксіетиленамінофенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна та N4-(3-амінофеніл)-N2-(3-гідроксіетиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміна отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бром-2-гідроксіетану. РХ/МС: тривалість утримання: 9,84 хвилин; чистота: 89,5%; МС (маса/заряд): 355,10 (МН+).
7.3.204	N2,N4-біс(3-гідроксіетиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950181)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-гідроксіетиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бром-2-гідроксіетану. РХ/МС: тривалість утримання: 11,46 хвилин; чистота: 83,3%; МС (маса/заряд): 399,12 (МН+).
7.3.205	N2,N4-біс[3-(N-бензилоксіетиленаміно)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-бензилоксіетиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бензилоксі-2-брометану. РХ/МС: тривалість утримання: 32,92 хвилин; МС (маса/заряд): 579,17 (МН+).
7.3.206	N2-(3-амінофеніл)-N4-[3-(N-бензилоксіетиленаміно)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-бензилоксіетиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бензилоксі-2-брометану. РХ/МС: тривалість утримання: 23,79 хвилин; МС (маса/заряд): 445,11 (МН+).
7.3.207	N4-(3-амінофеніл)-N2-[3-(N-бензилоксіетиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950176)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-трет-бутоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-амінофенія)-N2-[3-(N-бензилоксіетиленаміно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 1-бензилоксі-2-брометану. РХ/МС: тривалість утримання: 23,64 хвилин; 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-піримідинаміна (0,028 г, 0,1 ммоль) у MeOH: H2O (1,8: 0,2 мл) додають 3-гідроксіанілін (0,033 г, 0,3 ммоль) та підігрівають суміш у герметично закритій трубці при температурі 100оС протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняють водою (10 мл), 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): □ 7,76 (bs, 1H), 7.30 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,10 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,89 (dd, 2H, J= 2,4 та 9 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,42 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 4,22 (m, 4H); 19F ЯМР (CDCl3 + CD3OD): -47196; РХ/МС: тривалість утримання: 19,55 хвилин; 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 естерифікація, що веде до утворення метилового ефіру.
7.3.209	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926211)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(гідроксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-амінофеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-бромоетанолу. РХ/МС: тривалість утримання: 19,55 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 355 (МН+).

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R925758)	(гідроксіметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гідроксіметил)феніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,78 (bs, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 6,94 (bs, 1H), 6,81-6,75 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (s, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): -47438; РХ/МС: тривалість утримання: 17,73 хвилин; чистота: 100 %; МС (маса/заряд): 369 (МН+).
7.3.210	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(гідроксіметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R925760)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(гідроксіметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гідроксіметил)феніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,92 (bs, 1H), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,36 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,19 (d, 1H, J= 2,1), 6,87 (dd, 1H, J= 2,7 та 8,7 Гц); 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,68 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): -4,7466; РХ/МС: тривалість утримання: 17,86 хвилин; чистота: 93 %; МС (маса/заряд): 369 (МН+).
7.3.211	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксі-2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін (R925765)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 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 7,5 Гц), 4,28-4,22 (m, 4H), 3,88 (ddd, 1H, J= 4,2; 7,2, та 14,1), 3.64-3,55 (m, 1H); 19F ЯМР (CDCl3): -47910; РХ/МС: тривалість утримання: 20,47 хвилин; чистота: 88 %; МС (маса/заряд): 383 (МН+).
7.3.212	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін (R925766)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(2R)-гідроксі-(1S)-метил-2-фенілетил)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,80 (bs, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,36-7,23 (m, 6H), 6,91 (dd, 1H, J= 3,0 та 9,0 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 5,17 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,01 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 1,10 (d, 3H, J= 6,3 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47840; РХ/МС: тривалість утримання: 21,43 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 397 (МН+).
7.3.213	N4-циклогексил-N2-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925794)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклогексил-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-циклогексил-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР

		(CD3OD): □ 7,62 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,31 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,86 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,68 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,23-4,16 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 1H), 2,03 (dd, 2H, J= 2,1 та 12,3 Гц), 1,80 (dt, 2H, J= 3,0 та 13,5 Гц), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,49-1,20 (m, 5H); 19F ЯМР (CD3OD): -48332; РХ/МС: тривалість утримання: 24,54 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 345 (МН+).
7.3.214	N4-(4-карбоксіциклогексил)-N2-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925795)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-карбоксіциклогексил)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-карбоксіциклогексил)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,62 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,31 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,84 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,70 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,23-4,18 (m, 4H), 3,99-4,08 (m, 1H), 2,59 (t, 1H, J= 3,9 Гц), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H); 19F ЯМР (CD3OD): -48152; РХ/МС: тривалість утримання: 19,31 хвилин; чистота: 96 %; МС (маса/заряд): 389 (МН+).
7.3.215	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925796)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксианіліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 9,30 (s, 1H), 9,12 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J= 9,0), 6,46 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 4,18-4,12 (m, 4H); 19F ЯМР (DMSO-d6): -46594; РХ/МС: тривалість утримання: 18,43 хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 355 (МН+).
7.3.216	N2-аліл-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925823)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіаміну, N2-аліл-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та аліламіну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,71 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,07 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,75 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,98-5,85 (m, 1H), 5,19 (dq, 1H, J= 1,8 та 16,8 Гц), 5,06 (dq, 1H, J= 1,8 та 10,5 Гц), 4,24-4,18 (m, 4H), 3,92-3,68 (m, 2H); 19F ЯМР (CD3OD): -48552; РХ/МС: тривалість утримання: 19,36 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 303 (МН+).
7.3.217	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926237)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифенія)-N2-(4-етилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-етиланіліну. 1H ЯМР

UA 82196 C2
UA 82196 C2

		(CDCl3): □ 7,87 (bs, 1H), 7,42 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,26 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,82 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,60 (bs, 1H), 4,23 (s, 4H), 2,59 (q, 2H, J= 7,5 Гц), 1,20 (t, 3H, J= 7,5 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47549; РХ/МС: тривалість утримання: 2531хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 367 (МН+).
7.3.218	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926690)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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= 8,7 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-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-(ізопропокси)феніл]-4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,04 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,14 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,70 (bs, 1H), 4,56 (2q, 1H, J= 5,7 Гц), 3,98 (s, 3H), 1,37 (d, 6H, J= 5,7 Гц); 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-гідроксіетил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926376)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-гідроксіетил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)]-4-піримідинаміну та 4-(2-гідроксіетилокси)аніліну. 1Н ЯМР (D2O): □8,40 (d, 1H J= 4 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 4-(2-N,N-діметиламіно)етоксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □7,80 (d, 1H J= 4 Гц), 7,47 (dd, 1H, J= 6,8 Гц, 2,7 Гц), 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-бензоксазін-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909238)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазін-3-он-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)]-4-піримідинаміну та сполуки 6-аміно-1,4-бензоксазін-3-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,18 (d, 1H J= 4 Гц), 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-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909241)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)]піримідинаміну та 6-аміно-1,4-бензоксазіну. 1Н ЯМР (CD3OD): □□□□(d, 1H, J= 4 Гц), 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-бензоксазін-6-іл)-N2-[3-етоксіокарбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909242)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-етоксіокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-етоксіокарбонілметиленоксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □8,2 (d, 1H, J= 4 Гц), 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= 7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,6 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 439 (МН+).
7.3.225	N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909243)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □7,83 (d, 1H, J= 4 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 (МН+).
7.3.226	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909245)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 8,12 (d, 1H, J= 4 Гц), 6,80 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,05 (m,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		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 (МН+).
7.3.227	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909246)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-трет-бутиланіліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 8,03(d, 1H, J= 4 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 (МН+).
7.3.228	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909248)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетил)оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(2-гідроксіетил)оксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 7,98 (d, 1H, J= 4 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 %; MS(m/e): 399 (МН+).
7.3.229	N2-(2,3-дігідробензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R909250)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідробензофурану. 1НЯМР (DMSO-d6): □ 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 (МН+).
7.3.230	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909255)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 7,89 (d, 1H, J= 4 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 %; MS(m/e): 402 (МН+).
7.3.231	5-фтор-N2-(2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926706)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(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. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,87 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,87 (d, 2H, J= 9,6 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,63 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 5,21 (dd, 1H, J= 6,3 та 10,5 Гц), 4,53 (2q, 1H, J= 5,7 Гц), 3,80 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J= 10,5 та 15,9 Гц), 3,35 (dd, 1H, J= 6,3 та 15,9 Гц), 1,34 (d, 6H, J= 5,7 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47664; РХ/МС: тривалість утримання: 23,78 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 439 (МН+).
7.3.232	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-[2-(N-морфолін)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926699)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-[2-(N-морфолін)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,34 (s, 1H), 9,17 (bs, 1H), 8,95 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,53 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H, 6,79 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 6,47 (dd, 1H, J= 1,2 та 5,7 Гц), 4,00 (t, 2H, J= 6,0 Гц), 3,56 (t, 4H, J= 4,5 Гц), 2,64 (t, 2H, J= 6,0 Гц), 2,44 (t, 4H, J= 4,5 Гц); 19F ЯМР (DMSO-d6): -46715; РХ/МС: тривалість утримання: 12,66 хвилин; чистота: 95 %; МС (маса/заряд): 426 (МН+).
7.3.233	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-[2-(N-морфолін)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926709)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]аніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,80 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,72 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,41 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,24 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,84 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,75 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 4,24 (bs, 4H), 4,11 (t, 2H, J= 5,4 Гц), 3,74-3,69 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, J= 5,4 Гц), 2,62-2,58 (m, 4H); 19F ЯМР (CD3OD): -47912; РХ/МС: тривалість утримання: 15,16 хвилин; чистота: 91 %; МС (маса/заряд): 468 (МН+).
7.3.234	5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926710)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,84 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,60 (d, 1H. J= 9,3 Гц), 7,09 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,93 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,40 (dt, 1H, J= 1,8 та 7,5 Гц), 4,15 (t, 2H, J= 5,4 Гц), 3,75-3,70 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, J= 5,1 Гц), 2,63-2,59 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 14,16 хвилин; чистота: 98 %; МС

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(маса/заряд): 426 (MH+).
7.3.235	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926711)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,56 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,13 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,91 (d, 2H, J= 9,6 Гц), 6,86 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 6,67 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 4,23-4,18 (m, 4H), 4,14 (t, 3H, J= 5,4 Гц), 3,74-3,70 (m, 4H), 2,82 (t, 3H, J= 5,4 Гц), 2,64-2,59 (m, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): -47914; РХ/МС: тривалість утримання: 15,97 хвилин; чистота: 94 %; МС (маса/заряд): 468 (MH+).
7.3.236	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(тетрагідро-(1H)-пірол-1-ілсульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926716)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(тетрагідро-(1H)-пірол-1-ілсульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(тетрагідро-(1H)-пірол-1-ілсульфоніл)аніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,11 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,82 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,27 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,08 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,23 (s, 4H), 3,10-3,06 (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,68 хвилин; чистота: 93 %; МС (маса/заряд): 472 (MH+).
7.3.237	N2-[3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)піперазин]пропіл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926717)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)піперазин]пропіл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)піперазин]пропіламіну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,79 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,37 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,56 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 5,48 (bs, 1H), 4,27-4,21 (m, 4H), 3,70 (d, 2H, J= 1,8 Гц), 3,36 (q, 2H, J= 6,3 Гц), 2,68-2,35 (m, 10H), 1,75 (q, 2H, J= 6,3 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -31693, -48483; РХ/МС: тривалість утримання: 18,20 хвилин; чистота: 97 %; МС (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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 10,16 (bs, 1H), 9,84 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,56 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,13 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,7 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,35 (dd, 1H, J= 6,6 та 10,5 Гц), 3,52 (dd, 1H, J= 10,5 та 16,5 Гц), 3,20 (dd, 1H, J= 6,6 та 16,5 Гц), 1,27 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,52 хвилин; чистота: 96 %; МС (маса/заряд): 437 (MH+).
7.3.239	N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926721)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(5-хлор-1-бензотіофен-3-іл)метил]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 8,08 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 8,02 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,97 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,63 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H, J= 1,8 та 9,3 Гц), 7,07 (bs, 1H), 6,85 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,56 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,77 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,14 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 25,89 хвилин; чистота: 97 %; МС (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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 3-амінофенолу. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 9,47 (bs, 1H), 9,33 (bs, 1H), 8,78 (bs, 1), 8,11 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 8,02 (d, 1H, J= J= 8,7 Гц), 7,98 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,69 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J= 1,8; 8,1 Гц), 7,07 (bs, 1H), 6,92 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,82 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,34 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 4,80 (s, 1H), 4,78 (s, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,32 хвилин; чистота: 93 %; МС (маса/заряд): 402 (MH+).
7.3.241	N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-N2-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926723)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тіо]етил]-N2-(3,4-етилендіокси)-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 (DMSO-d6): □ 9,09 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,87 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,68 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,11 (s, 4H), 3,83 (d, 2H, J= 1,2 Гц), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, J= 7,5 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,17 хвилин; чистота: 92 %; МС (маса/заряд): 466 (MH+).
7.3.242	N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-6-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиниламіну, N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-6-ілметил)-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	2,4-піримідиндіамін (R945168)	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. 1Н ЯМР (CDCl3) □ 4,24 (s, 4 Н), 4,45 (d, J= 6,0 Гц, 2 Н), 6,55 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 8,4 Гц, 1 Н), 6,66 (d, 1 Н), 6,84 (m, 4 Н), 6,90 (m, 1 Н), 7,14 (t, J= 8,1 Гц, 1 Н), 7,30 (m, 1 Н), 7,86 (d, J= 3,3 Гц, 1 Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3) □ -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-етилендіоксифеніл)-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. 1Н ЯМР (сульфоксід метилу -d6): □ 9,76 (bs, 1Н), 9,42 (bs, 1Н), 8,70 (bs, 1Н), 8,02 (d, 1Н, J= 5,1 Гц), 7,33-7,30 (m, 2Н), 7,24-7,18 (m, 1Н), 7,08-6,96 (m, 2Н), 6,42 (d, 1Н, J= 4,6 Гц), 3,82 (d, 2Н, J= 1,2 Гц), 3,68-3,61 (m, 2Н), 2,77 (t, 2Н, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,00 хвилин; чистота: 93 %; МС (маса/заряд): 424 (МН+).
7.3.244	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-феніл-5-метилізоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926743)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-феніл-5-метилізоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діметилізоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926744)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-діметилізоксазол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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)пірідин -5-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926727)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(етоксікарбонілметилентіо)пірідин -5-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(етоксікарбонілметилентіо)пірідину. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,30 (s, 1Н), 9,22 (s, 1Н), 8,62 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 8,06-8,01 (m, 2Н), 7,25 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,18-7,14 (m, 2Н), 6,80 (d, 1Н, J= 6,0 Гц), 4,22 (bs, 4Н), 4,07 (q, 2Н, J= 6,9 Гц), 3,95

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(s, 2H), 1,14 (t, 3H, J= 6,9 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926740)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(етоксікарбонілметиленоксі)піридин -5-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(етоксікарбонілметиленоксі)піридину. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,54 (bs, 1Н), 9,14 (bs, 1Н), 8,05 (s, 1Н), 7,88 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,54 (dd, 1Н, J= 2,7 та 10,2 Гц), 7,22 (d, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,10 (dd, 1Н, J= 1,8 та 8,7 Гц), 6,75 (d, 1Н, J= 9,0 Гц), 6,40 (d, 1Н, J= 9,9 Гц), 4,55 (s, 2Н), 4,20 (bs, 4Н), 4,10 (q, 2Н, J= 7,2 Гц), 1,18 (t, 2Н, J= 7,2 Гц).
7.3.248	5-бром-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925797)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-бром-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бром-2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 9,33 (s, 1Н), 9,06 (s, 1Н), 8,34 (s, 1Н), 8,14 (s, 1Н), 7,13-7,06-(m, 4Н), 6,94 (bs, 1Н), 6,61 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,54-6,50 (m, 1Н), 4,17-4,13 (m, 4Н); 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-етилендіоксифеніл)-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. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 8,08 (s, 1Н), 7,21 (t, 1Н, J= 8,1 Гц), 7,02-6,97 (m, 2Н), 6,71 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 5,91-5,77 (m, 1Н), 5,19-5,09 (m, 2Н), 3,94-3,89 (m, 2Н); РХ/МС: тривалість утримання: 18.33 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 322 (МН+).
7.3.250	5-ціан-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(метоксікарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін (R925820)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-ціан-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(метоксікарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-ціан-N4-(метоксікарбонілбензил)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,23 (s, 1Н), 7,41-7,32 (m, 5Н), 7,01 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 6,86-6,71 (m, 3Н), 6,54 (bs, 1Н), 5,48 (d, 1Н, J= 6,3 Гц), 4,31 (bs, 4Н), 3,68 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 25,53 хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 418 (МН+).
7.3.251	(R935172): N4-[4-[етоксікарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	[етоксікарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[4-[етоксікарбоніл(діметил)метил]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,31 (s, 1Н), 8,97 (s, 1Н), 8,03 (d, 1Н, J = 3,5 Гц), 7,70 (d, 2Н, J = 8,8 Гц), 7,29 (d, 1Н, J = 2,3 Гц), 7,23 (d, 2Н, J = 8,8 Гц), 6,98 (dd, 1Н, J = 2,1 та 8,8 Гц), 6,66 (d, 1Н, J = 8,2 Гц), 4,19-4,15 (m, 4Н), 4,07 (qt, 2Н, J = 7,0 Гц), 1,48 (s, 6Н), 1,10 (t, 3Н, J = 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 24,51 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 453 (МН+).
7.3.252	(R935173): N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-піримідин-2,4-діаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті відновлення N4-[4-[етоксікарбоніл(діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну за допомогою діізобутилалюмінійгідриду DIBALH. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,23 (s, 1Н), 8,94 (s, 1Н), 8,01 (d, 1Н, J = 3,5 Гц), 7,63 (d, 2Н, J = 8,8 Гц), 7,31-7,27 (m, 3Н), 6,98 (dd, 1Н, J= 2,9 та 8,8 Гц), 6,65 (d, 1Н, J = 8,8 Гц), 4,65 (t, 1Н, J = 5,3 Гц), 4,17-4,16 (m, 4Н), 3,39 (d, 2Н, J = 5,2 Гц), 1,20 (s, 6Н). 8,9 Гц), РХ/МС: тривалість утримання: 19,52 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 411 (МН+).
7.3.253	R935182: 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)фенія]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,16 (s, 1Н), 9,01 (s, 1Н), 8,10 (d, 1Н, J= 4,1 Гц), 7,51 (d, 2Н, J= 8,8 Гц), 7,37 (d, 1Н, J= 2,9 Гц), 7,32 (dd, 1Н, J= 2,9 та 8,8 Гц), 6,98 (d, 1Н, J= 8,3 Гц), 6,80 (d, 2Н, J= 8,3 Гц), 4,70 (s, 2Н), 4,12-4,05 (app qt, 4Н, J= 5,3 Гц), 3,68 (s, 3Н), 2,07 (q, 2Н, J= 5,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 20,51 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 441 (МН+).
7.3.254	R935185: 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)фенія]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,22 (s, 1Н), 9,18 (s, 1Н), 8,07 (d, 1Н, J= 3,5 Гц), 7,41-7,35 (m, 2Н), 7,32-7,28 (m, 2Н), 7,09 (t, 1Н, J= 8,2 Гц), 6,90 (d, 1Н, J= 8,2 Гц), 6,43 (dd, 1Н, J= 2,3 та 8,8 Гц), 4,65 (s, 2Н), 4,11-4,04 (app q, 4Н, J= 5,3 Гц), 3,67 (s, 3Н), 2,06

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(q, 2H, J= 5,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 20,57 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 441 (МН+).
7.3.255	R935187: N4-[3-(1-біс(етоксікарбоніл)етоксі)феніл]-5-фтор-N2-[4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(1-біс(етилоксікарбоніл)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(етоксікарбоніл)етоксі]аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,08 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,55 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,25 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,15 (d 1H, J= 8,3 Гц), 7,13 (d, 1H, J= 8,3 Гц), 6,91 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,51 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,3 Гц), 4,56 (q, 1H, J= 5,8 Гц), 4,19 (qt, 4H, J= 7,0 Гц), 1,61 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J= 5,8 Гц), 1,14 (t, 6H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 15,23 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 527 (МН+).
7.3.256	R935190: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,33-7,31 (m 1H), 7,24 (dd, 2H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 6,79 (d, J= 8,8 Гц), 4,20 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,66 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 379 (МН+)
7.3.257	R935191: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(індазолін -6-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,74 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,52 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 15,27 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 337 (МН+)
7.3.258	R935193: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,42 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 7,92 (s, 1H), 7,86 (app s, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,38 (dd, 1H, J= 2,3 та 9,3Гц), 7,21 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,09 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц). 6,79 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,20 (s, 4H), 4,02 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,09 хвилин; 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміна, 5-фтор-N4-(3-гідроксифенія)-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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,56 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 7,98 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,36 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,10 (br m, 3H), 6,66 (td, 1H, J= 1,7 та 7,0 Гц), 4,01 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 16,62 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 351 (МН+).
7.3.260	R935197: 5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-аміноіндазоліку. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 4,6 Гц), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J= 9,8 Гц), 7,46 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 1,7 та 9,8 Гц), 6,83 (d, 2H, J= 9,8 Гц), 4,55 (q, 1H, J= 5,8 Гц), 1,24 (d, 6H, J= 5,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 18,96 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 379 (МН+).
7.3.261	R935198: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін -5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,91 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,6 Гц), 7,94 (app s, 2H), 7,47 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,36 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,23 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,13(dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,20 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,17 хвилин; 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифенія)-N2-(індазолін -5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,78 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,6 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,38 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,17 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J= 1,1 та 8,2 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,79 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 337 (МН+).
7.3.263	R935203: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(1-метил-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(1-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	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 (DMSO-d6): □10,57 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,55 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,30 (d, 2H, J= 9,4 Гц), 6,82 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,53 (q, 1H, J= 6,4 Гц), 4,02 (s, 3H), 1,22 (d, 6H, J= 6,4 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 20,56 хвилин; 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-етилендіоксифеніл)-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 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 351 (МН+).
7.3.265	R935207: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксікарбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксікарбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(4-амінофеноксиметил)-2-метоксікарбоніл-фурану. 1H ЯМР (DMSO-d6): □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). РХ/МС: тривалість утримання: 22,85 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 493 (МН+).
7.3.266	R935208: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 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 8,2 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,06 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,61 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 19,39 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).
7.3.267	R935209: 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[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 (DMSO-d6): □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). РХ/МС: тривалість утримання: 17,60 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 423 (МН+).
7.3.268	R935214: 5-фтор-N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3,5-діметоксифеніл)-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-діметоксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □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). РХ/МС: тривалість утримання: 18,81 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 395 (МН+).
7.3.269	R935215: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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. РХ/МС: тривалість утримання: 16,08 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 408 (МН+).
7.3.270	R935218: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(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-ізопропоксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □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, 8,8 Гц), 5,26 (s, 2H), 4,47 (q, 1H, J= 5,8 Гц), 3,62 (s, 3H), 1,21 (d, 6H, J= 5,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 21,76 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).
7.3.271	R935219: N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-етилендіоксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □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 8,2 Гц), 6,67 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,62 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 18,99 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.272	R935220: 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □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 8,2 Гц), 6,31 (dd, 1H, J= 1,7 та 7,6 Гц), 5,29 (s, 2H), 3,62 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 16,16 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 409 (МН+).
7.3.273	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-фуранілметилен)-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-етилендіоксифеніл)-N2-(3-фуранілметилен)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінометиленфурану. РХ/МС: тривалість утримання: 19,99 хвилин; чистота: 88,4%; МС (маса/заряд): 343,07 (МН+).
7.3.274	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[(4-метоксифенілоксі)етил]-2,4-піримідиндіамін (R950204)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[(4-метоксифенілоксі)етил]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-(4-метоксифенілоксі)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,74 хвилин; чистота: 91,9%; МС (маса/заряд): 413,05 (МН+).
7.3.275	N2-[2,3-дігідробензо[b]фуран-5-ілметил]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950205)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2,3-дігідробензо[b]фуран-5-ілметил]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,3-дігідробензо[b]фуран-5-ілметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,43 хвилин; чистота: 97,5%; МС (маса/заряд): 395,05 (МН+).
7.3.276	N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-2-ілметил)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950206)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-2-ілметил)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,3-дігідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,49 хвилин; чистота: 87,6%; МС (маса/заряд): 411,01 (МН+).
7.3.277	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метилтіо)-1,3-бензотіаз-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R950201)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метилтіо)-1,3-бензотіаз-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-(метилтіо)-1,3-бензотіазол-6-аміну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,67 хвилин; чистота: 76,9%; МС (маса/заряд): 441,91 (МН+).
7.3.278	N2-[2,3-дігідробензо[b]фуран-5-ілметил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950213)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2,3-дігідробензо[b]фуран-5-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-дігідробензо[b]фуран-5-іл-метиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,80 хвилин; чистота: 99,2%; МС (маса/заряд): 353,08 (МН+).
7.3.279	N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-2-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950214)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,3-дігідро-1,4-бензодіоксін-2-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-бензодіоксин-2-іл-метиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,26 хвилин; чистота: 96,2%; МС (маса/заряд): 369,08 (МН+).
7.3.280	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(метилтіо)-1,3-бензотіаз-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950212)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(метилтіо)-1,3-бензотіаз-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-(метилтіо)-1,3-бензотіазол-6-аміну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,83 хвилин; чистота: 98,9%; МС (маса/заряд): 399,98 (МН+).
7.3.281	N2-(3-амінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950227)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-амінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 1,3-діамінобензолу. РХ/МС: тривалість утримання: 11,89 хвилин; чистота: 97,6%; МС (маса/заряд): 312,05 (МН+).
7.3.282	N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)]-5-фтор-N4-(3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950253)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)]-5-фтор-N4-(3-нітрофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 6-аміно-1,4-бензоксазіну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,52 хвилин; чистота: 99,5%; МС (маса/заряд): 382,93 (МН+).
7.3.283	N2-(етоксікарбонілметиленамінофеніл)-	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950215)	бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-етоксікарбонілметиленамінофеніланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,90 хвилин; чистота: 83,4%; МС (маса/заряд): 398,06 (МН+).
7.3.284	N2-(етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950229)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-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-циан-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(метоксікарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін (R925821)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-циан-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(метоксікарбонілбензил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-циан-N4-(метоксікарбонілбензил)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 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= 6,6 Гц), 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-(метоксиметиленокси)феніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926680)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-фтор-4-метоксиметиленоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-фтор-4-метоксиметиленоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну.
7.3.287	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926748)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксифеніл)-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926749)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926750)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксифеніл)-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926751)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-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-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945063)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (75 мг, 76%) отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну (110 мг, 1 ммоль) та N4-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (80 мг, 0.27 ммоль). 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ □ 4,51 (s, 2 Н), 6,64 (dm, J= 8,4 Гц, 1 Н), 7,06-7,14 (m, 5 Н), 7,70 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 2 Н), 8,27 (d, J= 6,0 Гц, 1 Н); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -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-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945071)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(ціанметиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (65 мг, 64%) у формі твердої фракції грязно-білого кольору отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну (94 мг, 0,86 ммоль) та 2-хлор-N4-[4-(ціанметиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну (80 мг, 0,29 ммоль). 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 5,16 (s, 2 Н), 6,64 (ddd, J= 1,8; 2,4 та 7,5 Гц, 1 Н), 7,03 (t, J= 2,1 Гц, 1 Н), 7,08-7,16 (m, 2 Н), 7,19 (d, J= 9,3 Гц, 2 Н), 7,77 (d, J= 9,3 Гц, 2 Н), 8,30 (d, J= 5,4 Гц, 1 Н), 10,04 (s, 1 Н, NH), 11,33 (s, 1 Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -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-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945109)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 3-амінобензонітрил (142 мг, 1,2 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (100 мг, 0,6 ммоль) утворюють 2-хлор-N4-(3-ціанфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (128 мг, 86%) у формі твердої фракції білого кольору. N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-ціанофеніл)-5-фтор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідинаміну (50 мг, 0,2 ммоль) та 3-амінофенолу (66 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 6,48 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 7,8 Гц, 1 H), 7,10 (t, J= 8,1 Гц, 1 H), 7,18 (ddd, J= 1,2; 2,1 та 8,1 Гц, 1 H), 7,33 (t, J= 2,1 Гц, 1 H), 7,45 (dt, J= 1,2 та 7,8 Гц, 1 H), 7,54 (t, J= 8,1 Гц, 1 H), 8,08 (d, J= 3,3 Гц, 1 H), 8,14 (ddd, J= 1,5; 2,7 та 8,4 Гц, 1 H), 8,39 (t, J= 2,1 Гц, 1 H), 8,58 (s, 1 H, NH), 8,84 (s, 1 H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -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-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945110)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-ціанфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (30 мг, 38%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-ціанфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг, 0,2 ммоль) та 4-(метоксікарбонілметиленокси)аніліну (109 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,74 (s, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2 H), 7,46 (dt, J= 1,5 та 7,5 Гц, 1 H), 7,54 (t, J= 7,8 Гц, 1 H), 7,60 (dd, J= 1,8 та 9,0 Гц, 2 H), 8,03-8,07 (m, 2 H), 8,43 (m, 1 H), 8,48 (br, 1 H, NH), 8,80 (br, 1 H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -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-гідроксифеніл)-N2-[2-(індол-3-іл)етил]-2,4-піримідиндіамін (R945117)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(індол-3-іл)етил]-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 53%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50 мг, 0,21 ммоль) та триптаміну (100 мг, 0,62 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 3,01 (t, J= 7,2 Гц, 2 H), 3,61 (t, J= 7,2 Гц, 2 H), 6,51 (ddd, J= 0,9; 2,1 та 8,1 Гц, 1 H), 6,96 (td, J= 0,9 та 7,2 Гц, 1 H), 7,03-7,09 (m, 3 H), 7,22 (d, J= 7,5 Гц, 1 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 7,53 (d, J= 7,8 Гц, 1 H), 7,72 (d, J= 4,5 Гц, 1 H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): □ -171,72; РХ/МС: тривалість утримання: 20,17 хвилин; 95,66%; МС (маса/заряд): 364,05 (МН+).
7.3.296	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945118)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (130 мг) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (80 мг, 0,33 ммоль) та 3-метоксікарбонілметиленоксіаніліну (180 мг, 0,99 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,74 (s, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 6,71 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 6 H), 8,32 (d, J= 5,1 Гц, 1 H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,37 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 384,70 (МН+).
7.3.297	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945124)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (90 мг, 74%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (80 мг, 0,28 ммоль) та 3-метоксікарбонілметиленоксіаніліну (154 мг, 0,85 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 3,80 (s, 3H), 4,27 (q, J= 0,9 Гц, 4H), 4,58 (s, 2H), 6,54 (ddd, J= 0,9; 2.7 та 8,1 Гц, 1H), 6,65 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,98 (dd, J= 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 6,98 (br, 1 H), 7,09 (ddd, J= 1,2; 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,18 (t, J= 8., Гц, 1H), 7,24 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -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-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945125)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (80 мг, 66%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну (80 мг, 0,28 ммоль) та метил 3-амінофеноксіацетату (154 мг, 0,85 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3) □ 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,52 (p, J= 6,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,53 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,69 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,16 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,92 (d, J= 3,0 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -167,64; РХ/МС: тривалість утримання: 24,70 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 427,00 (МН+).
7.3.299	N2-[4-(амінокарбонілметиленокси)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945064)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл))-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(амінокарбонілметиленокси)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (60 мг, 41%) отримують в результаті реакції 4-(амінокарбонілметиленокси)аніліну (198 мг, 1,2 ммоль) та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (95 мг, 0,4 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 4,55 (s, 2H), 6,75 (dm, J= 7,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 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-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945132)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (490 мг, 2,4 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (200 мг, 1,2 ммоль). 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (30 мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (40 мг, 0,12 ммоль) та 3-амінофенолу (40 мг, 0,36 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 2,61 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,50 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 7,8 Гц, 1H), 6,76 (ddd, J= 0,6; 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 6,80-6,85 (m, 3H), 7,12 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,23 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,94 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,98 (t, J= 2,4 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -167,19; РХ/МС: тривалість утримання: 18,88 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 408,97 (МН+).
7.3.301	N2-[4-(амінокарбонілметокси)феніл]-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945133)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (10 мг, 24%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (30 мг, 0,09 ммоль) та 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (45 мг, 0,27 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 2,62 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,77 (ddd, J= 1,2; 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,94 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,25 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,34 (ddd, J= 0,9; 1,8; 9,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,81 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,99 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,45 (br, 1H, NH), 8,57 (br, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -168,20; РХ/МС: тривалість утримання: 16,80 хвилин; чистота: 84,91%; МС (маса/заряд): 466,05 (МН+).
7.3.302	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945128)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (30 мг, 47%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (40 мг, 0,14 ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (87 мг, 0,42 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 2,62 (s, 3H), 4.26 (q, J= 2.1 Гц, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.63-6.67 (m, 2H), 6.85 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,09 (dt, J= 0,9 та 6,9 Гц, 1H), 7,19 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,42 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 3,0 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -167,47; РХ/МС: тривалість утримання: 21,26 хвилин; чистота: 96,72%; МС (маса/заряд): 451,01 (МН+).
7.3.303	5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945129)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 63%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну (40 мг, 0,14 ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (87 мг, 0,42 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 1,32 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,52 (p, J= 6,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,64 (ddd, J= 1,2; 2,7 та 8,1 Гц, 1 H), 6,70 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,16 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,38 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,91 (d, J= 3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -167,55; РХ/МС: тривалість утримання: 24,49 хвилин; 96,15%; МС (маса/заряд): 451,08 (МН+).
7.3.304	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945137)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (40 мг, 0,12 ммоль) та 3,4-етилендіоксіаніліну (55 мг, 0,36 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 2,60 (s, 3H), 4,24 (q, J= 2,7 Гц, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,81 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J= 1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J= 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,94 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,98 (br, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3) □ -168,23; РХ/МС: тривалість утримання: 21,20 хвилин; чистота: 91,09%; МС (маса/заряд): 450,99 (МН+).
7.3.305	5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945138)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (40 мг, 0,12 ммоль) та 4-ізопропоксіаніліну (55 мг, 0,36 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 1,31 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,48 (p, J= 6,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,87 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,92 (dd, J= 1,2 та 8,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,94 (d, J= 3,0 Гц, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -168,46; РХ/МС: тривалість утримання: 24,95 хвилин; чистота: 73,74%; МС (маса/заряд): 451,06 (МН+).
7.3.306	N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 4-аміно-2,6-діметилфенолу (823 мг, 6 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (500 мг, 3 ммоль). Після цього, N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (500 мг, 65%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (500 мг, 1,87 ммоль) та 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну (500 мг, 2,76 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 2,16 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,79 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,01-7,06

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(m, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,26 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,93 (d, J= 5,7 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): □ -163,31; РХ/МС: тривалість утримання: 20,44 хвилин; чистота: 84,25%; МС (маса/заряд): 413,03 (МН+).
7.3.307	N4-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945146)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(бензотіофен-3-ілметил)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції бензотіофен-3-ілметиламіну (244 мг, 1,5 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (50 мг, 0,3 ммоль). Після цього, N4-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 36%) отримують в результаті реакції N4-(бензотіофен-3-ілметил)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу (200 мг, 1,83 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 4,45 (br, 1H), 4,95 (dd, J= 1,2 та 5,4 Гц, 2H), 5,33 (br, 1H), 6,40 (ddd, J= 1,2; 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,85 (ddd, J= 0,9; 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 6,91 (br, 1H), 7,05 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,81 (dd, J= 1,2 та 5,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,92 (m, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -168,89; РХ/МС: тривалість утримання: 21,91 хвилин; чистота: 99,34%; МС (маса/заряд): 366,96 (МН+).
7.3.308	5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (R945147)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-піридилметил)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3-піридилметиламіну (162 мг, 1,5 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (50 мг, 0,3 ммоль). Після цього, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 43%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-піридилметил)-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу (200 мг, 1,83 ммоль). 1Н ЯМР (CD3OD): □ 4,71 (s, 2H), 6,38 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,88 (ddd, J= 0,9; 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,00 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,14 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,37 (dd, J= 4,8 та 7,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 2,1 та 7,5 Гц, 1H), 8,39 (dd, J= 1,2 та 7,8 Гц, 1H), 8,57 (d, J= 2,1 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): □ -170,99; РХ/МС: тривалість утримання: 8,82 хвилин; чистота: 92,90%; МС (маса/заряд): 312,05 (МН+).
7.3.309	N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945148)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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-дихлор-5-фторпіримідину. N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (850 мг, 55%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну з 3-метоксікарбонілметиленоксіанілином (1,95г, 11 ммоль). 1Н ЯМР (CD3OD): □ 2,22 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,50 (dt, J= 2,7 та 6,3 Гц, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H),

		7,24 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 7,30 (t, J= 1,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 3,9 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): □ -168,70; РХ/МС: тривалість утримання: 20,63 хвилин; чистота: 98,56%; МС (маса/заряд): 432,96 (МН+).
7.3.310	N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945151)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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 (188 мг, 1,5 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (50 мг, 0,3 ммоль). Після цього, N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (50 мг, 51%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу (200 мг, 1,83 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 2,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,39 (d, J= 5,1 Гц, 2H), 5,24 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,52 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,13 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,71 (m, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -167,84; РХ/МС: тривалість утримання: 19,83 хвилин; чистота: 96,32%; МС (маса/заряд): 329,05 (МН+).
7.3.311	N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945153)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[3-метоксі-4-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 2,6-діметил-1-метоксі-4-нітробензол отримують в результаті реакції 2,6-діметил-4-нітрофенолу (1,67 г, 10 ммоль), карбонату калію (13 г, 0,1 моль) та іодометану (2,5 мл, 50 ммоль). Після цього, 3,5-діметил-4-метоксіанілін отримують в результаті гідрування 2,6-діметил-1-метоксі-4-нітробензола. Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3,5-діметил-4-метоксіаніліну (400 мг, 2,6 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (200 мг, 1,2 ммоль). N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (180 мг, 35%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метоксікарбонілметиленокси)аніліну (650 мг, 3,6 ммоль). 1Н ЯМР (CD3OD): □ 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 8,4 Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,96 (d, J= 5,4 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): □ -162,92; РХ/МС: тривалість утримання: 23,13 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 427,04 (МН+).
7.3.312	N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945155)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 63%) отримують в результаті реакції N4-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідинаміну (50 мг, 0,12 ммоль) та 3,4-етилендіоксіаніліну (0,045 мл, 0,36 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 2,64 (t, J= 4,8 Гц, 4Н), 3,20 (t, J= 4,8 Гц, 4Н), 3,59 (s, 2Н), 4,24 (m, 4Н), 6,61 (d, 1Н, NH), 6,68 (br, 1Н, NH), 6,76 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,88 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц, 1Н), 6,93 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,19 (d, J= 2,4 Гц, 1Н), 7,28-7,36 (m, 5Н), 7,47 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,87 (d, J= 3,3 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -168,66; РХ/МС: тривалість утримання: 18,05 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 513,10 (МН+).
7.3.313	N2-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945162)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[(2,5-діметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 59%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50 мг, 0,21 ммоль) та (2,5-діметил-3-фурил)метиламіну (80 мг, 0,63 ммоль). 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 2,14 (s, 6Н), 4,37 (d, J= 4,2 Гц, 2Н), 5,96 (s, 1Н), 6,77 (d, J= 6,6 Гц, 1Н), 7,23-7,28 (m, 2Н), 7,44 (s, 1Н), 8,11 (d, J= 4,8 Гц, 1Н), 9,05 (br, 1Н), 9,75 (br, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -165,77; РХ/МС: тривалість утримання: 19,23 хвилин; чистота: 94,89%; МС (маса/заряд): 329,08 (МН+).
7.3.314	N2-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945163)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-бензилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (30 мг, 33%) отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг, 0,18 ммоль) та 4-(4-бензилпіперазин)аніліну (142 мг, 0,53 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 2,63 (t, J= 4,8 Гц, 4Н), 3,16 (t, J= 4,8 Гц, 4Н), 3,58 (s, 2Н), 4,27 (m, 4Н), 6,56 (d, 1Н, NH), 6,70 (br, 1Н, NH), 6,82 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,89 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 6,96 (dd, J= 2,7 та 8,7 Гц, 1Н), 7,28 (d, J= 2,7 Гц, 1Н), 7,30-7,36 (m, 5Н), 7,39 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,88 (d, J= 3,3 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -168,94; РХ/МС: тривалість утримання: 18,12 хвилин; чистота: 98,42%; МС (маса/заряд): 512,95 (МН+).
7.3.315	N2-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945164)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(бензотіофен-3-ілметил)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 53%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50 мг, 0,21 ммоль) та бензотіофен-3-іл-метиламіну (100 мг, 0,61 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 4,82 (d, J= 6,0 Гц, 2Н), 6,45 (dd, J= 8,1 Гц, 1Н), 6,70 (m, 1Н), 6,80 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,03 (t, J= 8,1 Гц, 1Н), 7,22 (m, 1Н), 7,34 (s, 1Н), 7,39-7,46 (m, 2Н), 7,82 (m, 1Н), 7,89-7,92 (m, 2Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -170,02; РХ/МС: тривалість утримання: 21,29 хвилин; чистота: 92,97%; МС (маса/заряд): 367,03 (МН+).

7.3.316	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (R945165)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50 мг, 0,21 ммоль) та 3-піридилметиламіну (68 мг, 0,63 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 4,40 (d, J= 6,3 Гц, 2Н), 5,60 (br, 1Н), 6,62-6,70 (m, 3Н), 7,05 (br, 1Н), 7,14 (t, J= 8,1 Гц, 1Н), 7,30 (dd, J= 5,1 та 7,8 Гц, 1Н), 7,73 (d, J= 7,5 Гц, 1Н), 7,80 (d, J= 3,3 Гц, 1Н), 8,49 (d, J= 4,5 Гц, 1Н), 8,66 (s, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -169,52; РХ/МС: тривалість утримання: 9,41 хвилин; чистота: 99,25%; МС (маса/заряд): 312,01 (МН+).
7.3.317	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (R945166)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-піридилметил)-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 62%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (50 мг, 0,21 ммоль) та 2-піридилметиламіну (68 мг, 0,63 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3): □ 4,73 (d, J= 6,3 Гц, 2Н), 5,85 (t, J= 6,0 Гц, 1Н, NH), 6,48 (d, J= 6,9 Гц, 1Н), 6,61 (dd, J= 2,7 та 8,1 Гц, 1Н), 6,67 (s, 1Н), 7,13 (t, J= 8,1 Гц, 1Н), 7,21 (dd, J= 5,1 та 7,5 Гц, 1Н), 7,49 (d, J= 7,5 Гц, 1Н), 7,69 (td, J= 1,8 та 7,8 Гц, 1Н), 7,85 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 8,38 (br, 1Н), 8,56 (dd, J= 1,2 та 3,9 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -170,49; РХ/МС: тривалість утримання: 10,10 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 312,08 (МН+).
7.3.318	N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926802)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,98 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 357 (МН+).
7.3.319	N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926803)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-етоксікарбоніл-7-амініоіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 24,21 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 452 (МН+).
7.3.320	N2-(3,4-діметоксифеніл)-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926108)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діметоксифеніл)-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-діметоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3):

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		□ 7,89 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,45 (bd, 2H, J= 9 Гц), 7,20 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,96-6,77 (m, 5H), 6,63 (bs, 1H), 4,03 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J= 7,2 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47473.
7.3.321	N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926146)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксианіліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,79 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,54 (dd, 2H, J= 2,4 та 7,2 Гц), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,87 (dd, 2H, J= 2,4 та 4,2 Гц), 6,41 (m, 1H), 4,02 (q, 2H, J= 6,6 Гц), 1,38 (t, 3H, J= 6,9 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -47444; РХ/МС: тривалість утримання: 21,15 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 341 (МН+).
7.3.322	N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926213)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-етоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □7,87 (d, 1H, J= 3Гц), 7,47 (dd, 2H, J= 2,4 та 5,1 Гц), 7,18 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 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= 6,9 Гц), 1,43 (t, 3H, J= 7,2 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47467; РХ/МС: тривалість утримання: 24,32 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 383 (МН+).
7.3.323	N4-(3,4-діметоксифеніл)-N2-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926145)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діметоксифеніл)-N2-(4-етоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-етоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □7,90 (bs, 1H), 7,37 (dd, 2H, J= 2,4 та 6,3 Гц), 7,21 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,03 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 6,86-6,80 (m, 4H), 6,65 (bs, 1H), 4,00 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J= 6,9 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47501; РХ/МС: тривалість утримання: 22,69 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 385 (МН+).
7.3.324	N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926147)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксианіліну. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,77 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,15 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 7,00-6,90 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,40 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,20 (t, 3H); 19F ЯМР (CD3OD): -47223; РХ/МС: тривалість утримання: 17,94 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 357 (МН+).
7.3.325	N2-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926113)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-діметоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,90 (d, 1H, J= 6,6 Гц), 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= 7,8 Гц), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); 19F ЯМР (CDCl3): -47229; РХ/МС: тривалість утримання: 17,77 хвилин; чистота: 78%; МС (маса/заряд): 357 (МН+).
7.3.326	N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926395)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-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 (CD3OD): □ 7,90 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,35 (dd, 2H, J= 2,1 та 7,2 Гц), 7,13 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 7,10 9d, 1H, J= 6,6 Гц), 6,96 (dd, 2H, J= 2,4 та 7,2 Гц), 6,67 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -21885; РХ/МС: тривалість утримання: 20,18 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 399 (МН+).
7.3.327	5-бром-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926396)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-бром-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та етил-4-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 21,64 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 459 (МН+).
7.3.328	N2-(4-етоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926211)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-етоксіаніліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,88 (bs, 1H), 7,40 (bd, 2H, J= 8,7 Гц), 7,27 (bd, 2H, J= 6,3 Гц), 6,95 (dd, 1H, J= 3 та 9 Гц), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,28 (bs, 4H), 4,01 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,40 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,46 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 383 (МН+).
7.3.329	N2-(3,4-діметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926212)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		діметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,98 хвилин; чистота: 74%; МС (маса/заряд): 399 (МН+).
7.3.330	N2-(3-хлор-4-фторфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926218)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-фторфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-фтораніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 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); РХ/МС: тривалість утримання: 25,04 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 392 (МН+).
7.3.331	N2-(4-трет-бутилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926219)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-трет-бутилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-трет-бутиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,85 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,44 (bdd, 2H, J= 6,3 Гц), 7,35-7,31 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H, J= 2,7 та 8,7 Гц), 6,83 (d, 1H, J= 9 Гц), 6,80 (bs, 1H), 4,23 (s, 4H), 1,28 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,67 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 395 (МН+).
7.3.332	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926220)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-фтораніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 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); РХ/МС: тривалість утримання: 22,87 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 357 (МН+).
7.3.333	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926221)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-фтораніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,76 (d, 1H, J= 5,6 Гц), 7,39 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J= 9 Гц), 4,21 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,60 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 357 (МН+).
7.3.334	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксіетил)-2,4-піримідиндіамін (R926229)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)--5-фтор -N2-(2-метоксіетил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-метоксіетиламіну. 1Н ЯМР

		(CDCl3): □ 7,81 (bs, 1H), 7,33 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,93 (dd, 1H, J= 2,4 Гц та 9 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 9 Гц), 6,53 (s, 1H), 4,25 (bs, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,36 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,01 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 321 (МН+).
7.3.335	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксібензил)-2,4-піримідиндіамін (R926230).	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксібензил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-метоксибензиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,81 (d, 1H, J= 2.7 Гц), 7,27 (m, 3H), 6,86 (m, 3H), 6,52 (s, 1H). 5,14 (s, 1H), 4,46 (d, 2H, J= 5,4 Гц), 4,24 (s, 4H), 3,78 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 23,06 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 383 (МН+).
7.3.336	N2-(2,2-дифторбензодіоксол-5-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926386)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,2-дифторбензодіоксол-5-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,2-дифтор-5-амінобензодіоксолу. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 5,6 Гц), 7,87 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 9Гц), 4,21 (bs, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): -14012 та -46487; РХ/МС: тривалість утримання: 25,32 мин,; чистота:100%; МС (маса/заряд): 419 (МН+).
7.3.337	N2-(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926476)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-етоксікарбоніл-5-аміноіндолу. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,84 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,76 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,50 (d, 1H, J= 9 Гц), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,03 (bd, 1H, J= 8,7 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,38 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 4,22 (s, 4H), 1,41 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,58 мин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).
7.3.338	N2-(4-цианометиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926480)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-цианометиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-цианометиленоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,87 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,38 (bs, 1H), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,96-6,86 (m, 3H), 6,65 (bd, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,29 (m, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): -47416; РХ/МС: тривалість утримання: 20,49 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 394 (МН+).
7.3.339	N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926482)	гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 10,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,19-7,02 (m, 5H), 6,86 (d, 1H, 9Гц), 6,71 (dd, 1H, J= 1,8 та 9 Гц), 4,51 (s, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,29 (t, 3H, J= 7,5 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -45640; РХ/МС: тривалість утримання: 22,71 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 441 (МН+).
7.3.340	N2-(3-етоксікарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925745)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксікарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-етоксікарбоніланіліну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,04 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,68 (bd, 1H, J= 7,5 Гц), 7,35 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J= 3 та 8,7 Гц), 6,83 (d, 1H, J= 9 Гц), 6,64 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 4,26 9s, 4H), 1,35 (t, 3H, J= 7,5 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47247; РХ/МС: тривалість утримання: 15,88 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 411 (МН+).
7.3.341	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксіетил)-2,4-піримідиндіамін (R925746)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гідроксіетил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-гідроксіетиламіну. 1H ЯМР (CD3OD): □7,7 (bs, 1H), 7,32 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 6,75 (d, 1H, J= 8,9 Гц), 4,21 (s, 4H), 3,67 (t, 2H, J= 5,7 Гц), 3,38 (t, 2H, J= 5,4 Гц); 19F ЯМР (CD3OD): -48518; LCMD: тривалість утримання: 15,54 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 307 (МН+).
7.3.342	N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925747)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-4-амінофеноксіацетату. 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,88 (bs, 1H), 7,42 (dd, 2H, J= 2,4 та 6,9 Гц), 7,28 (d, 1H, J= 3 Гц), 6,95-6,81 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 4,59 (s, 4H), 4,28 (q, 2H, J= 6,2 Гц), 1,30 (t, 3H, J= 6,1 Гц); 19F ЯМР (CDCl3): -47570; РХ/МС: тривалість утримання: 22,74 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 441 (МН+).
7.3.343	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940233)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,20 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 360 (М+); 1H ЯМР (CDCl3): □7,93 (1H, d, J= 3,1 Гц), 7,54 (1H, d, J= 2,6 Гц), 7,30 (1H, t, J= 2,1 Гц), 7,21 (1H, t, J= 7,9 Гц), 7,02 (3H, m), 6,78 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J= 7,9 Гц, J= 2,1 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,20 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 360 (М+); 1H ЯМР (DMSO-d6): □9,26 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,14 (1H, d, J= 4,5 Гц), 7,66 (1H, d, J= 2,1 Гц), 7,60 (1H, d, J= 2,1 Гц), 7,29 (1H, d, J= 8,4 Гц), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, t, J= 8,4 Гц), 6,41 (1H, d, J= 8,4 Гц), 2,30 (3H, s).
7.3.345	N2-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолінил)пропіл]оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940250)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолінил)пропіл]оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолінил)пропіл]оксифеніл]-4-піримідинаміну та 3,4-діметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання тривалість утримання : 14,72 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 484 (МН+); 1H ЯМР (CDCl3): □7,89 (1H, d, J= 3,3 Гц), 7,47 (2H, d, J= 9 Гц), 7,22 (1H, d, J= 2,2 Гц), 6,93-6,76 (5H, m), 6,64 (1H, d, J= 2,2 Гц), 4,01 (2H, t, J= 5,6 Гц), 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-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолінил)пропіл]оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940251)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолінил)пропіл]оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолінил)пропіл]оксифеніл]-4-піримідинаміну та 2-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання : 15,19 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 488 (МН+); 1H ЯМР (CDCl3): □ 7,89 (1H, d, J= 3,3 Гц), 7,52 (1H, d, J= 2,5 Гц), 7,44 (2H, d, 8,7 Гц), 6,97 (1H, d, J= 2,5 Гц), 6,91 (2H, d, 9 Гц), 6,71 (1H, s), 6,64 (1H, 2,5 Гц), 4,03 (2H, t, J= 6,03 Гц), 3,74 (4H, t, J= 4,65 Гц), 2,60-2,43 (6H, m), 2,23 (3H, s), 1,49 (2H, m).
7.3.347	N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940253)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання : 21,79 хвилин; чистота: 91 %; МС (маса/заряд): 427 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,80 (1Н, s), 8,30 (1Н, s), 8,23 (1Н, d, J= 4,5 Гц), 7,37-7,17 (5Н, m), 6,66 (1Н, d, J= 9 Гц), 4,73 (2Н, s), 4,25 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 2,23 (6Н, s), 1,29 (3Н, t, J= 7,0 Гц).
7.3.348	N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін (R940266)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 28,17 хвилин; чистота: 96 %; МС (маса/заряд): 439 (М+), 440 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,40 (1Н, s), 9,19 (1Н, s), 8,21 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,78 (1Н, d, J= 8,5 Гц) 7,60 (2Н, m), 7,48 (1Н, t, J= 2 Гц), 7,31 (1Н, t, J= 8,5 Гц), 7,25 (1Н, t, J= 8,5 Гц), 7,02 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 6,70 (1Н, dd, J= 8,5 та 2 Гц), 4,79 (2Н, s), 4,26 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 1,33 (9Н, s), 1,29 (3Н, t, J= 7,2 Гц).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. (R=CO2Me). РХ/МС: тривалість утримання: 25,41 хвилин; чистота: 60,61 %; МС (маса/заряд): 411 (МН+); 1Н ЯМР(DMSO-d6): □ 9,38 (1Н, s), 9,29 (1Н, s), 8,20 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,85 (1Н, d, J= 9,3 Гц), 7,58 (1Н, t, J= 1,6 Гц), 7,43-7,33 (3Н, m), 7,18 (1Н, t, J= 8,2 Гц), 7,05 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 6,53 (1Н, dd, J= 8,4 Гц, J= 2,1 Гц), 4,72 (2Н, s), 3,79 (3Н, s), 2,95 (1Н, квинтуплекс J= 7.2 Гц), 1,26 (6Н, d, J= 7,2 Гц) (R=CO2Et) РХ/МС: тривалість утримання : 26,99 хвилин; чистота: 39 %; МС (маса/заряд): 425 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,38 (1Н, s), 9,29 (1Н, s), 8,20 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,85 (1Н, d, J= 9,3 Гц), 7,58 (1Н, t, J= 1,6 Гц), 7,43-7,33 (3Н, m), 7,18 (1Н, t, J= 8,2 Гц), 7,05 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 6,53 (1Н, dd, J= 8,4 та 2,1 Гц), 4,71 (2Н, s), 4,25 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 2,95 (1Н, квинтуплекс, J= 7,2 Гц), 1,31 (3Н, t, J= 7,2 Гц), 1,26 (6Н, d, J= 7,2 Гц).
7.3.350	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940281	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. РХ/МС: тривалість утримання : 26,76

		хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 435 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,41 (2Н, sl), 8,27 (1Н, s), 8,21 (1Н, d, J 3,9 Гц), 7,98 (1Н, m), 7,77-7,60 (3Н, m), 7,37 (1Н, t, J 8,1 Гц), 7,22 (1Н, d, J 8,1 Гц), 3,98 (3Н, s), 1,34 (9Н, s).
7.3.351	5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940283	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. РХ/МС: тривалість утримання : 26,05 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 420 (М+), 422 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,00 (1Н, s), 9,95 (1Н, s), 8,31 (1Н, d, J= 4,8 Гц), 8,11 (1Н, s), 7,74 (3Н, m), 7,35 (1Н, s), 7,35 (1Н, t, J= 7,2 Гц), 7,12 (1Н, d, J= 7,2 Гц), 3,99 (3Н, s), 2,83 (1Н, sept, J= 6,9 Гц), 1,20 (6Н, d, J= 6,9 Гц).
7.3.352	N2-(1,1-дігідроізобензофуран-1-он-6-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926786)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(1,1-дігідроізобензофуран-1-он-6-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та сполуки 6-аміно-1,1-дігідроізобензофуран-1-он. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,20 (s, 1Н), 9,85 (s, 1Н), 8,22 (d, 1Н, J= 4,8 Гц), 8,10 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 7,86 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,54 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 7,22 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,13 (dd, 1Н, J= 2,1 та 9 Гц), 6,81 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 5,34 (s, 2Н), 4,20 (s, 4Н); РХ/МС: тривалість утримання: 17,40 хвилин; чистота: 83%; МС (маса/заряд): 395 (МН+).
7.3.353	N2-[3-(3-ацетамідфеноксі)пропіл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926787)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(3-ацетамідфеноксі)пропіл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-N-ацетамідфеноксі-3-пропіламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,45 (bs, 1Н), 10,07 (s, 1Н), 8,42 (s, 1Н), 8,20 (s, 1Н), 7,37 (d, 1Н, J= 3 Гц), 7,31 (s, 1Н), 7,20-7,05 (m, 3Н), 6,83 (d, 1Н, J= 9Гц), 6,53 (d, 1Н, J= 6,6 Гц), 4,18 (s, 4Н), 3,95 (t, 2Н, J= 6 Гц), 2,48 (m, 2Н), 2,07 (s, 3Н), 1,96 (t, 3Н, J= 7,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 19,58 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 454 (МН+).
7.3.354	N2-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926788)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4,5-дихлор-1Н-імідазоламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,10 (s, 1Н), 9,85 (s, 1Н), 8,20

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,36 (d, 1H, J= 9 Гц), 7,25 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,14 (dd, 1H, J= 2,1 та 9 Гц), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,59 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 474 (МН+).
7.3.355	N2-(2,4-діметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926789)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,4-діметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,4-діметоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,35 (s, 1H), 8,14 (bd, 1H), 7,38 (d, 1H, J= 9 Гц), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,66 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,49 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926790)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-ізопропіланіліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,30 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,4 Гц). 7,37 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,26 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H, J= 3,3 та 8,7 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,23 (s, 4H), 2,85 (септет., 1H, J= 7,2 Гц), 1.17 (d, 6H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,91 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 381 (МН+).
7.3.357	N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926791)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-діметоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,08 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,14 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 9 Гц), 6,72 (s, 1H), 6,20 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926792)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,5-діметил-4-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2,5-діметил-4-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,69 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,16 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,05 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,02 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 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

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 383 (МН+).
7.3.359	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-3-феніл-4-оксазолил)-2,4-піримідиндіамін (R926793)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-3-феніл-4-оксазолил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-метил-3-феніл-4-оксазолиламіну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 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-діметоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926795)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 21,02 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 429 (МН+).
7.3.361	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926797)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-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-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926798)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-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-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926614)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,59 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,53 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 3,87 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).
7.3.364	N2-(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926615)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксікарбоніліндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-етоксікарбоніл-5-аміноіндолу. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,34 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 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= 6,9 Гц), 1,40 9t, 3H, J= 7,5 Гц).
7.3.365	N2-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926777)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та (4,5-дихлор-1Н-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-гідроксифеніл)-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926778)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(4-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-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-гідроксифеніл)-N2-(5-метил-4-оксазолил-2-феніл)-2,4-піримідиндіамін (R926779)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміна, 5-фтор N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(5-метил-4-оксазолилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-метил-4-оксазолил-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-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926780)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,61 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 357 (МН+).
7.3.369	N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл-2,4-пірмідиндіамін (R926572)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутоксікарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та метил-4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,49 (d, 2H,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		J= 8,7 Гц), 7,40 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 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-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926487)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-4-піримідиндіамінаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,09 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,96 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,40 (dd, 1H, J= 6,3 Гц), 7,24 9 m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,74 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,68 (dd, 1H, J= 2,1 та 6,9 Гц), 4,49 (sept., 1H, J= 5,7 Гц), 3,98 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J= 5,7 Гц); 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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 2-етоксікарбоніл-5-аміноіндолу. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,05 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,85 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,58 (d, 2H, J= 9 Гц), 7,36-7,10 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (bd, 1H), 6,84 (dd, 1H, J= 7,2 Гц), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,40 (t, 3H, J= 7,5 Гц), 1,33 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 28,67 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 449 (МН+).
7.3.372	N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926477)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-пірнмідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(трет-бутилкарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,6 (s, 1H), 8,09)d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,86 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,54-7,36 (m, 6H), 6,90 (m, 1H) 3,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 19F ЯМР (CDCl3): -47188; РХ/МС: тривалість утримання: 29,69 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 393 (М-41).
7.3.373	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926485)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 6,68 (m, 2H0, 4,18 (s, 4H), 3,95 (s, 3H); РХ/МС:
		тривалість утримання: 26,63 хвилин; чистота:100%; МС (маса/заряд): 437 (МН+).
7.3.374	N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926774)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 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= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,03 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 441 (МН+).
7.3.375	N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіамін (R926775)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,50 хвилин; чистота: 84%; МС (маса/заряд): 399 (МН+).
7.3.376	N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945171)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ □ 4,24-4,31 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 6,77 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,95 (dm, J= 8,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,71 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 8,15 (m, 1H); РХ/МС: 15,23 мин, 97,05%; МС (маса/заряд): 412,01 (МН+).
7.3.377	(R935019): 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[ді-(4-хлорфеніл)метил]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[ді-(4-хлорфеніл)метил]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та N-(2-хлор-5-фтор-піримідиніл)-1,1-ді(4-хлорфеніл)метиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 25,59 хвилин; чистота: 91%; МС (маса/заряд): 421 (МН+-Cl).
7.3.378	(R935020): N4-(флуорен-9-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,85 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,74 (d, 2H, J= 7,6 Гц), 7,64 (d, 2H, J= 7,6 Гц), 7,41-7,28 (m, 6H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,28 (d, 1H, J= 8,8 Гц); РХ/МС:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		тривалість утримання: 23,27 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 385 (МН+).
7.3.379	(R935021): (+)-5-фтор-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, (+)-5-фтор-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та (+)-N-(2-хлор-5-фторпіримідиніл)-1-(4-фторфеніл)етиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,79 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,38-7,34 (dd, 2H, J= 5,2 та 8,5 Гц), 7,14 (t, 1H, J= 4,5 Гц), 7,09 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,03 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 6,84 (br s, 1H), 6,84-6,78 (ddd, 1H, J= 0,8, 2,0, та 8,2 Гц), 6,46-6,42 (ddd, 1H, J= 0,8; 2,0 та 8,2 Гц), 5,26 (перекриваючі dq, 1H, J= 7,1 та 7,9 Гц), 5,18 (d, 1H, J=7,1 Гц), 1,59 (d, 3H, J= 7,1 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 21,52 хвилин; чистота: 92%; МС (маса/заряд): 343 (МН+).
7.3.380	(R935023): (+)-5-бром-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, (+)-5-бром-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-амінофенолу та (+)-5-бром-2-хлор-N4-[1-(4-фторфеніл)етил]-4-піримідинаміну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 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 8,2 Гц), 6,46 (d, 1H, J= 2,2 та 8,2 Гц), 5,50 (br d, 1H, J= 7,0), 5.27 (перекриваючі dq, 1H, J= 7,1 та 7,9 Гц), 1.58 (d, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,64 хвилин; чистота: 94%; МС (маса/заряд): 404 (МН+)
7.3.381	(R935025): 5-бром-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(N-метил-2-карбометоксіпірол-4-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, 5-бром-N2-(3-гідроксифеніл)-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-піримідинаміну. 1Н ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J= 8,0 Гц), 7,09 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,04 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 6,90 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 6,5 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H): РХ/МС: тривалість утримання: 19,73 хвилин; чистота: 90%; МС (маса/заряд): 419 (МН+)
7.3.382	(R935029): 4-аміно-5-бром-N2-(3-гідроксифеніл)-2-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиндіаміну, 4-аміно-5-бром-N2-(3-гідроксифеніл)-2-піримідинамін отримують в результаті реакції 4-аміно-5-бром-2-хлорпіримідину та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,33 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,14-6,06 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 6,54 (td, 1H, J= 1,7 Гц та 7,0 Гц).
7.3.383	R935134: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Реакцію між 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміном та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-феніл-1,2-4-оксадіазолом проводять під впливом мікрохвиль при температурі 180 ОС протягом 10-20 хвилин при тиску 20 бар. В результаті концентрування та додання 2N HCl утворюють 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 10,21 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,46 (br d, 2H, J= 7,9 Гц), 7,14-7,01 (m, 5H), 6,54 (app d, 1H, J= 7,96 Гц), 5,56 (s, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,61 хвилин; 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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропілоксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-пірмідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-феніл-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,21 (br s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,60-7,49 (m, 5H), 7,42 (app d, 2H, J= 7,0 Гц), 7,04 (d, 2H, J= 9,4 Гц), 6,89 (app d, 2H, J= 9,4 Гц), 5,56 (s, 2H), 4,58 (септет, 1H, J= 6,4 Гц), 1,23 (app d, 6H, J= 6,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,90 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 513 (МН+).
7.3.385	R935136: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксі)феніл-4-піримідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-феніл-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,18 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,14 (d, 1H, 4,7 Гц), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,65-7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,56 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 26,90 хвилин; 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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-4-пірмідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-феніл-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,21 (br s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,09 (br s, 1H), 7,99 (dd, 2H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 4H), 7,44 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,02 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,55 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 27,61 хвилин;

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		чистота: 92%; МС (маса/заряд): 553 (МН+).
7.3.387	R935138: 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(3-фенія-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,12 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,69 (dd, 2H, J= 3,5 та 8,8 Гц), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, J= 9,9 Гц), 6,98 (m, 3H), 6,38 (br s, 1H), 5,58 (s, 2H). РХ/МС: тривалість утримання: 24,83 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 471 (МН+).
7.3.388	R935139: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,21 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 5H), 7,34 (d, 2H, J= 7,6 Гц), 7,07 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,86 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,59 (s, 2H), 4,54 (sept, 1H, J= 5,8 Гц), 1,22 (d, 6H, J= 5,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 29,64 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 513 (МН+).
7.3.389	R935140: N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,31 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,68-7,49 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,90 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,59 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,35 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 513 (МН+).
7.3.390	R935141: 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у вигляді 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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,91 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,96 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,58 (app d, 1H, J= 7,6 Гц), 5,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,68 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 409 (МН+).
7.3.391	R935142: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-метил-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,16 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 7,52 (dd, 2H, J= 3,5 Гц та 9,3 Гц), 7,40 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,98 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,88 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 5,44 (s, 2H), 4,58 (sept, 1H, J= 5,8 Гц), 2,34 (s, 3H), 1,24 (d, 6H, J= 5,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,47 хвилин; чистота: 93%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).
7.3.392	R935143: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у формі дрібних твердих пластівців отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіокс)феніл-4-піримідинаміну та 5-(4-амінофеноксиметил)-3-метил-1,2-4-оксадіазолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,12 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,99 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,55 (d, 2H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,30 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,17 (td, 1H, J= 2,9 та 8,8 Гц), 6,88 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,77 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,38 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,34 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).
7.3.393	R935144: 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують у формі дрібних твердих пластівців в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,11 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H, J= 5,3 Гц), 7,61 (dd, 2H, J= 8,8 Гц), 7,34 (d, 2H, J= 7,3 Гц), 7,01 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,84 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,47 (s, 2H), 4,54 (септет, 1H, J= 5,8 Гц), 2,34 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J= 6,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,31 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.394	R935145: N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □10,81 (br s, 1H), 9,67 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,63 (dd, 2H, J= 4,1 та 8,8 Гц), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,46 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 4H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 21,54 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 451 (МН+).
7.3.395	R935146: 5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,14 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,47 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,46 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 491 (МН+).
7.3.396	R935147: 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у вигляді дрібних пластівців продукту отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □8,11 (d, 1H, J= 4,6 Гц), 7,66 (d, 2H, J= 5,8 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 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 409 (МН+).
7.3.397	R935148: N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-[4-[етоксікарбоніл(діметил)метил]феніл]-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,70 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,29 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,23 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,98 (dd,, 1H, J= 2,1 та 8,8 Гц), 6,66 (d, 1H, 8,2 Гц); 4,19-4,15 (m, 4H), 4,07 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,48 (s, 6H), 1,10 (t, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,51 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 453 (МН+).
7.3.398	R935150: N2-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (або N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну), N2-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-[етоксікарбоніл(діметил)метил]аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,18 (br s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,56 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,54 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,09 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,86 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,56 (септет, 1H, J= 5,8 Гц), 4,02 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,43 (s, 6H), 1,26 (d, 6H, J= 7,0 Гц), 1,09 (t, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 28,49 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 453 (МН+).
7.3.399	R935179: N2-[4-(2,3-дігідроксіпропокси)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2,3-дігідроксіпропокси)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-(2,3-дігідроксіпропокси)аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,51 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,32 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,17 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 6,77 (dd, 3H, J= 8,8 Гц), 4,90 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 4,64 (t, 1H, J= 5,8 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 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 15,04 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 429 (МН+).
7.3.400	R935180: N2-[4-(2,3-дігідроксіпропокси)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2,3-дігідроксіпропокси)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-(2,3-дігідроксіпропокси)аніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,58 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,22 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,12 (dd, 2H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 6,79 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,45 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,91 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 4,65 (t, 1H, J= 5,8 Гц), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,44 (t, 2H, J= 5,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 12,79 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 387 (МН+).
7.3.401	R935175: N2-[4-(2,3-дігідроксіпропокси)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(2,3-дігідроксіпропокси)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		хлор-5-фтор-N-(4-ізортоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-(2,3-дігідроксіпропокси)аніліну: 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,58 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,49 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,85 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,76 (d, 2H, J= 8,8 Гц); 4,89 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 4,63 (t, 1H, J= 5,2 Гц), 4,56 (септет, 1H, J= 5,8 Гц), 3,90-3,89 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, J= 5,3 Гц), 1,25 (d, 6H, J= 5,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,48 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 429 (МН+).
7.3.402	R935169: N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]фенія]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □7,87 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,56 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,35 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 6,91 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,83 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 6,50 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,2 Гц), 4,13 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,58 (s, 6H), 1,19 (t, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,97 хвилин; чистота: 98%; МС (маса/заряд): 411 (МН+).
7.3.403	R935164: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[(N-метил-2-метоксикарбоніл)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, необхідний продукт 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[(N-метил-2-карбометоксі)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та N-метил-2-метоксикарбоніл-4-амінопіролгідрохлориду з додатком діізопропілетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,87 (br s, 1H), 7,44 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,08 (br s, 1H), 6,99-6,85 (m, 3H), 6,70 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,63 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 4,52 (септет, 1H, J= 5,8 Гц), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,34 (d, 6H, J= 5,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,89 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 400 (МН+).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор -N2-(3-гідроксифеніл)-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-карбометоксіпірол-4-іл)-4-піримідинаміну та 4-ізопропоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,84 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,36 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,22 (d, 1H, J= 1,1 Гц), 6,87 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,84 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 6,61 (br s, 1H), 4,49 (септет, 1H, J= 5,8 Гц), 3,82 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, J= 5,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,36 хвилин; чистота: 96%; МС (маса/заряд): 400 (МН+).
7.3.405	R935166: N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[(N-метал-2-метоксікарбоніл)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-[(N-метил-2-карбометоксі)пірол-4-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-2-метоксікарбонілпірол-2-іл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,84 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,76 (d, 2H, J= 8,8 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 (МН+).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □9,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,68 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,46 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,22 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,75 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,48 (септет, 1H, J= 5,8 Гц), 4,04 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, J= 5,8 Гц), 1,10 (t, 3H, J= 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 28,11 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 453 (МН+).
7.3.407	R935159: 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-гідроксифеніл]-піримідин-2,4-діаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-4-піримідинаміну та метил-4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,88 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,46 (d, 2H, J= 8,8Гц), 7,42 (d, 2H, J= 88 Гц), 6.88 (d, 2H, J= 9.3 Гц), 6.85 (d, 2H, J= 9.3 Гц), 6.78 (br ,s, 1H), 6,63 (br d, 1H, J= 2,3 Гц), 4,61 (s, 2H), 4,53 (септет, 1H, J= 6,4 Гц), 3,81 (s, 3H), 1,35 (d, 6H, J= 6,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,19 хвилин; чистота: 97%; МС (маса/заряд): 427 (МН+).
7.3.408	R935157: N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-гідроксифеніл]-піримідин-2,4-діаміну, N4-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-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. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 7,33 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,87 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 4,62 (s, 2H), 4,13 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,81 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, 7,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,20 хвилин;

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		чистота: 97%; МС (маса/заряд): 483 (МН+).
7.3.409	R935152: N2-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-[4-(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-[(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакцій 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-[1-етоксікарбоніл-1-метил)етил]аніліну. 1Н ЯМР (CDCl3): □7,89 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,93 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 6,68 (d, 2H, J= 8,2 Гц), 4,08 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, J= 7,0 Гц); 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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 23,82 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 353 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,96 (1H, d, J= 3 Гц), 7,61 (1H, ddd, J= 7,5; 2,2 та 0,9 Гц), 7,49 (1H, t, J= 2,5 Гц), 7,27 (1H, m), 7,18 (1H, t, J= 8,1 Гц), 7,99 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J= 7,5 та 2,5 Гц), 6,80 (1H, d, J= 7,5 Гц), 6,72 (2H, m), 6,58 (1H, ddd, J= 7,5; 2,5 та 0,9 Гц), 6,52 (1H, ddd, J= 7,5; 2,5 та 0,9 Гц), 1,28 (9H, s).
7.3.411	N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін та N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940258)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, суміш N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-4-піримідинаміну 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-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940260)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-4-піримідинаміну та етил-3-трет-бутиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 24,87 хвилин; чистота: 99%; МС (маса/заряд): 397 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,92 (1H, d, J= 3,4 Гц), 7,50 (1H, d, J= 8 Гц), 7,28 (1H, t, J= 2,3 Гц), 7,21 (1H, d, J= 8 Гц), 7,18 (1H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,84 (2H, d, J= 9,2 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-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-піримідинаміну та 4-(N-бензилпіперазин)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,15 хвилин; чистота: 90 %; МС (маса/заряд): 422 (М+), 423 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □8,42 (1H, s), 7,82 (1H, d, J= 3,9 Гц), 7,32-7,08 (6H, m), 6,73 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J= 8,1 та 2,1 Гц), 6,51 (1H, d, J= 7,5 Гц), 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-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940262)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N-бензилпіперазин)етил]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-(N-бензилпіперазин)етиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,48 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 466 (М+), 467 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □ 7,82 (1H, d, J= 3,9 Гц), 7,44 (1H, s), 7,33-7,10 (6H, m), 7,04 (1H, dd, J= 8,9 та 2,5 Гц), 6,84 (1H, d, J= 8,9 Гц), 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-бензилпіперідино)]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940263)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-бензилпіперідино)]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-діметоксифеніл)-4-піримідинаміну та N-бензил-4-амінопіперідину. РХ/МС: тривалість утримання: 15,52 хвилин; чистота: 99 %; МС (маса/заряд): 438 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □7,81 (1H, d, J= 3,3 Гц), 7,35-7,18 (5H, m), 7,10 (1H, dd, J= 8,7 та 2,6 Гц), 6,84 (1H, d, J= 8,7 Гц), 6,56 (1H, s), 4,73 (1H, d, J= 6,9 Гц), 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-бензилпіперідино)]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940264)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-бензилпіперідино)]-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-амінопіперідину. РХ/МС: тривалість утримання: 14,00 хвилин; чистота: 96 %; МС (маса/заряд): 394 (М+), 395 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3): □7,81 (1H, d, J= 3,6 Гц), 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).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.417	N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940270)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-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 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,50 (1Н, s), 9,33 (1Н, s), 8,11 (1Н, dd, J=4,2 та 1,8 Гц), 7,81 (1Н, d, J= 7,2 Гц), 7,49 (1Н, t, 2,4 Гц), 7,30-7,28 (3Н, m), 7,14-7,03 (2Н, m), 6,46 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 4,57 (2Н, s), 4,13 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 1,23 (9Н, s), 1,18 (3Н, t, J= 7,2 Гц).
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-етилендіоксифеніл)-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 (М+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,63 (1Н, s), 9,30 (1Н, s), 8,82 (1Н, s), 8,20 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,92 (1Н, d, J= 8,8 Гц), 7,58 (2Н, m), 7,40-7,20 (3Н, m) 2,22 (3Н, s), 1,35 (9Н, s).
7.3.419	N2-(3-трет-бутилкарбоніламінофеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940275)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,42 (1Н, s), 9,28 (1Н, s), 9,21 (1Н, s), 9,18 (1Н, s), 8,17 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,90 (1Н, s), 7,55 (1Н, dt, J= 6,9 та 2,1 Гц), 7,51 (1Н, dd, J= 7,8 та 1,5 Гц), 7,26-7,13 (4Н, m), 6,57 (1Н, dd, J= 7,5 та 1,5 Гц), 1,30 (9Н, s).
7.3.420	N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін R940294	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-бутоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-4-піримідиниаміну та 2-метоксікарбоніл-5-амінобензофурану. РХ/МС: тривалість утримання: 21,34 хвилин; чистота: 97 %; МС (маса/заряд): 434 (М+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,90 (1Н, s), 9,61 (1Н, s), 8,4-8,12 (4Н, m), 7,35-7,67 (4Н, m), 5,50 (2Н, s), 3,98 (3Н, s).
7.3.421	N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,3-дігідроізобензофураніл-1-он-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940285	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-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-піримідиниаміну та етил-3-амінофеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 20,55 хвилин; чистота: 76 %; МС (маса/заряд): 438 (М+), 440 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,70 (1Н, s), 9,30 (1Н, s), 8,23-8,06 (1Н, m), 8,05 (1Н, s), 7,63 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,30 (1Н, s), 7,22 (1Н, m), 7,08 (1Н, t, J= 8,1 Гц), 6,43 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 5,37 (1Н, s), 5,37 (2Н, s), 4,60 (2Н, s), 4,13 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 1,18 (3Н, t, J= 7,2 Гц).
7.3.422	N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926804)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 24,12 хвилин; чистота: 86%; МС (маса/заряд): 443 (МН+).
7.3.423	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-трифторметилфеніл)]-2,4-піримідиндіамін (R926805)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-трифторметиланіліну. РХ/МС: тривалість утримання: 25,88 хвилин; чистота: 89%; МС (маса/заряд): 407 (МН+).
7.3.424	N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін (R926808)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-етоксікарбоніл-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-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926809)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-ілфеніл)]-5-фтор-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-4-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та етил-3-амінфеноксіацетату. РХ/МС: тривалість утримання: 25,22 min, чистота: 77%; МС (маса/заряд): 519 (МН+).
7.3.426	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926813)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(1,3-оксазол-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		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-гідроксифеніл)-2,4-піридиндіамін (R926814)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-етоксікарбоніліндол-7-іл)-5-фтор N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-етоксикарбонія-7-аміноіндолу. РХ/МС: тривалість утримання: 25,4 хвилин; чистота: 91%.
7.3.428	N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950207)	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (50 мг, 0,18 ммоль) розчиняють у безводному МеОН (1 мл), додають до отриманого розчину 3-аміноаніліну (163 мг, 1,2 ммоль), та нагрівають суміш у колбі із зворотним холодильником протягом 4 днів (температура масляної бані: 70 оС). Після цього, суміш охолоджують до 22оС, 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. 1Н ЯМР (CD3OD): □ 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-етилендіоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950186)	Аналогічно приготуванню N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну 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-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950185)	Аналогічно приготуванню N2-(3-амінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-дихлорфеніл-4-гідроксі)-5-фтор-4-піримідиниаміну 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-піримідинаміну (10 мг, 0,06 ммоль) та 2-метоксікарбоніл-5-амінбензофурану (36 мг, 0,18 ммоль) нагрівають у колбі із зворотним холодильником у безводному МеОН (0,5 мл) протягом 2 днів (температура масляної бані: 100 оС). Після цього, суміш охолоджують до 22 оС, 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. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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-гідроксифеніл)-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-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-амінофеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 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-піримідинаміну 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. 1Н ЯМР (DMSO-D6-MeOD, 300 МГц): □ 7,90 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,47 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J= 1,7 Гц), 6,60-6,95 (m, 5H), 6,29 (m, 1H), 4,43 (септет, 1H, J= 6,0 Гц), 1,18 (d, 6H, J= 6,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,11 хвилин; чистота: 88,4%; МС (маса/заряд): 354,09 (МН+).
7.3.435	N2-(3-фурилметилен)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950210)	Аналогічно приготуванню N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-фурилметилен)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідиниаміну 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-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(4-метоксифенілоксіетиленаміно)-2,4-піримідиндіамін

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		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-пірмідиндіамін (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-дихлор-5-фторпіримідину та 3-аміноаніліну. РХ/МС: тривалість утримання: 13,10 хвилин; чистота: 96,4%; МС (маса/заряд): 513,01 (МН+).
7.4.438	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(гідроксіетиленаміно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950208)	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-(гідроксіетиламіно)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-етоксікарбоніл-N4-(етоксікарбонілметил)-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R925858)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 6-етоксікарбоніл-N4-(етоксікарбонілметил)-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-(2-хлор-6-етоксікарбоніл-5-нітро-4-піримідиніл)гліцинетилового ефіру та етил-4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CDCl3): □ 9,00 (bs, 1Н), 7,49 (bs, 1Н), 7,41 (d, 2Н, J= 9,0 Гц), 6,89 (d, 2Н, J= 9,0 Гц), 4,62 (s, 2Н), 4,46 (q, 2Н, J= 7,2 Гц), 4,31-4,19 (m, 6Н), 1,40 (t, 3Н, J= 7,2 Гц), 1,33-1,25 (m, 6Н); РХ/МС: тривалість утримання: 30,00 хвилин; чистота: 98 %; МС (маса/заряд): 492 (МН+).
7.3.441	N4-бензилокси-5-етоксікарбоніл-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925837)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-бензилокси-5-етоксікарбоніл-N2-(3,4-етилендіоксифенія)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-бензилокси-2-хлор-5-етоксікарбоніл-4-піримідинаміну та 1,4-бензодіоксан-6-аміну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 8,55 (s, 1Н), 7,49-7,44 (m, 3Н), 7,39-7,34 (m, 4Н), 7,30-7,22 (m, 1Н), 6,67 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 4,98 (s, 2Н), 4,23-4,17 (m, 6Н), 1,26 (t, 3Н, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,4 хвилин; чистота: 95%; МС (маса/заряд): 423 (МН+).
7.3.442	N4-бензилокси-5-етоксікарбоніл-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925824)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-бензилокси-5-етоксікарбоніл-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-бензилокси-2-хлор-5-етоксікарбоніл-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-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945025)	Суміш 4-нітрофенолу (7,65 г, 55 ммоль), 2-бромацетаміду (6,90 г, 50 ммоль) та K2CO3 (13,8 г, 0,1 моль) перемішують в ацетоні (50 мл) 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-амінокарбонілметиленоксі-4-нітробензолу (8,28 г, 84%). Гідрування 1-амінокарбонілметиленоксі-4-нітробензолу (3 г, 15 ммоль) у метанолі (50 мл), каталізованому завдяки 10%-ному Pd-C (500 мг) та Na2SO4 (500 мг) при тиску 3,4 атм протягом 2 годин, приводить до утворення 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (2,59 г, кількісний вихід). 4-(амінокарбонілметиленоксі)анілін (500 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (200 мг, 1,2 ммоль) розчиняють у метанолі (10 мл) та воді (1 мл) 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 (80 мл). Утворений залишок білого кольору збирають фільтрацією з метою отримання N2,N4-біс[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (370 мг, 72%). 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 4,46 (s, 2Н), 4,50 (s, 2Н), 6,81 (br, NH, 2Н), 6,91 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 6,98 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,20 (br, 2Н, NH), 7,63 (d, J= 9,3 Гц, 2Н), 7,72 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,93 (d, J=3,6 Гц, 1Н), 8,27 (br, 1Н, NH), 8,44 (br, 1Н, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 13,91 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 427,02 (МН+).
7.3.444	N2,N4-біс[4-(цианметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945032)	До розчину N2,N4-біс[4-(амінокарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (200 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додають трифтороцтовий ангідрит (0,33 мл, 2,35 ммоль) та піридин (0.38 мл, 4.7 ммоль), після чого перемешують протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш розчиняють етилацетатом (80 мл) та 1N HCl (80 мл). Органічний шар промивають розчином 1N HCl (2 x 60 мл), водою (2 x 60 мл) та розсолом (60 мл). Шар етилацетату висушують та випаровують. Залишок

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		рекристалізують з етилацетату та гексану з метою утворення N2,N4-біс[4-(цианметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (159 мг, 87%) у формі твердої фракції білого кольору. 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 5,09 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,08 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,17 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,77 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 8,17 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 9,55 (br, 1H, NH), 11,00 (br, 1H, NH); РХ/МС: 21,47 min.; 96,11%; МС (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-(цианметиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (100 мг, 0,26 ммоль) у ДМФ (10 мл) додають NH4Cl (136 мг, 2,54 ммоль), азид натрію (100 мг, 1,54 ммоль) та одну краплю оцтової кислоти, після чого отриманий розчин залишають перемішуватися при температурі 70°C протягом ночі. Далі, цей розчин титрують за допомогою етилацетату (80 мл) 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 (66 мг, 54%) у формі твердої фракції білого кольору. 1H ЯМР (CD3OD): □ 5,31 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,00 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,04 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,57 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,81 (d, J= 4,2 Гц, 1H); РХ/МС: 16,54 хвилин; чистота: 88,34%; МС (маса/заряд): 477,02 (MH+).
7.3.446	N2,N4-біс(4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945034)	Суміш 4-амінобензойної кислоти (410 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль) перемішують у метанолі (10 мл) та воді (1 мл) при температурі 100°C протягом 24 годин з метою отримання N2,N4-біс(4-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, після чого видаляють метанол. Утворений осад знову розчиняють у ДМФ (10 мл), додають карбонат калію (1,65 г, 12 ммоль) та іодометан (0,37 мл, 6 ммоль), перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розчиняють за допомогою 1N HCl (80 мл) та етилацетату (80 мл). Шар етилацетату промивають розчином 1N HCl (60 мл) та води (60 мл). 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 (150 мг, 63%). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,88-7,97 (m, 4H), 7,98-8,05 (m, 4H), 8,18 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 9,00 (br, 1H, NH), 9,04 (br, 1H, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 27,07 хвилин; чистота: 95,54%; МС (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 (180 мг, 76%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті

		реакції 3-амінобензойної кислоти (410 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,37 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,47 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,02 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,24 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J= 11,4 Гц, 2H), 8,74 (br, 1H, NH), 8,82 (br, 1H, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 22,77 хвилин; чистота: 91,04%; МС (маса/заряд): 397,00 (MH+).
7.3.448	N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945036)	Розчин N2,N4-біс(3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (100 мг, 0,25 ммоль) та NaOH (140 мг, 3,5 ммоль) перемішують у суміші ТГФ:H2O (по 5 мл кожного розчинника) при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш, отриману в результаті реакції, розчиняють водою (60 мл) та етилацетатом (60 мл). Водний шар відокремлюють 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-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (54 мг, 58%) у формі твердої фракції білого кольору. 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,31 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,42 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,61 (dm, J= 7,8 Гц, 1H), 7,76 (dm, J= 8,4 Гц, 1H), 7,89 (dm, J= 7,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,37 (m, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 15,77 хвилин; чистота: 98,84%; МС (маса/заряд): 369,03 (MH+).
7.3.449	N2,N4-біс(4-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945037)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (55 мг, 59%) отримують у формі твердої речовини білого кольору в результаті реакції N2,N4-біс(4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (100 мг, 0,25 ммоль) та NaOH (200 мг, 5 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 7,77 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,92 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,94 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 8,02 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 8,07 (d, J= 3,6 Гц, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,34 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 368,87 (MH+).
7.3.450	N2,N4-біс(3-ізопропіламінокарбонілоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926412)	N2,N4-біс(3-ізопропіламінокарбонілоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 1 еквіваленту N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 3 еквівалентів ізопропілізоціанату в присутності піридину у CH2Cl2 при кімнатній температурі протягом 24 годин з наступною екстракцією, використовуючи CH2Cl2. 1H ЯМР (CDCl3 + CD3OD): □ 7,82 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 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= 8,1 Гц), 6,45 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 4,70 (m, 2H), 1,05 (d, 12H, J= 6,3 Гц); 19F ЯМР (CDCl3 + CD3OD): -47206; РХ/МС: тривалість утримання: 15,40 хвилин; чистота: 90%.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.451	N2,N4-біс[4-(етиламінокарбоніламін)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945040)	Суміш 1,4-діамінбензолу (4 г, 37 ммоль), етилізоцианату (1 мл, 12,6 ммоль) та карбонату калію (8,72 г, 63 ммоль) перемішують у ТГФ (20 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману в результаті реакції суміш розділяють у розчині 1N HCl (80 мл) та етилацетаті (80 мл). Водний шар екстрагують за допомогою етилацетату (4 х 80 мл). З'єднані органічні шари висушують, випаровують та рекристалізують із суміші MeOH/CH2Cl2/гексана з метою утворення 4-(етиламінокарбоніламіно)аніліну (1,4 г, 62%) у формі твердої фракції бежевого кольору. Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180 мг, 66%) отримують в результаті реакції 4-(етиламінокарбоніламіно)аніліну (537 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 1,16 (t, J= 7,2 Гц, 6H), 3,24 (q, J= 7,2 Гц, 4H), 7,29 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,40 (t, J= 9,0 Гц, 4H), 7,55 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H, NH), 7,89 (s, 1H, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 16,93 хвилин; чистота: 93,43%; МС (маса/заряд): 453,03 (MH+).
7.3.452	N2,N4-біс[3-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945045)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[4-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 3-(етиламінокарбоніламіно)аніліну (940 мг, 83%) отримують в результаті реакції 1,3-діамінобензолу (2 г, 18,5 ммоль), етил-ізоцианату (0,5 мл, 6,3 ммоль) та карбонату калію (4,36 г, 31,5 ммоль). N2,N4-біс[3-(етиламінокарбоніламіно)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180 мг, 66%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції 3-(етиламінокарбоніламіно)аніліну (537 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 1,14 (t, J= 6,9 Гц, 3H), 1,15 (t, J= 7,5 Гц, 3H), 3,21 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 3,22 (q, J= 7,5 Гц, 2H), 7,06 (ddd, J= 0,9, 2,1, 7,8 Гц, 1H), 7,10-7,28 (m, 5H), 7,53 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,92 (d, J= 5,7 Гц, 1H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,17 хвилин; чистота: 89,63%; МС (маса/заряд): 453,38 (MH+).
7.3.453	N2,N4-біс(4-гідрокси-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945043)	Розчин N2,N4-біс(3-карбокси-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (70 мг, 0,17 ммоль) та тіонілхлориду (0,04 мл, 0,55 ммоль) дефлегмують у MeOH (10 мл) протягом ночі. Метанол видаляють in vacuo. Утворений осад розчиняють EtOAc (60 мл) та розчином гідрокарбоната натрію (60 мл). Шар EtOAc промивають водним розчином NaHCO3 (60 мл) та водою (60 мл). Органічний шар висушують, випаровують та кристалізують із MeOH/Et2O з метою отримання N2,N4-біс(4-гідроксі-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (58 мг, 77%). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 3,69 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,81 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J= 2,7; 9,0 Гц, 1H), 7,84 (dd, J= 2,1 та 8,4 Гц, 1 H), 8,03-8,07 (m, 3 H), 9,14 (s, 1 H, NH), 9,34 (s, 1 H, NH), 10,16 (s, 1 H, OH), 10,29 (s, 1H, OH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -165,60; РХ/МС: тривалість утримання: 22,24 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 428,98 (MH+).
7.3.454	N2,N4-біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін(R945046) 5-Фтор-N2,N4-[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) N2,N4-біс[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945048)	Сполука N2,N4-біс[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (30 мг, 0,063 ммоль), іодометану (0,024 мл, 0,38 ммоль) та K2CO3 (88 мг, 0,64 ммоль) перемішують у ДМФ (5 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Далі, цю сполуку розбавляють етилацетатом (50 мл) та водою (50 мл). Органічний шар промивають водою (50 мл) та розсолом (50 мл). Після сепарації, цей шар етилацетату висушують, випаровують та очищають за допомогою колонної флеш-хроматографії (EtOAc/гексан = 2/1, 1/1, EtOAc) з метою отримання суміші наступних сполук: N2,N4-біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну R945046 (6 мг, 19%), 1H ЯМР (CDCl3): □ 4,37 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,65 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,98 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,04 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,42 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,90 (br, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -168,52; РХ/МС: тривалість утримання: 20,44 хвилин; чистота: 94,92%; МС (маса/заряд): 505,02 (MH+); 5-фтор-N2,N4-[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 (8 мг, 25%), 1H ЯМР (CDCl3): □ 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= 9,3 Гц, 2H), 6,98 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,99 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,04 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,41 (d, J= 9,9 Гц, 2H), 7,44 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,50 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,91 (br, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -168,39, -168,16; РХ/МС: тривалість утримання: 19,42 хвилин; чистота: 91,18%; МС (маса/заряд): 504,99 (MH+); та N2,N4-біс[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну R945048 (6 мг, 19%), 1H ЯМР (CD3OD + CDCl3): □ 4,20 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,02 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,52 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,66 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,84 (d, J= 3,6 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD+CDCl3): □ -163,12; РХ/МС: тривалість утримання: 18,32 хвилин; чистота: 83,41%; МС (маса/заряд): 504,99 (MH+).
7.3.455	N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (270 мг, 76%) отримують в результаті реакції 4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R945052)	(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (398 мг, 2,4 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (200 мг, 1,2 ммоль). Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифенія)-2,4-піримідиндіамін (120 мг, 80%) отримують в результаті реакції метил 4-амінофеноксіацетату (183 мг, 1 ммоль) та N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг, 0,34 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,25 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,45 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 6,49 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 6,93 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,13 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 9,46 (br, 1H, NH), 9,78 (br, 1H, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 16,65 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 442,01 (МН+).
7.3.456	N4-(4-цианометиленоксифеніл])5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945053)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-цианометиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-цианометиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (52 мг, 68%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції N4-(4-амінокарбонілметиленоксифенія)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметилен оксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (80 мг, 0,18 ммоль), трифтороцтового ангідриду (0,13 мл, 0,92 ммоль) та піридину (0,15 мл, 1,84 ммоль). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 3,24 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,36 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 6,59 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,06 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,28 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,59 (br, 1H, NH), 8,85 (br, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -166,26; РХ/МС: тривалість утримання: 21,37 хвилин; 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-гідроксибензойної кислоти (1г, 6,5 ммоль) у МеОН (15мл) та концентрованій сульфоновій кислоті (1 мл) дефлегмують протягом ночі. Отриману в результаті реакції суміш швидко охолоджують за допомогою водного розчину NaHCO3 (60 мл) та EtOAc (60 мл). Органічний шар сепарують, висушують та випаровують з метою отримання 3-гідроксі-4-метоксікарбоніланіліну. Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс-[3-гідроксі-4-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (105 мг, 41%) отримують в результаті реакції 3-гідроксі-4-метоксікарбоніланіліну (500 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,31 (dd, J= 2,4; 9,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J= 2,1; 8,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,67 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,72 (s, 1H, NH), 9,82 (s, 1H, NH), 10,77 (s, 1H, OH), 10,80 (s, 1H, OH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -161,74; РХ/МС: тривалість утримання: 31,47 хвилин; чистота: 96,03%; МС (маса/заряд): 428,99 (МН+).
7.3.458	N2-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945060)	Аналогічно приготуванню N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметилен оксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметилен оксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (145 мг, 68%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-4-піримідинаміну (150 мг, 0,48 ммоль) та 4-(амінокарбонілметиленоксі)аніліну (240 мг, 1,44 ммоль). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 3,70 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,91 (d, J= 8,4 Гц, 2 H), 6,93 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 8,21 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 10,13 (br, 1H, NH), 10,39 (br, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -162,26; РХ/МС: тривалість утримання: 15,37 хвилин; 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 (50 мг, 77%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції N2,N4-біс[3-гідроксі-4-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (70 мг, 0,16 ммоль) та NaOH (100 мг, 2,5 ммоль). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 7,21 (dd, J= 1,5 та 8,7 Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,63 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,71 (s, 1H, NH), 9,79 (s, 1H, NH), 11,34 (br, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -161,10; РХ/МС: тривалість утримання: 20,76 хвилин; чистота: 84,65%; МС (маса/заряд): 400,95 (МН+).
7.3.460	N2-(4-цианометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945062)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-цианметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-цианметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (66 мг, 69%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції N2-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (100 мг, 0,23 ммоль), трифтороцтового ангідриду (0,16 мл, 1,13 ммоль) та піридину (0,18 мл, 2,21 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,75 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,88 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,48 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,84 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 9,17 (br, 1H, NH), 10,59 (br, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -164,65; РХ/МС: тривалість утримання: 20,69 хвилин; чистота: 94,35%; МС (маса/заряд): 424,02 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.461	N2,N4-біс(3-метокси-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945065)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, метил-2-метокси-4-нітробензоат (820 мг, 77%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції 2-метокси-4-нітробензойної кислоти (1 г, 5 ммоль), карбоната калію (1,4 г, 10 ммоль) та іодометану (0,47 мл, 7,5 ммоль). Метил 4-аміно-2-метоксібензоат (600 мг, кількісно) формують в результаті гідрування метил-2-метокси-4-нітробензоату (700 мг, 3,3 ммоль) у метанолі (10 мл), каталізованого за допомогою 5%-ного Pd-C (100 мг) та Na2SO4 (100 мг) при тиску 3,4 атм протягом 1 години. Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-метокси-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (180 мг, 66%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції метил-4-аміно-2-метоксібензоату (542 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 7,36 (dd, J= 1,8; 8,7 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 2,1 та 7,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -165,18; РХ/МС: тривалість утримання: 23,17 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 456,96 (MH+).
7.3.462	N2,N4-біс(4-метокси-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945066)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-метокси-4-метоксікарбоніл)фенія)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, метил-2-гідроксі-5-нітробензоат (880 мг, 77%) отримують в результаті реакції 2-гідроксі-5-нітробензойної кислоти (1 г, 5,5 ммоль), карбонат калію (3 г, 22 ммоль) та іодометану (1 мл, 16 ммоль). Гідрування метил-2-гідроксі-5-нітробензоату (700 мг, 3,3 ммоль) з використанням 10%-ного Pd-C (100 мг) та Na2SO4 (100 мг) у MeOH при тиску 3,4 атм приводить до утворення метил-5-аміно-2-метоксібензоату (600 мг). Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-метокси-3-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (170 мг, 62%) отримують у формі твердої фракції рожевого кольору в результаті реакції метил-5-аміно-2-метоксібензоату (542 мг, 3 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,08 (dd, J= 0,8; 9,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J= 1,5 та 3,0 Гц, 1H), 7,86 (dt, J= 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,98 (t, J= 2,7 Гц, 1H), 8,32 (d, J= 5,1 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -163,88; РХ/МС: тривалість утримання: 19,07 хвилин; чистота: 98,17%; МС

		(маса/заряд): 456,94 (MH+).
7.3.463	N2,N4-біс(3-карбокси-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945067)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-карбокси-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (80 мг) отримують в результаті реакції N2,N4-біс[4-метокси-3-(метоксікарбоніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (80 мг, 0,18 ммоль) та NaOH (200 мг, 5 ммоль). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,94 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,78-7,80 (m, 3H), 7,94 (dd, J= 9,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H, NH), 9,30 (s, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -165,56; РХ/МС: тривалість утримання: 14,65 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 428,83 (MH+).
7.3.464	N2,N4-біс(4-карбокси-3-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945068)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-карбокси-3-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (18 мг, 64%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції N2,N4-біс(3-метокси-4-метоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (30 мг, 0,06 ммоль) та NaOH (200 мг, 5 ммоль). 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 3,66 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,37 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61-7,71 (m, 3H), 8,25 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,65 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMSO-d6): □ -162,11; РХ/МС: тривалість утримання: 17,25 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 429,04 (MH+).
7.3.465	N2-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945070)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (30 мг, 53%) отримують в результаті реакції N2-(4-(амінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (60 мг, 0,16 ммоль), трифтороцтового ангідриду (0,11 мл, 0,8 ммоль) та піридину (0,13 мл, 1,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 5,04 (s, 2H), 6,60 (ddd, J= 0,9, 2,4 та 8,1 Гц, 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 8,1 Гц, 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); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -168,06; РХ/МС: тривалість утримання: 18,17 хвилин; чистота: 97,47%; МС (маса/заряд): 352,05 (MH+).
7.3.466	N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945172)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, трифторацтового ангідриду та піридину у ТГФ. 1H ЯМР

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(CDCl3): □ 4,27 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,70 (dd, J= 2,4 та 8,4 Гц, 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); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -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-метоксімин-(аміно)етиленоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945096)	N2,N4-біс(4-цианометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (50 мг, 0,13 ммоль), метоксіамінову сіль HCl (54 мг, 0,65 ммоль) та бікарбонат натрію (54 мг, 0,65 ммоль) розчиняють у метанолі (5 мл). Розчин, отриманий в результаті реакції, перемішують при температурі 70°C протягом 7 днів. Після цього, метанол видаляють при зниженому тиску. Залишок розділяють у EtOAc (60 мл) та воді (60 мл). Шар етилацетату промивають водою (2 x 60 мл), висушують, випаровують та очищають за допомогою колонної флеш-хроматографії (EtOAc/гексан; 1:1; EtOAc) з метою отримання N2,N4-біс[4-[2-метоксімин-(аміно-) етиленоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (30 мг, 48%). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 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); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -169,08; РХ/МС: тривалість утримання: 14,41 хвилин; чистота: 100%; МС (маса/заряд): 484,97 (MH+).
7.3.468	N2-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(4-цианометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945097)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(4-цианометиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (5 мг, 52%) отримують у формі твердої фракції білого кольору в результаті реакції N4-(4-цианометиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (10 мг, 0,024 ммоль) та LiOH (2 мг, 0,048 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): □ 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); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): □ -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-гідроксіфеніл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945127)	Суміш 3-нітрофенолу (4 г, 29 ммоль), бромацетонітрилу (2.5 мл, 36 ммоль) та K2CO3 (8 г, 58 ммоль) перемішують в ацетоні (20 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Утворену в результаті реакції суміш розбавляють водою (80 мл) та ацетоном при зниженому тиску. Залишок блідно-жовтого кольору збирають за допомогою фільтрації, промивають водою та висушують з метою отримання 1-цианометиленоксі-3-нітробензолу. 1-цианометиленоксі-3-нітробензол (2 г, 11 ммоль) розчиняють у метанолі (20 мл) і до отриманого розчину додають гідроксіамінову сіль HCl (1 г, 14 ммоль) та триетиламін (3 мл, 22 ммоль). 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 (30 мл). До отриманого розчину додають ацетилхлорид (4 мл, 56 ммоль) та пірідин (9 мл, 0,11 mol). Утворену в результаті реакції суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додають ТГФ (10 мл), воду (10 мл) та NaOH (3 г, 75 ммоль). Розчин реакції дефлегмують протягом ночі і розбавляють водою (80 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (3 x 60 мл). 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 (10 мл) та воді (10 мл) і додають бісульфіт натрію (1 г, 5,7 ммоль) та бікарбонат натрію (1 г, 12 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого розбавляють EtOAc (80 мл) та водою (80 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (80 мл). Органічні шари з'єднують, висушують та випаровують з метою отримання 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (500 мг, 22% в чотири етапи). 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-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-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну (40 мг, 0,17 ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (102 мг, 0,50 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 2,61 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,58-6,62 (m, 2H), 6,76 (dt, J= 1,2, 8,1 Гц, 1H), 6,84 (dt, J= 1,2 та 7,8 Гц, 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; 8,7 Гц, 2H), 7,88 (d, J= 3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -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-гідроксіфеніл)-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945130)	1-метоксікарбонілметиленоксі-3-нітробензол (2 г, 9,5 ммоль) розчиняють у ТГФ (10 мл) та воді (10 мл). До отриманого розчину додають NaOH (1 г, 25 ммоль). Отриману в результаті реакції суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розбавляють водою (60 мл) та EtOAc (60 мл). Після екстрагування, водний шар сепарують та підкислюють за допомогою 1N HCl до pH 3. Утворений в результаті осад білого кольору збирають за допомогою фільтрації, промивають водою та висушують з метою отримання 1-карбоксіметиленоксі-3-нітробензолу. Ацетонітрил (2,25 мл, 43 ммоль) розчиняють у метанолі (10 мл) та додають

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		гідроксіамінову сіль HCl (2 г, 29 ммоль) і триетиламін (8 мл, 57 ммоль). 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 (0,75 г, 10 ммоль), 1-карбоксіметиленоксі-3-нітробензол (1 г, 5 ммоль), 1-(3-діметиламінопропіл)--3-етилкарбоімідгідрохлорид EDC HCl (1,45 г, 7,5 ммоль) та діізопропілетиламін (2,65 мл, 15 ммоль) розчиняють у ТГФ (15 мл) та нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 4 годин. Отриману в результаті реакції суміш розбавляють EtOAc (60 мл) та водою (60 мл). Шар EtOAc промивають водним розчином бікарбонату натрію (2 х 60 мл), 1N HCl (2 х 60 мл) та водою (60 мл). Після сепарації, шар EtOAc висушують та випаровують з метою отримання 1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксі-3-нітробензолу. Бісульфіт натрію (1,5 г, 8,6 ммоль), бікарбонат натрію (1,5 г, 18 ммоль) та 1-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксі-3-нітробензол (1 г, 4 ммоль) розчиняють у ТГФ (15 мл) та воді (15 мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, після чого розбавляють EtOAc (60 мл) та водою (60 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (2 х 60 мл). 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)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіаніліну (369 мг, 1,8 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (150 мг, 0,9 ммоль). 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (10 мг, 42%) отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (20 мг, 0,06 ммоль) та 3-гідроксіаніліну (20 мг, 0,18 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): □ 2,42 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,49 (ddd, J= 0,9; 2,7 та 8,4 Гц, 1H), 6,73 (ddd, J= 0,9; 2,7 та 8,4 Гц, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,88 (ddd, J= 0,6; 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,13 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,26 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,40 (br, 1H), 7,49 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): □ -167,11; РХ/МС: тривалість утримання: 18,80 хвилин; чистота: 92,01%; МС (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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945131)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг, 0,16 ммоль) та 3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксіаніліну (100 мг, 0,49 ммоль). Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 50%) отримують в результаті реакції N4-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, карбонату калію (100мг, 0,7 ммоль) та іодометану (0,03 мл, 0,5 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): □ 2,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,65 (ddd, J= 0,9; 2,4 та 7,8 Гц, 1H), 7,16 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,24 (ddd, J= 1,2; 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,67 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,88 (dd, J= 2,1 та 9,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 8,47 (br, 1H, NH), 8,71 (br, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): □ -167,73; РХ/МС: тривалість утримання: 22,55 хвилин; чистота: 85,43%; МС (маса/заряд): 490,97 (MH+).
7.3.472	N4-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945134)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-карбоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (20 мг, 0,04 ммоль) та NaOH (10 мг, 0,25 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6):δ 2,63 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,17 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,86 (dd, J= 1,8 та 9,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,48 (br, 1H, NH), 8,71 (br, 1H, NH); РХ/МС: тривалість утримання: 18,00 хв.; чистота: 75,13%; МС (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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945135)	Суміш 5-фтор-N4-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (20 мг, 0,04 ммоль) та концентрованого NH4OH (5 мл) розмішують у метанолі (5 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випаровують, отримуючи N4[2-(амінокарбоніл)бензофуран-5-іл]-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (ацетон-d6):δ 2,61 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,64 (ddd, J= 0,9, 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,16 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J= 0,9, 1,8 та 8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J= 0,6 Гц, 1H), 7,55 (dd, J= 0,6 та 8,1 Гц, 1H), 7,64 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 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 (282M Гц, ацетон-d6):δ-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		167,80; РХ/МС: тривалість утримання: 7,43 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 475,62 (МН+).
7.3.474	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-метоксііміно(аміно)етиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945167)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[4-(2-метоксііміно(аміно)етиленоксі)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-метоксііміно(аміно)етиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (40 мг, 70%) отримують в результаті реакції N2-(4-цианометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (50 мг, 0,14 ммоль), гідрохлориду метоксіаміну (0,71 ммоль) та триетиламіну (0,2 мл, 1,4 ммоль). 1Н ЯМР (CDCl3):δ 3,82 (s, 3Н), 4,50 (s, 2Н), 4,87 (br, 2Н, NH), 6,60 (ddd, J= 0,9, 2,4 та 8,1 Гц, 1Н), 6,79-6,84 (m, 2Н), 6,86 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,00 (s, 1Н), 7,14 (t, J= 8,1 Гц, 1Н), 7,34 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,47 (t, J= 2,1 Гц, 1Н), 7,87 (d, J= 3,3 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282М Гц, CDCl3):δ-167,67; РХ/МС: тривалість утримання: 13,69 хв, чистота: 92,51%; МС (м/з): 399,01 (МН+).
7.3.475	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-метоксііміно(аміно)етиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945175)	У спосіб подібний для отримання N2,N4-біс[4-(2-метоксііміно(аміно)етиленоксифеніл)]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-метоксііміно(аміно)етиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-цианометиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, метоксіамін гідрохлориду та триетиламіну. 1Н ЯМР (ацетон-d6):δ 3,70 (s, 3Н), 4,21-4,28 (m, 4Н), 4,48 (s, 2Н), 5,46 (br, 2Н), 6,71 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,99 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,06 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц, 1Н), 7,42 (d, J= 2,4 Гц, 1Н), 7,72 (d, J= 9,3 Гц, 2Н), 7,93 (d, J= 3,3 Гц, 1Н), 8,22 (br, 1Н, NH), 8,40 (br, 1Н, NH); 19F ЯМР (282М Гц, ацетон-d6):δ-169,05; РХ/МС: тривалість утримання: 16,49 хв.; чистота: 96,47%; МС (м/з): 440,96 (МН+).
7.3.476	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926495)	Суміш N2-(3-етоксі/або метоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (19,8 г, 45 ммоль), метиламінгідрохлориду (30,63г, 450 ммоль) та дізопропілетиламіну (78,07 мл, 450 ммоль) у МеОН (450 мл) розмішують у колбі під тиском при температурі 100 оС протягом 8 годин (з наступною тонкошаровою хроматографією). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розчиняють Н2О (6 літрів), отриману тверду речовину відфільтровують, промивають Н2О та сушать, отримуючи 18 г N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламінокарбонілметиленоксифеніл)]–2,4-піримідиндіамін. По-іншому, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у МеОН у колбі під тиском при температурі 110 о С протягом 24 годин та або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при температурі 175 о С протягом 10-20 хв. з наступною обробкою водним розчином. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,90 (s, 1Н), 7,89 (bs, 1Н), 7,38 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,28 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,17-7,09 (m, 2Н), 6,79 (d, 1Н, J= 9 Гц), 6,57 (m, 1Н), 4,38 (s, 2Н), 4,24 (s, 4Н), 2,81 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 18,20 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.477	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R921219)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,8 (d, 1Н), 7,4 (m, 1Н), 7,05 (m, 2Н), 7,0 (s, 1Н), 6,8 (dd, 1Н), 6,66 (d, 1Н), 6,56 (dd, 1Н), 4,35 (s, 2Н), 4,18 (m, 2Н), 3,25 (m, 2Н), 2,8 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 18,0 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 425 (МН+).
7.3.478	N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-[4-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909239)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. 1Н ЯМР (D2O): □ 8,02 (d, 1Н, J= 4 Гц), 7,40 (m, 2Н), 7,28 (m, 1Н), 7,05 (m, 5Н), 4,83 (s, 2Н), 4,5 (m, 2Н), 4,23 (m, 2Н), 4,03 (m, 2Н), 3,87 (m, 2Н); РХ/МС: тривалість утримання: 17,17 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 456 (МН+).
7.3.479	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909240)	У спосіб, подібний до отримання N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. 1Н ЯМР (D2o):□ 8,02 (d, 1Н, J= 4 Гц), 7,40 (m, 2Н), 7,28 (m, 1Н), 7,05 (m, 5Н), 4,83 (s, 2Н), 4,5 (m, 2Н), 4,23 (m, 2Н), 3,87 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 18,43 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.480	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-[3-(N-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(N-2-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909251)	метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідропропіламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 7,99 (d, 1H, J= 4 Гц), 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: 17,33 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 469 (МН+),
7.3.481	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-3-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909252)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-3-гідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 3-гідроксіпропіламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 7,99 (d, 1H, J= 4 Гц), 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: 17,11 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 469 (МН+).
7.3.482	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909254)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)]-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-піримідиндіаміну та ізопропіламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 7,79 (d, 1H, J= 4 Гц), 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: 20,83 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 453 (МН+).
7.3.483	5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[2-(N-піролідино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926703)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[2-(N-піролідино)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. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,42 (bs, 1H), 7,39 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,52 (2q, 1H, J= 6,0 Гц), 3,92 (t, 2H, J= 6,9 Гц), 3,67 (t, 2H, J= 6,9 Гц), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,32 (d, 6H, J= 6,6 Гц); 19F ЯМР (CDCl3):-24000; РХ/МС: тривалість утримання: 23,49 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 476 (МН+).

7.3.484	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926708)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,10 (bs, 1H), 9,88 (bs, 1H), 8,15 (t, 1H, J= 4,5 Гц), 8,05 (bs, 1H), 7,40 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,23 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,11 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 2,64 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,60 хв; 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-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,04 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,88 (d, 1H, 4,2 Гц), 7,58-7,30 (m, 7H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання: 22,86 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 434 (МН+).
7.3.486	N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926712)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[4-(трет-бутил)феніл]-5-фтор-N2-(4–метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4–піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. 1 Н ЯМР (CD3OD):□ 7,92 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,53 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,40 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,34 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,03 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,52 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); 19F ЯМР (CD3OD):-46174; РХ/МС: тривалість утримання: 23,34 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 424 (МН+).
7.3.487	N4-(3-трет–бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіамін (R940295)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3–метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2–гідроксіетиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,34 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 453 (М+); 454 (МН+); 1 Н ЯМР (CDCl3):□ 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 5 Гц),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		3,51 (2H, m), 1,27 (9H, s).
7.3.488	N2,N4-біс[4-(N-піролідино)карбонілметиленоксифеніл]-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926562)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-піролідино)карбонілметиленоксифеніл]-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіаміну та піролідину. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,17 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 7,50 (bd, 2H, J= 9,0 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 2,4 та 6,9 Гц), 6,91 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,34 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,53 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,86 (m, 4H), 1,38 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 22,54 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 590 (МН+).
7.3.489	N2,N4-біс(4-N-піролідинокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926563)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс [4-(N-піролідино)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та піролідину. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,90 (s, 1H), 7,50 (bd, 2H, J= 7,8 Гц), 7,41 (bd, 2H, J= 7,2 Гц), 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)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940296)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3-трет-бутилфеніл)-N2-[-3-(1,3-дігідроксіпропіл-2-аміно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-1,3-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 20,26 хв; чистота: 97,67%; МС (м/з): 484 (М+); 485 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940290)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2 [3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 20,04 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 470 (МН+); 1 Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,54 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,22 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,85 (1H, d, J= 10 Гц), 7,58 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 7,25 (1H, t, J= 7,75 Гц), 7,06 (1H, d, J= 7,75 Гц), 6,64 (1H, d, J= 10 Гц), 4,47 (2H, s), 3,38

		(4H, m), 3,16 (1H, m), 2,96 (1H, m), 1,28 (6H, d, J=6,9 Гц).
7.3.492	5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940288)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 23,43 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 409 (М+), 411 (МН+); 1 Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,90 (1H, s), 9,74 (1H, s), 8,28 (1H, d, J= 4,8 Гц), 8,06 (1H, m), 7,78 (1H, d, J= 7,2 Гц), 7,58 (1H, s), 7,4-7,3 (3H, m), 7,24 (1H, t, J= 8,4 Гц), 7,00 (1H, d, J= 7,25 Гц), 6,70 (1H, d, J= 7,25 Гц), 4,44 (2H, s), 2,93 (1H, sept, J= 6,9 Гц), 2,74 (3H, d, J= 4,8 Гц), 1,27 (6H, d, J= 6,9 Гц).
7.3.493	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-діметиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926718)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-діметиламіно)карбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та діметиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,06 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,91 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,57 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,37 (d, 1H, J= 9,0 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 Гц), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H); 19F ЯМР (CDCl3):-47292; РХ/МС: тривалість утримання: 17,29 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 408 (МН+).
7.3.494	N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945149)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (520 мг, 66%) отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілмителеноксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (700 мг, 1,6 ммоль) та піперазину (4 г, 46 ммоль). 1Н ЯМР (CD3OD):□ 2,22 (s, 3H), 2,75 (t, J= 5,4 Гц, 4H), 3,40 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,54 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,57 (ddd, J= 1,5, 2,7 та 7,5 Гц, 1H), 7,09 (dt, J= 1,5 та 8,1 Гц, 1H), 7,14 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,28 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J= 0,9 та 2,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 3,9 Гц, 1H); 19F ЯМР (282M Гц, CD3OD):□ -168,63; РХ/МС: тривалість утримання: 14,99 хв; 93,88%; МС (м/з): 486,96 (МН+).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламінокарбонілбензофуран-5-іл]-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)- 2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,05 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,88 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,57 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); 19 F ЯМР (CD3OD):-47682; РХ/МС: тривалість утримання: 23,02 хв; чистота: 90%; МС (м/з): 434 (МН+).
7.3.496	N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін (R926796)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксіфеніл)-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-піридиндіаміну та метиламінгідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,92 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,42 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,59 (m, 1H), 6,22 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 4,35 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,81 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,35 хв; чистота: 93%; МС (м/з): 428 (МН+).
7.3.497	5-Етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін (R926800)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіаміну, 5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N2-(3-етоксікарбонілмителеноксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)–2,4–піридиндіаміну та метиламінгідрохлориду. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,05 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 1,2 та 7,8 Гц), 7,25 (bs, 2H), 7,13 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,00 (bd, 1H, J= 9Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,59 (dd, 1H, J= 1,5 та 8,4 Гц), 4,32 (s, 2H), 4,30 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 4,21 (s, 4H), 2,63 та 2,62 (2e, 3H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 24,12 хв; чистота: 91%; МС (м/з): 481 (МН+).
7.3.498	N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін (R926801)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксіфеніл)-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-піридиндіаміну та метиламінгідрохлориду. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,20 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,28 (bs, 1H), 7,12 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 6,84 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,25 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 4,31 (m, 4H), 3,67 (s, 6H), 2,63 та 2,62 (2e, 3H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 25,50 хв; чистота: 96%; МС

		(м/з): 482 (МН+).
7.3.499	N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926714)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-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. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,90 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,61 (d, 2H, J= 8,7 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); 19F ЯМР (CD3OD):-47514; РХ/МС: тривалість утримання: 23,70 хв; чистота: 93%; МС (м/з): 424 (МН+).
7.3.500	N4-(3-гідроксіфеніл)-5-трифторметил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін (R926742)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіаміну, N4 (3-гідроксіфеніл)-5-трифторметил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-гідроксіфеніл)-5-трифторметил-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)–2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 19,11 хв; 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-етилендіоксіфеніл)-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. РХ/МС: тривалість утримання: 17,41 хв; чистота: 93%; МС (м/з): 407 (МН+).
7.3.502	N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін (R945156)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметил-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3–метоксікарбонілметилен оксіфеніл)–2,4-піримідиндіаміну та піперазину. 1Н 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 8,1 Гц, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,24 (d, J= 8,7 Гц, 1 H), 7,29 (s, 2H), 7,98 (d, J= 4,8 Гц, 1H); 19 F ЯМР (282M Гц, CD3OD):δ-163,88; РХ/МС: тривалість утримання: 15,94 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 481,12 (МН+).
7.3.503	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофур-5-іл]–	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]–2,4-піримідиндіаміну, N4 (3-трет-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	2,4-піримідиндіамін (R940291)	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. РХ/МС: тривалість утримання: 23,05 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (МН+); 1 Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,6 (1Н, s), 9,57 (1Н, s), 8,75 (1Н, m), 8,25 (1Н, s), 8,15 (1Н, s), 7,93 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 7,47 (3Н, m), 7,44 (1Н, s), 7,36 (1Н, t, J= 8,5 Гц), 7,25 (1Н, d, J= 8,5 Гц), 2,89 (3Н, d, J= 4,5 Гц), 1,33 (9Н, s).
7.3.504	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксі феніл]–2,4-піримідиндіамін (R926505)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл метиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]– 2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксі)феніл)–2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,87 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,37 (t, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,24 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,13 (m, 2Н), 7,08 (dd, 1Н, J= 2,1 та 8,1 Гц), 6,77 (m, 1Н), 4,38 (s, 2Н), 4,22 (s, 3Н), 3,63 (t, 2Н), 3,40 (t, 2Н, J= 6 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,72 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 456 (МН+).
7.3.505	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилен оксифеніл]–2,4-піримідиндіамін (R926746)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл метиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3–метоксікарбонілметиленоксифеніл)–2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно–1,2-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 12,84 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 444 (МН+).
7.3.506	5-фтор-N2-[2-(2-гідроксі-1,1–діметилетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)–2,4-піримідиндіамін (R926715)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл метиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N2-[2-(2-гідроксі-1,1-діметилетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)–2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-2–метилпропанолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,41 (s, 1Н), 9,28 (s, 1Н), 9,22 (s, 1Н), 8,18 (t, 1Н, J= 2,4, Гц), 8,09 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,56 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,47 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,32 (s, 1Н), 7,26-7,21 (m, 1Н), 7,13-7,07 (m, 2Н), 6,53 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 5,05 (t, 1Н, J= 5,7 Гц), 3,46 (d, 2Н, J= 5,7 Гц), 1,32 (s, 6Н); РХ/МС: тривалість утримання: 17,93 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 452 (МН+).
7.3.507	5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл] –2,4-піримідиндіамін (R926730)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл метиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]–2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3–метоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)–2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,93 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,47 (d, 2Н, J= 9,3 Гц), 7,42 (t, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,17 (t, 1Н, J= 8,1 Гц), 7,10 (bs, 1Н), 7,00 (dd, 1Н, J= 1,8 та 9,3 Гц), 6,89 (d, 2Н, J= 9,3 Гц), 6,80 (d, 1Н, J= 1,8 Гц), 6,58 (bs, 1Н), 6,50 (dd, 1Н, J= 1,5 та 8,1 Гц), 4,51 (2q, 1Н, J= 5,7 Гц), 4,44 (s, 2Н), 2,88 (d, 3Н, J= 4,5 Гц), 1,33 (d, 6Н, J= 5,7 Гц); 19F ЯМР (CDCl3):-47198; РХ/МС: тривалість утримання: 19,66 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.508	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-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-цианометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)–2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (CDCl3):δ 2,91 (d, J= 5,1 Гц, 3Н), 4,48 (s, 2Н), 6,61 (ddd, J= 0,9, 2,7 та 8,1 Гц, 1Н), 6,63 (br, 1Н), 6,76 (d, J= 3,0 Гц, 1Н), 6,84-6,89 (m, 4Н), 7,18 (t, J= 8,1 Гц, 1Н), 7,44 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,51 (t, J= 2,1 Гц, 1Н), 7,92 (d, 1Н); 19F ЯМР (282М Гц, CDCl3):δ-167,70; РХ/МС: тривалість утримання: 14,32 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 383,98 (МН+).
7.3.509	5-фтор-N4-(3-ізопропоксифеніл)-N2-[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-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідинаміну та морфоліну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,01 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 7,95 (bs, 1Н), 7,43-7,38 (m, 2Н), 7,29 (s, 1Н), 7,25-7,11 (m, 4Н), 6,97 (bs, 1Н), 6,73 (m, 1Н), 6,67 (bdd, 1Н), 4,48 (sept, 1Н, J= 5,7 Гц), 3,87 (m, 4Н), 3,79 (m, 4Н), 1,30 (d, 6Н, J= 5,7 Гц), РХ/МС: тривалість утримання: 22,12 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 492 (МН+).
7.3.510	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)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-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,91 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,42 (t, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,20-7,07 (m, 5Н), 6,55 (m, 2Н), 4,63 (s, 2Н), 3,54 (t, 2Н, J= 6 Гц), 3,40 (t, 2Н, J= 5,1

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		Гц), 2,76 (t, 4H, J= 5,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 12,98 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 439 (МН+).
7.3.511	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)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-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3–метоксикарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,95 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 414 (МН+).
7.3.512	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926508)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[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 метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,64 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,95 (bd, 1H), 7,25 (bd, 2H, J= 6,6 Гц), 7,16-7,07 (m, 4H), 6,53 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,64 та 2,62 (2e, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 15,66 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 384 (МН+).
7.3.513	5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2--тетрафторетилендіокси)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-тетрафторетилендіокси)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторетилендіокси)феніл]-4-пірімідинаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,65 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,14 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,97 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,65 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,41 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,34 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,27 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,13 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,51 (dd, 1H, J= 2,1 та 7,5 Гц), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц); 19 F ЯМР (DMSO-d6):-25765 (pent, 2F),-25830 (pent, 2F),-46309; РХ/МС: тривалість утримання: 24,85 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 497 (МН+).
7.3.514	N4-(3,5-діметил-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-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-(N–морфолінокарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-N2-(3–етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та

		морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,38 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 468 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,20 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, d, J= 3,9 Гц), 7,43 (1H, d, J= 8,1 Гц), 7,32 (3H, m), 7,14 (1H, t, J= 8,1 Гц), 6,54 (1H, dd, J= 8,1 та 2,0 Гц), 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)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940276)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3–етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 22,90 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 424 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,46 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, J= 3,9 Гц), 7,90 (1H, m), 7,30 (1H, d, J= 8,1 Гц), 7,46 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,47 (1H, d, J= 8,1 Гц), 4,26 (2H, s), 2,59 (3H, d, J= 4,5 Гц), 1,20 (9H, s).
7.3.516	N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметилен оксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940277)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 20,46 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 484 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,38 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 3,9 Гц), 8,00 (1H, d, J= 8,3 Гц), 7,93 (1H, t, J= 5,5 Гц), 7,60 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,41-7,17 (4H, m), 6,59 (1H, dd, J= 8,3 та 2 Гц), 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)карбонілметилен оксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940293)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,3-дігідроізобенфуран-1-моно-6-іл)-N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-[3-(етоксікарбонілметиленоксі)феніл)-N4-(3,3-дігідроізобенфуран-1-моно-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно–1,2-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 13,92 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 483 (М+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,80 (1H, s), 9,46 (1H, s), 8,37-8,27 (2H, m), 8,21 (1H, s), 7,96 (1H, t, J= 4,6Hz), 7,24 (1H, d, J= 9Hz), 7,44 (1H, s), 7,37 (1H, d, J= 9 Гц), 7,23 (1H, t, J= 8 Гц), 6,60 (1H, dd, J= 7 та 3,75 Гц)5,49 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,38 (4H, m), 3,2-3,1 (1H, m).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.518	N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926733)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3–метоксікарбоніларилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,95 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,45 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J= 2,7 та 8,7 Гц), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,72 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,67-6,58 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H, J= 3,6 та 8,1 Гц), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,90 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 17,09 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 428 (MH+).
7.3.519	N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926734)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2 [3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3–метоксікарбоніларилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 8,05 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,46 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 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 13,5 Гц); 19F ЯМР (DMSO-d6):-46574; РХ/МС: тривалість утримання: 14,85 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 488 (MH+).
7.3.520	5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926738)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-метоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-N2-(4–метоксікарбоніларилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 18,40 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 398 (MH+).
7.3.521	N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926739)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2 [3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3–метоксікарбоніларилметиленоксифеніл)-N4-(3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 3-аміно-1,2-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання: 16,66 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 458 (MH+).
7.3.522	N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945140)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбоніларилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-(3–метоксікарбоніларилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. 1H ЯМР (CD3OD):δ 2,18 (s, 6H), 2,72 (q, J= 5,1 Гц, 4H), 3,32 (t, 2H), 3,52 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,56 (ddd, J= 1,2, 2,4 та 8,1 Гц, 1 H), 7,03 (ddd, J= 1,2, 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,11 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 3,9 Гц, 1H); 19F ЯМР (282M Гц, CD3OD):δ-168,78; РХ/МС: тривалість утримання: 14,32 хв; чистота: 88,37%; МС (м/з): 467,06 (MH+).
7.3.523	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926488)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-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-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. 1H ЯМР (CD3OD):□ 8,19 (t, 1H, J= 1,5 Гц), 7,90 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,44 (d, 2H, J= 0,9 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,15 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,08 (m, 1H), 7,61 (bd, 1H, J= 6,9 Гц), 3,8 (m, 4H), 3,65 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 17,21 хв; чистота: 83%; МС (м/з): 450 (MH+).
7.3.524	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926493)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-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-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1H ЯМР (CD3OD):□ 8,71 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 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 (2s, 3H).
7.3.525	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926497)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніларилметиленоксифеніл]-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–метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-гідроксіетиламіну. 1H ЯМР (CDCl3):□ 8,18 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,80 (bs, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,10 9т, 1H, 8,4 Гц), 6,85 (bdd, 1H), 6,62 (dd, 1H, J= 1,5 та 8,1 Гц), 3,70 (t, 2H, J= 4,8 Гц), 3,52 (t, 2H, J= 4,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 14,49 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 424 (MH+).
7.3.526	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926500)	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-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. 1H ЯМР (CD3OD):□ 8,19 (t, 1H, J= 1,2 Гц), 7,90 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 1,2 Гц), 7,25-7,06 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,95 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 12,97 хв; чистота: 79%; МС (м/з): 449 (МН+).
7.3.527	5-циано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925844)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-N-метиламінокарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-циано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-циано-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламінгідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 18,83 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 391 (МН+).
7.3.528	5-циано-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925845)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-циано-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-циано-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклопропілметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,47 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 431 (МН+).
7.3.529	5-циано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925846)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-циано-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-циано-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 15,84 хв; 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: 21,98 хв, чистота: 86%, МС (м/з): 436 (МН+).

7.3.531	N4-[4-(4,5-дихлор-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-дихлор-1Н-імідазол-1-ілфеніл)]-5-фтор N2-(3-[N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-4-[4-(4,5-дихлор-1Н-імідазол-1-ілфеніл)]-5-фтор-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 21,02 хв, чистота: 100%, МС (м/з): 502 (МН+).
7.3.532	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламінокарбоніліндол-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-метиламінокарбоніліндол-7-іл)-2,4-пиридиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-трифторфеніл)-2,4-піримідинаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 17,97 хв, 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. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,94 (bs, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,24 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,10 (bdd, 1H, J= 6,9 Гц), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,94 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H, J= 1,8 та 2,8 Гц), 4,64 (s, 2H), 4,27 9e, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,55 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,45 хв; 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)карбонілбензофурон-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофурон-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,05 (d, 1H, J= 5,6 Гц), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 6,80 9м, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,80-3,45 (m, 8H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,97 хв; чистота: 76%; МС (м/з): 492 (МН+).
7.3.535	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926496)	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):□ 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,42 (d, 2H, J= 1,2 Гц), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,99 (dd, 1H, J= 3,3 та 8,7 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,24 (s, 4H), 2,94 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 18,05 хв; 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):□ 8,07 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 7,86 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 1,5 Гц), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,98 (dd, 1H, J= 2,1 та 9 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,23 (s, 4H), 3,72 (t, 2H, J= 5,7 Гц), 3,53 (t, 2H, J= 6,0 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,21 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 466 (МН+).
7.3.537	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926499)	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-піперазино)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 піперазину. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,49 (d, 2H), 7,30 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,20 (s, 1H), 7,15 (bdd, 1H, J= 3 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,22 (s, 4H), 2,48 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 14,61 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 491 (МН+).
7.3.538	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926503)	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-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 9,14 (bs, 2H), 8,04 (d, 3,6 Гц), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,79 (d, d, 1H, J= 9 Гц), 6,43 (bd, 1H, J= 9,9 Гц), 4,64 (s, 2H), 4,20 (bs, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,59 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 14,92 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 481 (МН+).

7.3.539	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксі-1,1-діметилетиламіно)карбоксіметиленоксі феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926764)	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-2-гідроксі-1,1-діметилетиламіно)карбоксіметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-2-метилпропанолу. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,95 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,47 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,20 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,03 (dd, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 6,98 (dd, 1H, J= 3 та 8,2 Гц), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,66 (d, 1H, J= 3 Гц), 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= 5,7 Гц), 1,31 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,19 хв; чистота: 89%; МС (м/з): 484 (МН+).
7.3.540	N2-[3-(N-циклогексіламіно)карбонілметиленоксі феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926765)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклогексіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та циклогексіламіну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,41 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,20 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,04 (dd, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 6,95 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,68 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 6,53 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,45 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання: 23,70 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 494 (МН+).
7.3.541	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-метил-N-(2-гідроксіетил)аміно]карбонілметиленоксі феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926766)	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-метил-N-(2-гідроксіетил)аміно]карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N-метил-N-2-гідроксіетиламіну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,93 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,92 (bs, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,18 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J= 1,2 та 8,7 Гц), 6,97 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 6,94 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,70 (bd, 1H), 6,59 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 4,66 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,79 (t, 2H, J= 5,4 Гц), 3,56 (t, 3H, J= 5,4 Гц), 3,10 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,64 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 470 (МН+).
7.3.542	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гомопіперазинокарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	іл]-2,4-піримідиндіамін (R926767)	піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та гомопіперазину. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,27 (s, 1H), 9,17 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 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 (DMSO-d6):-46687; РХ/МС: тривалість утримання: 14,99 хв; чистота: 77%; МС (м/з): 505 (МН+).
7.3.543	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-(N,N-діметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925755)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-(N,N-діметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3–метоксікарбоніяметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N,N-діметиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,16 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), J= 5,6 Гц), 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: 18,70 хв; чистота: 83%; МС (м/з): 440 (МН+).
7.3.544	N2-[3-[N,N-біс-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926781)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[N,N-біс-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та N,N-біс (гідроксіетил)аміну. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,86 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 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= 4,8 Гц), 3,53 (t, 2H, J= 6Hz), 3,49 (t, 3H, J= 5,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 16,25 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 500 (МН+).
7.3.545	N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926782)	У спосіб, подібний до отримання N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3–метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,86 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,37 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926783)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N–2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2,3-дігідроксіпропіламіну. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,86 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,35 (t, 1H, J= 1,2 Гц), 7,24 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,15 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,59 (m, 1H), 4,40 9e, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,03 (t, 1H, J= 5,7 Гц), 3,67 (d, 2H, 3,6 Гц), 3,65 (d, 2H, J= 4,2 Гц); 19F ЯМР (CD3OD):-47578; РХ/МС: тривалість утримання: 15,72 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 486 (МН+).
7.3.547	N2-[3-(N-1,3-дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926784)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N–1,3–дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно–1,3-пропандіолу. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,08 (bd, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,97 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,78 (d, 1H, J== 8,7 Гц), 4,24 (s, 4H), 3,84 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання: 16,63 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 496 (МН+).
7.3.548	N2-[2-(N–1,3-дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926785)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[2-(N–1,3-дігідроксі-2-пропіламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-1,3–пропандіолу. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,08 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,86 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,45 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,97 (dd, 1H, J= 3 та 8,7 Гц), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,24 (s, 4H), 4,19 (t, 1H, J= 5,7 Гц), 3,75 (d, 4H, J= 5,4 Гц); 19F ЯМР (CD3OD):-47745; РХ/МС: тривалість утримання: 15,09 хв, чистота: 97%; МС (м/з): 496 (МН+).
7.3.549	N4-(3–хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R940265)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		метилфеніл)-N2-(3–етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,66 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 487 (М+), 489 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6): 9,28 (2Н, s), 9,01 (1Н, s), 8,17 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,65 (1Н, d, J= 2,4 Гц), 7,5 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 7,42 (1Н, d, J= 6,6 Гц), 7,29 (1Н, s), 7,18 (1Н, t, J= 8,1 Гц), 6,57 (1Н, dd, J= 6,6 та 2,2 Гц), 4,79 (2Н, s), 3,67 (4Н, m), 3,52 (4Н, m), 2,29 (3Н, s).
7.3.550	N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950187)	N4-(3,5-Дихлорфеніл-4-гідроксі)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (0,5 г, 1,1 ммоль) розчиняють у EtOH: морфоліні (4 мл: 4мл), та потім суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 1 дня (температура масляної бані -100о С). Суміш охолоджують до 22 оС, розчиняють водою та розсолом, відфільтровують, а потім висушують під зниженим тиском для отримання N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. 1 Н ЯМР (DMSO-d6):δ 9,35 (s, 1Н), 9,22 (s, 1Н), 8,09 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,94 (m, 1Н), 7,75 (m, 1Н), 7,27 (m, 1Н), 7,18 (m, 1Н), 7,12 (t, 1Н, J= 8,4 Гц), 6,44 (m, 1Н), 4,64 (s, 2Н), 3,39 (m, 4Н), 2,68 (m, 4Н); РХ/МС чистота: 92,6%; МС (м/з): 507,89 (М+, 100).
7.3.551	N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950188)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. РХ/МС: тривалість утримання: 15,26 хв; чистота: 88,5%; МС (м/з): 506,89 (МН+).
7.3.552	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926776)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 16,94 хв; чистота: 73%; МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.553	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945173)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(4-метиламінокарбонілметиленоксифеніл)-2,4-приміддиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметиленоксифеніл)-2,4-пірямідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-цианометиленоксифеніл)-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (ацетон-d6):δ 2,80 (d, 3Н), 4,21-4,28 (m, 4Н), 4,47 (s, 2Н), 6,71 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,96 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,06 (dd, J= 2,7 та 9,0 Гц, 1Н), 7,41 (d, J= 2,4 Гц, 1Н), 7,74 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,93 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 8,20 (br, 1Н, NH), 8,41 (br, 1Н, NH); 19f ЯМР (282М ГЦ, ацетон-d6):δ-169,05; РХ/МС: тривалість утримання: 17,47 хв; чистота: 98,99%; МС (м/з): 425,89 (МН+).
7.3.554	N2-[4-(2-N,N-діметиламінетил)оксифеніл]-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909253)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2 [4-(2-N,N-діметиламіноетил)оксифеніл]-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 4-(2-N,N-діметиламіноетил)оксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,0 (d, 1Н J= 4 Гц), 7,42 (m, 2Н), 7,24 (m, 2Н), 7,05 (m, 2Н), 6,85 (m, 1Н), 4,39 (s, 2Н), 4,30 (m, 2Н), 3,66 (m, 2Н), 3,04 (s, 6Н), 2,83 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 14,0 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 455 (МН+).
7.3.555	N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909247)	Аналогічно для отримання N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2 (1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 6-аміно–1,4-бензоксазіну. 1Н (DMSO-d6):□ 8,0 (d, 1Н), 7,6 (m, 1Н), 7,42 (m, 1Н), 7,20 (m, 1Н), 6,95 (m, 1Н), 6,76 (m, 1Н), 6,56 (m, 1Н), 4,43 (s, 2Н), 4,05 (m, 2Н), 3,25 (s, 3Н), 3,13 (m, 2Н); РХ/МС: ret : 17,67 хв; МС (м/з): 425 (МН+).
7.3.556	N2-(4-дігідробензофураніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндімін (R909249)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2 (4-дігідробензофураніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-4-піримідинаміну та 5-аміно–2,3-дігідробензофурану. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 8,09 (d, 1Н), 8,00 (m, 1Н), 7,42 (m, 2Н), 7,05 (m, 1Н), 6,96 (m, 1Н), 6,76 (m, 1Н), 6,58 (m, 1Н), 4,53 (m, 2Н), 4,25 (s, 2Н), 3,15 (m, 2Н), 2,70 (m, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 19,24 хв.; МС (м/з): 410 (МН+).
7.3.557	N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R940267)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, реакція N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з метиламін гідрохлоридом приводить до утворення N2-(3-трет-бутилфеніл)-N4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,22 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 424 (МН+); 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,98 (2Н, m), 7,76 (2Н, m), 7,56 (1Н, t, J= 1,3 Гц), 7,28-7,22 (1Н, m), 7,04 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 6,90 (1Н, dd, J= 9 Гц, J= 1,3 Гц), 6,80 (1Н, 2,6 Гц), 6,66 (1Н, dd, J= 9 та 2,6 Гц), 6,46 (1Н, s), 4,53 (2Н, s), 2,88 (3Н, d, J= 5,1 Гц), 1,31 (9Н, s).
7.3.558	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926491)	Аналогічно приготуванню N4-(етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(2–метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,10 (s, 1Н), 7,94 (d, 1Н, J= 5,1 Гц), 7,59 (s, 2Н), 7,44 (s, 1Н), 6,96 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 6,82 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 6,76 (dd, 1Н, J= 3,6 та 8,1 Гц), 4,22 (s, 2Н), 4,21 (s, 2Н), 2,95 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 17,76 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 436 (МН+).
7.3.559	N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926810)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,93 (d, 1Н, J= 3,9 Гц), 7,72 (t, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,27-7,19 9м, 2Н), 6,88 (d, 2Н, J= 2,4 Гц), 6,72 (m, 1Н), 6,01 (t, 1Н, J= 2,4 Гц), 4,44 (s, 2Н), 3,67 (s, 6Н), 2,80 (s, 3Н).
7.3.560	5-бромо-N2-(3,4–етилендіоксифеніл)-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925851)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-бромо-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бромо-N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,01 (s, 1Н), 7,48 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 7,09 (d, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,08 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,81 (dd, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,64 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 4,52 (s, 2Н), 4,20 (bs, 4Н), 2,83 (s, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання: 19,13 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 487 (МН+).
7.3.561	N2-(3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926741)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2 (3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-N4-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-гідроксифеніл)-5-трифторметил-N4-(3-N-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та метиламін гідрохлориду. РХ/МС: тривалість утримання: 18,52 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 434 (МН+).
7.3.562	N2,N4-біс[4-(N-n-бутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін (R925860)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-n-бутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-циано-2,4-піримідиндіаміну та n-бутиламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,77 (bs, 1Н), 9,38 (bs, 1Н), 8,42 (s, 1Н), 8,09 (t, 1Н, J= 5,4 Гц), 8,02 (t, 1Н, J= 5,7 Гц), 7,48-7,34 (m, 4Н), 6,93 (d, 2Н, J= 9,3 Гц), 6,82-6,72 (m, 2Н), 4,47 (s, 2Н), 4,38 (s, 2Н), 3,14-3,06 (m, 4Н), 1,42-1,33 (m, 4Н), 1,28-1,18 (m, 4Н), 0,83 (t, 6Н, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 26,40 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 546 (МН+).
7.3.563	N2,N4-біс[4-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін (R925861)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-циано-2,4-піримідиндіаміну та ізопропіламіну. 1 Н ЯМР (DMSO-d6):□ 8,41 (s, 1Н), 7,90 (d, 1Н, J= 7,5 Гц), 7,81 (d, 1Н, J= 7,5 Гц), 7,50-7.36 (m, 4Н), 6,93 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,84-6,75 (m, 2Н), 4,45 (s, 2Н), 4,36 (s, 2Н), 3,99-3,87 (m, 2Н), 1,08 (d, 6Н, J= 3,0 Гц), 1,06 (d, 6Н, J= 2,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання: 23,45 хв; чистота: 89%; МС (м/з): 518 (МН+).
7.3.564	N2,N4-біс[4-(N-n-пропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін (R925853)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-n-пропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-циано-2,4-піримідиндіаміну та n-пропіламіну. 1 Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,78 (bs, 1Н), 9,38 (bs, 1Н), 8,41 (s, 1Н), 8,07 (dt, 2Н, J= J= 6,0 and 22,5 Гц) , 7,48-7,36 (m, 4Н), 6,93 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,78 (d, 2Н, J= 8,1 Гц), 4,48 (s, 2Н), 4,39 (s, 2Н), 3,07 (2q, 4Н, J= 7,2 Гц), 1,47-1,38 (m, 4Н), 0,90-0,77 (m, 6Н); РХ/МС: тривалість утримання: 23,67 хв.; чистота: 94 %; МС (m / e): 519 (МН+).
7.3.565	N2,N4-біс[4-(N-морфолініо)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін (R925854)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-морфолініо)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-циано-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідиндіаміну та морфоліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,78 (bs, 1H), 9,31 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (d, 4H, J= 8,1 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,75 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 4,84 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (t, 4H, J= 5,1 Гц), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання: 19,25 хв.; чистота: 89 %; МС (м/з): 574М Н+).
7.3.566	N2,N4-біс[4-(N-піперідино)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін (R925855)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-піперідино)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-циано-2,4-піримідиндіаміну та піперідину. 1Н ЯМР (ацетон-d6): □ 8,86 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,90 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 4,84 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,59-3,48 (m, 8H), 1,68-1,44 (m, 12H); РХ/МС: тривалість утримання: 24,76 хв.; чистота: 98 %; МС (м/з): 571 (МН+).
7.3.567	N2,N4-біс[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін (R925859)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-циано-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-циано-2,4-піримідиндіаміну та циклопропілметиламіну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,78 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J= 5,1 Гц), 8,10 (t, 1H, J= 5,1 Гц), 7,52-7,38 (m, 4H), 6,94 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,84-6,76 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,00 (q, 4H, J= 6,3 Гц), 0,97-0,88 (m, 2H), 0,40-0,33 (m, 4H), 0,18-0,03 (m, 4H); 19F ЯМР (CDCl3): РХ/МС: тривалість утримання: 24,58 хв.; чистота: 100 %; МС (м/з): 543 (МН+).
7.3.568	N4-(3-амінофеніл)-N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950254)	N4-(3-нітрофеніл)-N2-[(2Н)1,4-бензоксазін-3(4Н)-моно-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (940 мг, 2,5 ммоль) та Pd/C 10% (300 мг, вміст води 50%) суспендують у EtOH (7 мл) та 10% водному розчині HCl (5 мл) та гідрогенізують у реакторі Парра протягом 3 годин (22 оС, 4 атм). Суспензію відфільтровують через целіт та нейтралізують, додаючи K2CO3. Розчинники вилучають, отриманий чорний шлам суспендують у MeOH. Після додання силікагелю (4 г) летку речовину вилучають під зниженим тиском. Осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl3–ацетон, 2:1), отримуючи 186 мг N4-(3-амінофеніл)-N2-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у формі твердої речовини коричневого кольору. 1Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,11 (s, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H, J= 2,4, 9,0 Гц), 6,46 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,28 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,62 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,31 (m, 2H); чистота по РХ/МС: 98,4%; МС (м/з): 352,7 (М+, 100).

7.3.569	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950200)	N2-(3-Етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (50 мг, 0,11 ммоль) розчиняють у EtOH:4-(2-аміноетил)морфоліні (0,5 мл : 0,5 мл), та суміш нагрівають у колбі із зворотним холодильником протягом 3 годин (при температурі масляної бані 100 оС). Суміш охолоджують до 22 оС, розчиняють водою та промивають EtOAc. Органічну фазу сушать над MgSO4, випаровують під зниженим тиском, осад піддають колонній хроматографії на силікагелі (CHCl3:ацетон, 2:1) з утворенням N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну. 1Н ЯМР (DMSO-d6+CD3OD): δ 7,92 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,31 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,20 (dd, 1H, J= 2,7, 8,8 Гц), 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= 6,3 Гц), 2,28 (t, 2H, J= 6,3 Гц); чистота по РХ/МС: 99,2%; МС (м/з): 524,01 (М+, 100).
7.3.570	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950191)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,32 хв.; чистота: 99,3%; МС (м/з): 425,04 (МН+).
7.3.571	N2-[3-(N-аміно)карбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950192)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-аміно)карбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та водним розчином аміаку. РХ/МС: тривалість утримання: 16,59 хв.; чистота: 98,8%; МС (м/з): 411,02 (МН+).
7.3.572	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950193)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з морфоліном. РХ/МС: тривалість утримання: 18,70 хв.; чистота: 85,8%; МС (м/з): 481,05 (МН+).
7.3.573	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	[3-(N-(N-метил)-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950194)	морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-(N-метил)піперазино)карбоніл метиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та N-метилпіперазину. РХ/МС: тривалість утримання: 15,75 хв.; чистота: 99,1%; МС (м/з): 494,06 (МН+).
7.3.574	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950195)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з 2-аміноетанолом. РХ/МС: тривалість утримання: 16,23 хв.; чистота: 97,3%; МС (м/з): 455,02 (МН+).
7.3.575	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)етиленамінокарбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950196)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)етиленамінокарбоніл метиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з N-метил-етилен-1,2-діаміном. РХ/МС: тривалість утримання: 15,34 хв.; чистота: 98,2%; МС (м/з): 468,06 (МН+).
7.3.576	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950197)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з піперазином. РХ/МС: тривалість утримання: 15,38 хв.; чистота: 93,2%; МС (м/з): 479,99 (МН+).
7.3.577	N2-[3-(N-бензиламіно)етиленамінокарбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950198)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-бензиламіно)етиленамінокарбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та N-бензил-етилен-1,2-діаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,70 хв; чистота: 92,5%; МС (м/з): 544,04 (МН+).
7.3.578	N2-[3-(N,N'-біс(2-N-гідроксіетил)аміно)карбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950199)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N,N'-біс(2-N-гідроксіетил)аміно)карбонілметиленамінофеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з N,N'-біс(2-гідроксіетилен)аміном. РХ/МС: тривалість утримання: 15,81 хв; чистота: 99,4%; МС (м/з): 499,01 (МН+).
7.3.579	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950217)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з метиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 14,41 хв; чистота: 93,0%; МС (м/з): 383,02 (МН+).
7.3.580	N2-(3-амінокарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950219)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-амінокарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з водним розчином аміаку. РХ/МС: тривалість утримання: 14,23 хв; чистота: 95,0%; МС (м/з): 369,03 (МН+).
7.3.581	N2-[3-(N,N-діметиламіно)карбонілметиленамінофенія]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950220)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N,N-діметиламіно)карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з діметиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 16,59 хв; чистота: 96,5%; МС (м/з): 397,06 (МН+).
7.3.582	5-фор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950221)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з морфоліном. РХ/МС: тривалість утримання: 16,29 хв; чистота: 91,,5%; МС (м/з): 439,03 (МН+).
7.3.583	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

UA 82196 C2

	піперазино)карбонілметиленаміно]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950222)	морфоліноетиленаміно)карбонілметиленаміно]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленаміно]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленаміно]феніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. РХ/МС: тривалість утримання: 13,04 хв; чистота: 89,9%; МС (м/з): 438,06 (МН+).
7.3.584	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[N-(N-метил)піперазино]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950223)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленаміно]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-[N-(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: 12,06 хв; 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-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленаміно]феніл]-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: 13,28 хв.; 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)карбонілметиленаміно]феніл]-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-етилен-1,2-діаміном. РХ/МС: тривалість утримання: 12,31 хв; 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-морфолінілетиламіном. РХ/МС: тривалість утримання: 12,66 хв.; МС (м/з): 482,39 (МН+).
7.3.588	R935184: 5-фтор-N2-[4-(N-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-

	метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін	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-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl та i-Pr2NEt у метанолі. РХ/МС: тривалість утримання: 6,91 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 440 (МН+).
7.3.589	R935196: N2-[3-(1-біс(N-метиламінокарбоніл)етокси)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифенія)-2,4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(1-біс(N-метиламінокарбоніл)етокси)феніл]-5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-пірімідинамін отримують в результаті реакції N4-[3-(1-біс(етилоксікарбоніл)етокси)феніл]-5-фтор-N2-[4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl та i-Pr2NEt у присутності метанолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,07 (app qt, 2H, J= 4,7 Гц), 8,01 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,65-7,62 (m 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J= 1,1 и 8,2 Гц), 7,03 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 6,87 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,35 (dd, 1H, J= 1,1 и 8,8 Гц), 4,54 (q, 1H, J= 6,4 Гц), 2,62 (d, 6H, J= 4,7 Гц), 1,49 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J= 5,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 19,40 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 497 (МН+).
7.3.590	R935202: 5-фтор-N2-[3-(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-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl. 1Н ЯМР (DMSO-d6): 1□ 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,94 (q, 1H, J= 3,5 Гц), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30 (d, 2H, J= 7,6 Гц), 7,12 (t, 1H, J= 7,6 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 6,47 (dd, 1H, J= 2,3 и 8,8 Гц), 4,33 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 4H), 2,63 (d, 3H, J= 4,7 Гц)), 2,08-2,03 (m, 2H). РХ/МС: тривалість утримання: 17,33 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 440 (МН+).
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-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-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-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl та i-PrN2Et у присутності метанолу. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,56 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,49 (dd, 1H, J= 1,7 и 8,8 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 1,7 и 8,8 Гц), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,56 (d, 6H, J= 4,11 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,85 хв.; чистота: 98%; МС

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(м/з): 503 (MH+).
7.3.592	R935212: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламінокарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну та Me2NH.HCl. 1H ЯМР (DMSO-d6): □9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (q, 1H, J= 4,7 Гц), 7,54 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,35-7,24 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,57 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 15,82 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 450 (MH+).
7.3.593	R935213: N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-(N-метиламіно)карбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-(N-метиламіно)карбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксікарбоніл-фур-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl та i-Pr2NEt. 1H ЯМР (DMSO-d6): □9,17 (s, 2H), 8,30 (q, 1H, J= 4,7 Гц), 8,05 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 7,02 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,67 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 6,54 (dd, 1H, J= 1,7 и 8,2 Гц), 4,94 (s, 2H), 4,21-4,18 (m, 4H), 2,70 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 18,85 хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 492 (MH+).
7.3.594	R935216: 5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(1-метил-індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 9,31 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,99 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,78 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,36 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 14,81 хв.; 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[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-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з Me2NH.HCl. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 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 Гц), 2,61 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 12,54 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 503 (MH+).
7.3.596	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926486)	У сухий реактор з гумовою мембраною вміщують N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (0,019 г, 0,04 ммоль) та тетрагідрофуран (1 мл). До цієї суміші додають боранметил-сульфідний комплекс (0,044 мл, 0,088 ммоль), 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 30 хв. Розчинник вилучають, а осад знов суспендуютьу MeOH, екстрагують EtOAc; EtOAc випаровують, осад очищають методом препаративної ТШХ, отримуючи N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3): □ 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 6 Гц), 7,26-7,05 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,82 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 6,67 (dd, 1H, J= 1,8 и 8,1 Гц), 4,44 (t, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,14 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (t, 2H, J= 5,4 Гц), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H).
7.3.597	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфоліно)метилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926490)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4--піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфоліно)метилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-морфоліно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та боранметил-сульфідного комплексу. 1H ЯМР (CD3OD):□ 8,65 (d, 2H, J= 2,1 Гц), 8,30 (dd, 2H, J= 2,1 та 9,6 Гц), 7,73 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламіно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926510)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4--піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламіно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та боранметил-сульфідного комплексу. 1H ЯМР (CD3OD):□ 8,00 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання : 15,64 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 412 (MH+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.599	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926770)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін та боранметил-сульфідного комплексу. РХ/МС: тривалість утримання : 12,06 хв; чистота: 75%; МС (м/з): 435 (МН+).
7.3.600	N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940255)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та боранметил-сульфідного комплексу. РХ/МС: тривалість утримання : 15,94 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 454 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,16 (1Н, s), 9,07 (1Н, s), 8,15 (1Н, s), 8,11 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,40-7,30 (4Н, m), 7,13 (1Н, t, 8,1 Гц), 6,55 (1Н, dd, J= 8,1 Гц, 3,2 Гц), 4,01 (2Н, t, J= 5,7 Гц), 3,65 (4Н, t, J= 4,2 Гц), 2,72 (2Н, t, J= 5,7 Гц), 2,515 (4Н, t, J= 4,5 Гц), 2,24 (6Н, s).
7.3.601	N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін біс гідрохлорид(R945142)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін обробляють боранметил-сульфідним комплексом з утворенням N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етилоксі]фенія]-2,4-піримідиндіамін, котрий згодом обробляють 4N HCL у діоксані (3 мл) з наступною кристалізацією з MeOH/EtOAc з утворенням N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну біс гідрохлориду. 1 Н ЯМР (CD3OD):δ 2,17 (s, 6Н), 3,66 (m, 10Н), 4,26 (t, J= 4,5 Гц, 2Н), 6,93 (dd, J= 1,5, 7,2 Гц, 1Н), 7,10-7,13 (m, 2Н), 7,17 (s, 2Н), 7,31 (t, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,98 (d, J= 6,0 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282М Гц, CD3OD):δ-162,93; РХ/МС: тривалість утримання : 13,25 хв; чистота: 96,08%; МС (м/з): 453,09 (МН+).
7.3.602	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетилоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945144)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з боранметил-сульфідним комплексом. 1Н ЯМР (ацетон-d6):δ 3,86 (t, J= 4,8 Гц, 2Н), 4,04 (t, J= 4,8 Гц, 2Н), 4,28 (m, 4Н), 6,78 (d, J= 9,0 Гц, 1Н), 6,86 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,18 (dd, J= 2,7, 8,7 Гц, 1Н), 7,47 (d, J= 2,7 Гц, 1Н), 7,63 (d,
		J= 9,0 Гц, 2Н), 7,91 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 8,29 (br, 1Н, NH), 8,31 (br, 1Н, NH); 19f ЯМР (282М Гц, ацетон-d6):δ-169,18; РХ/МС: тривалість утримання : 17,41 хв; чистота: 98,36%; МС (м/з): 399,01 (МН+).
7.3.603	N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид (R945150)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін обробляють боранметил-сульфідним комплексом, одержуючи N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфенія)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етилоксі]фенія]-2,4-піримідиндіаміну, котрий згодом обробляють 4N HCl у діоксані (3 мл) 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. 1Н ЯМР (CD3OD):δ 2,21 (s, 3Н), 3,72 (m, 10Н), 4,35 (t, J= 4,5 Гц, 2Н), 6,95 (dt, J= 1,5 та 9,0 Гц, 1Н), 7,11-7,14 (m, 2Н), 7,26 (dd, J= 0,9 та 2,7 Гц, 1Н), 7,34 (t, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,50 (d, J= 2,4 Гц, 1Н), 8,03 (d, J= 5,4 Гц, 1Н); 19f ЯМР (282М Гц, CD3OD):δ-162,74; РХ/МС: тривалість утримання : 14,50 хв; чистота: 94,75%; МС (м/з): 472,98 (МН+).
7.3.604	N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі] феніл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид (R945157)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін обробляють боранметил-сульфідним комплексом, одержуючи N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, котрий згодом обробляють 4N HCl у діоксані (3 мл) з наступною кристалізацією із MeOH/EtOAc з утворенням N4-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-піперазино)етоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну біс гідрохлориду. 1Н ЯМР (CD3OD):δ 2,23 (s, 6Н), 3,66 (m, 10Н), 3,72 (s, 3Н), 4,31 (t, J= 4,5 Гц, 2Н), 6,95 (dd, J= 1,8 та 8,4 Гц, 1Н), 7,09-7,15 (m, 2Н), 7,27 (s, 2Н), 7,32 (t, J= 8,1 Гц, 1Н), 8,01 (d, J= 5,4 Гц, 1Н); 19f ЯМР (282М Гц, CD3OD):δ-162,71; РХ/МС: тривалість утримання : 16,41 хв; чистота: 97,50%; МС (м/з): 467,12 (МН+).
7.3.605	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926501)	В результаті реакції рівних частин N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну з хлороводнем (4М, діоксан) у метанолі при температурі 0 оС з наступним розведенням сухим простим етиловим ефіром або етилацетатом утворюється осад. Випавший осад відфільтровують (та/або у центрифузі), отримуючи N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		гідрохлорид. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,97 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,92 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,62 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J= J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,17 (d, 1H, J=2,4 Гц), 6,98 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,13 (m, 4H), 4,22 (s, 4H), 3,38 (t, 4H, J= 5,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 15,12 хв.; чистота: 89%; МС (м/з): 491 (МН+).
7.3.606	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926504)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,6 (bs, 1H), 9,04 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,25-7,00 (m, 5H), 7,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,54 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 4,74 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); РХ/МС: тривалість утримання : 15,34 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 481 (МН+).
7.3.607	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-N-метиламіноетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926509)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламіно)етилокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламіно)етилокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну з хлороводнем (4М, діоксан). РХ/МС: тривалість утримання : 15,88 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 412 (МН+).
7.3.608	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926511)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,98 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,34 (t, 1H, 8,4 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання : 16,39 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 468 (МН+).
7.3.609	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926768)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопіперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-

		2,4-піримідиндіаміну та хлороводню. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,98 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,50 (bd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,11 (dd, 1H, J= 3 та 9 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,22 (s, 4H), 4,20-3,60 (m, 8H), 3,20 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання : 14,91 хв; чистота: 86%; МС (м/з): 505 (МН+).
7.3.610	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид R926502)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті обробки 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну хлороводнем (4М, діоксан). 1Н ЯМР (CDC3OD):□ 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,45 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,10 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H, J= 1,2 та 7,2 Гц), 6,70 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 4,13 (m, 4H), 3,37 (t, 4H, J= 5,4 Гц), 3,38 (t, 4H, J= 5,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 13,40 хв.; чистота: 79%; МС (м/з): 450 (МН+).
7.3.611	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид (R926769)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну дігідрохлорид отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(N-піперазинометилен)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). 1Н ЯМР (CD3OD):□ 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-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926773)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-піперазино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,99 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,29 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,21-7,05 (m, 5H), 6,83 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,77 (bd, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,25 (m, 2H); РХ/МС: тривалість утримання : 12,27 хв; чистота: 91%; МС (м/з): 439 (МН+).
7.3.613	N2-[3-[2-(N,N-діметиламіно)етилокси]феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, в результаті обробки N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-[2-(N,N-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіаміну гідрохлорид (R926771)	діметиламіно)етилоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну еквівалентною кількістю хлороводню (4М, діоксан) отримують N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-[2-(N,N-діметиламіно)етилоксі]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. РХ/МС: тривалість утримання : 15,37 хв; чистота: 93%; МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.614	N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R940256)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3,5-діметил-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). РХ/МС: тривалість утримання : 15,78 хв; чистота: 98%; МС (М/е): 454 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,60 (1Н, s), 9,58 (1Н, s), 8,29 (1Н, s), 8,20 (1Н, s), 7,43 (1Н, d, J= 9Hz), 7,38-7,30 (3Н, m), 7,24 (1Н, t, J= 9 Гц), 6,70 (1Н, d, J= 9 Гц), 4,35 (2Н, m), 4,05 (2Н, m), 3,84 (4Н, m), 3,65-3,50 (2Н, m), 3,26 (2Н, m), 2,25 (6Н, s).
7.3.615	N4-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R940269)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид, N4-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етилоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та хлороводню (4М, діоксан). РХ/МС: тривалість утримання : 14,74 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 474 (М+), 475 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,03 (1Н, s), 9,35 (2Н, s), 9,06 (1Н, s), 8,17 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,67 (1Н, m), 7,52 (1Н, m), 7,46 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,39 (1Н, s), 7,24 (1Н, t, J= 8,1 Гц), 6,66 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 4,33 (1Н, m), 4,07 (1Н, d, J= 13 Гц), 3,79 (1Н, t, J= 12,5 Гц), 3,56 (4Н, m), 3,49 (4Н, m), 3,29 (1Н, t, J= 12,5 Гц), 2,29 (3Н, s).
7.3.616	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R926816)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-піперазино)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін гідрохлориду, в результаті обробки N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну еквівалентною кількістю хлороводню (4М, діоксан) отримують N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. РХ/МС: тривалість утримання : 17,04 хв., чистота: 96%, МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.617	N4-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926696)	У сухий реактор поміщають N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та проводять його реакцію з дізобутилалюмінійгідридом (DIBALH) (5 еквівалентів) у CH2Cl2 при температурі –78 оС (нагляд та контроль за реакцією здійснюють з допомогою ТШХ) з наступною обробкою сегнетовою сіллю для отримання N4-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,11 (s, 1Н), 8,02 (d, 1Н, J= 3,3 Гц), 7,96 (t, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,40-7,30 (m, 3Н), 7,19 (dt, 1Н, J= 3,6 та 8,1 Гц), 6,78 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,59 (s, 1Н), 4,52 (d, 2Н, J= 5,1 Гц), 4,22 (s, 4Н); 19F ЯМР (DMSO-d6):-46802; РХ/МС: тривалість утримання : 19,14 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 409 (МН+).
7.3.618	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(гідроксиметил)-(1Н)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926700)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-(1Н)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють дізобутилалюмінійгідридом (DIBALH), одержуючи 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(гідроксиметил)-(1Н)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,81 (d, 1Н, J= 4,2 Гц), 7,23 (d, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,28-7,23 (m, 2Н), 7,19 (t, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,12 (dd, 1Н, J= 1,8 та 9,0 Гц), 7,07 (t, 1Н, J= 8,4 Гц), 6,52 (ddd, 1Н, J= 1,2 та 8,1 Гц), 6,30 (s, 1Н), 4,71 (s, 2Н); 19F ЯМР (CD3OD):-47971; РХ/МС: тривалість утримання : 15,36 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 366 (МН+).
7.3.619	5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-[4-(ізопропоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926705)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють дізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,83 (d, 1Н, J= 3,3 Гц), 7,81 (s, 1Н), 7,50 (d, 2Н, J= 9,0 Гц), 7,29 (d, 1Н, J= 9,0 Гц), 7,22 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,84 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,56 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 4,64 (s, 2Н), 4,56 (2q, 1Н, J= 5,7 Гц), 1,31 (d, 6Н, J= 6,0 Гц); 19F ЯМР (CD3OD):-47926; РХ/МС: тривалість утримання : 21,03 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 409 (МН+).
7.3.620	5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926707)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіокси)-5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють дізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[2-(гідроксиметил)бензофуран-5-іл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,37 (s, 1Н), 9,17 (s, 1Н), 9,12 (s, 1Н), 8,06 (d, 1Н, J= 3,9 Гц), 8,01 (d, 1Н, J= 1,8 Гц), 7,41-7,35 (m, 2Н), 7,26 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 7,11-7,05 (m, 2Н), 6,60 (s, 1Н), 6,51 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,4 Гц), 5,41 (t, 1Н, J= 6,0 Гц), 4,51 (d, 2Н, J= 5,7

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 16,21 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 367 (МН+).
7.3.621	N4-(4-трет-бутил)феніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926728)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксіметил)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-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,94 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,54 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,37 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,82 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 6,57 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); 19F ЯМР (CDCl3):-47214; РХ/МС: тривалість утримання : 22,39 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 397 (МН+).
7.3.622	5-(гідроксіметил)-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926735)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксі)-5-фтор-N2-[2-(гідроксіметил)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-гідроксіфеніл)-5-метоксікарбоніл-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-(гідроксіметил)-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,87 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 1,5 Гц), 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 : 14,11 хв; 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-етилендіоксіфеніл)-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-метоксікарбонілметиленоксфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання : 23,03 хв; чистота: 93%; МС (м/з): 382 (М+), 384 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,36 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 4,2 Гц), 7,85 (1H, d, J= 8,5 Гц), 7,57 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,33 (1H, t, J= 8,5 Гц), 7,17 (1H, t, J= 8,5 Гц), 7,05 (1H, d, J= 8,5 Гц), 6,56 (1H, dd, J= 8,5 Гц, J= 2 Гц) 4,94 (1H, t, J= 12 Гц), 3,94 (2H, t, J= 4,7 Гц), 3,76 (2H, m), 2,95 (1H, sept, J= 6,9 Гц), 1,28 (6H, dd, J= 6,9 Гц, J= 0,6 Гц).
7.3.624	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[(2-гідроксіметилен)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-(гідроксіметилен)бензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну з

		діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 23,15 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 407 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,34 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,18 (1H, d, J= 3,9 Гц), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, d, J= 8,7 Гц), 7,60 (1H, t, J= 2,1 Гц), 7,47 (2H, m), 7,34 (1H, t, J= 7,8 Гц), 7,21 (1H, d, J= 8,7 Гц), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J= 5,8 Гц), 4,63 (2H, d, J= 5,8 Гц), 1,35 (9H, s).
7.3.625	5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-[(2-гідроксіметилен]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-гідроксіметилен)бензофур-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання : 21,93 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 393 (МН+); 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 9,33 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,18 (1H, d, J= 3,9 Гц), 8,03 (1H, s), 7,86 (1H, d, J= 7,1 Гц), 7,57 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,33 (1H, t, J= 7,1 Гц), 7,05 (1H, d, J= 7,1 Гц), 6,69 (1H, s), 5,54 (1H, t, J= 5,7 Гц), 4,63 (2H, d, J= 5,7 Гц), 2,90 (1H, sept, J= 6,9 Гц), 1,26 (6H, d, J= 6,9 Гц).
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-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання : 21,63 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 396 (М+).
7.3.627	N4-[3,4-біс(гідроксіметил)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(гідроксіметил)феніл]-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-[6-(3,3-дігідроізобенфураніл-1-мono)]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з діізобутилалюмінійгідридом. РХ/МС: тривалість утримання: 13,06 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 400 (М+).
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-[етоксікарбоніл (діметил)метил]феніл]-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють 10 екв. діізобутилалюмінійгідриду (1,0 М у толуолі) при температурі 0 0С у дихлорметані. Реакційну суміш охолоджують швидким поглинанням у метанол, реакційну суміш розчиняють етилацетатом, додають водний розчин сегнетової солі, помішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з наступним

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		доданням безводного сульфату натрію. Розчин відфільтровують через целіт та концентрують, а концентрат очищають методом колонної хроматографії на силікагелі, отримуючи N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,01 (br s, 1H), 9,6 (br s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,58 (d, 2H, J= 8,2 Гц), 7,31 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,18 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,88 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 6,73 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,21-4,19 (m, 4H), 3,56 (br s, 2H), 1,20 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 20,34 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 411 (МН+).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-[(1-етоксікарбоніл-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):□ 7,89 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,46 (d, 3H, J= 8,8 Гц), 7,27 (d, 2H, J= 8,2 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,68-6,65 (m, 1H), 4,53 (septet, 1H, J= 5,8 Гц), 3,57 (s, 2H), 1,36 (d, 6H, J= 5,8 Гц), 1,31 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 23,43 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 411 (МН+).
7.3.630	(R935153): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-[етоксікарбоніл (діметил)метил]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,89 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,29 (d, 2H, J= 8,2 Гц), 7,16 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,80-6,55 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 1,30 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 18,01 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 369 (МН+).
7.3.631	(R935154): N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,88 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 7,34 (t, 1H, J= 2,3 Гц), 7,19 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 7,14 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,53 (dd, 1H, J= 1,7 та 7,6 Гц), 4,26 (s, 4H), 3,98 (t, 2H, J= 4,1 Гц), 3,89 (t, 2H, J= 4,1 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 18,36 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 399 (МН+).

7.3.632	(R935155): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5 фтор-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,73 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,33 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,15 (br s, 1H), 7,04 (app t, 2H, J= 8,2 та 7,6 Гц), 6,78 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,49 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 3,95 (t, 2H, J= 4,7 Гц), 3,80 (t, 2H, J= 4,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 14,49 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 357 (МН+).
7.3.633	(R935156): 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4 (2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,90 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,45 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,34 (t, 1H, J= 2,3 Гц), 7,13 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 6,93 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,52 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 4,52 (septet, 1H, J= 5,7 Гц), 3,95-3,85 (m, 4H), 1,34 (d, 6H, J= 5,7 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 21,17 хв; чистота: 98%; МС (м/з): 399 (МН+).
7.3.634	(R935158): 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-[1-етоксікарбоніл1-метил)етил]феніл]-5-фтор-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. 1H ЯМР (CDCl3):□ 7,83 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,49 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,35 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,31 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,82 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,03 (t, 2H, J= 4,7 Гц), 3,89 (t, 2H, J= 4,7 Гц), 3,56 (s, 2H), 1,30 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 16,86 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН+).
7.3.635	(R935160): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-ізопропоксифеніл)-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,59 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,49 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,86 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,76 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 4,82 (t, 1H, J= 4,9 Гц), 4,55 (septet, 1H, J= 6,4 Гц), 3,89 (t, 2H, J= 5,3 Гц), 3,67 (app q, 2H, J= 5,3 та 4,9 Гц), 1,24 (d, 6H, J= 6,4 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 19,56 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 399

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(MH+).
7.3.636	(R935161): 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(1-етоксікарбоніл-1-метил)етилфеніл]-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N2-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,27 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,67 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,06 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 6,46 (dd, 1H, J= 8,2 Гц), 4,83 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 4,66 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 3,88 (t, 2H, J= 5,3 Гц), 3,67 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 3,66 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 3,38 (d, 2H, J= 5,3 Гц), 1,20 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 17,17 хв; чистота: 96%; МС (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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(1-етоксікарбоніл-1-метил)етилфеніл]-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 (DMSO-d6):□ 9,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,62 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,48 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,27 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 6,75 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 4,65 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 4,47 (septet, 1H, J= 5,8 Гц), 3,38 (d, 2H, J= 5,3 Гц), 1,22 (d, 6H, J= 5,8 Гц), 1,20 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 22,97 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 411 (MH+).
7.3.638	(R935170): 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,23 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,51 (dd, 1H, J= 1,7 та 7,6 Гц), 7,30 (app t, 1H, J= 2,3 та 1,7 Гц), 7,19 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 7,13 (br s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (t, 1H, J= 7,6 Гц), 6,61 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 6,28 (dd, 1H, J= 2,3 Гц та 8,2 Гц), 4,84 (t, 1H, J= 5,8 Гц), 3,92 (t, 2H, J= 5,2 Гц), 3,68 (app qt, 2H, J= 5,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 14,71 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 357 (MH+).
7.3.639	(R935171): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)--2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-піримідин-2,4-діаміну, N4-[4-(1-етоксікарбоніл-1-метил)етил)феніл]-5-фтор-N2-(3-гідоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,24 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,68 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,29 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,16 (br s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, 8,8 Гц), 6,30 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, J= 5,8 Гц), 3,38 (d, 2H, J= 5,3 Гц), 1,20 (s, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 17,36 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 369 (MH+).
7.3.640	(R935174): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетокси)феніл]-N4-(2-гідроксіметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксіетокси)феніл]-N2-(2-гідроксіметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 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= 9,3 Гц), 6,66 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 4,82 (t, 1H, J= 5,8 Гц), 4,55 (d, 2H, J= 5,8 Гц), 3,89 (t, 2H, J= 5,3 Гц), 3,67 (app qt, 2H, J= 5,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 14,97 хв; чистота: 91%; МС (м/з): 411 (MH+).
7.3.641	(R935176): N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,22 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,47 (dd, 1H, J= 1,1 та 8,2 Гц), 7,27 (t, 1H, J= 1,7 Гц), 7,23 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,18 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 6,68 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 6,61 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 4,85 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,91 (t, 2H, J= 5,3 Гц), 3,68 (qt, 2H, J= 5,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 17,35 хв; чистота: 92%; МС (м/з): 399 (MH+).
7.3.642	(R935177): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксі-1,1,діметилетил)феніл]-N4-(2-гідроксіметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксіметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання : 18,17 хв; чистота: 94%; МС (м/з): 423 (MH+).
7.3.643	(R935178): 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетилокси)феніл]-N4-(2-гідроксіметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-гідроксіетилокси)феніл]-N4-(2-гідроксіметилбензофур-5-іл)-2,4-піримідиндіамін.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,01 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,23 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,03 (t, 1H, J= 8,2 Гц), 6,68 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,2 Гц), 5,47 (t, 1H, J= 5,8 Гц), 4,80 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 4,55 (d, 2H, J= 5,3 Гц), 3,81 (qt, 2H, J= 5,3 Гц), 3,63 (qt, 2H, J= 5,3 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 15,41 хв; чистота: 88%; МС (м/з): 411 (МН+).
7.3.644	(R935181): N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл-2,4-піримідинамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом, одержуючи N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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, 8,2 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання : 18,78 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 400 (МН+).
7.3.645	(R935183): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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); РХ/МС: тривалість утримання : 17,05 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН+).
7.3.646	(R935186): 5-фтор-N2-[4-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін відновлюють діізобутилалюмінійгідридом з утворенням 5-фтор-N2-[3-(2-гідроксіетоксі)феніл]-N4-(3,4-пропілендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): □ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,29-7,24 (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 8,3 Гц), 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); РХ/МС: тривалість утримання : 17,95 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН+).
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-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну та *гідроксиду літію (LiOH)у THF:H2O при кімнатній температурі*. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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 10,5 Гц), 3,49 (dd, 1H, J= 10,5 та 16,5 Гц), 3,17 (dd, 1H, J= 6,6 та 16,5 Гц), 1,27 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання : 22,53 хв; чистота: 93%; МС (м/з): 423 (МН+).
7.3.648	N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(3-карбоксіметиленоксифеніл)-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-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-карбоксіметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та гідроксиду літію. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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 8,4 Гц), 4,54 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); 19F ЯМР (DMSO-d6):-46463; РХ/МС: тривалість утримання : 22,94 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 411 (МН+).
7.3.649	5-фтор-N2-[3-(карбоксіметиленоксі)феніл]-N4-[4-(ізопропоксі)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-карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та гідроксиду літію. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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 9,0 Гц), 4,56 (2q, 1H, J= 6,6 Гц), 3,94 (s, 2H), 1,24 (d, 6H, J= 6,6 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 20,13 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН+).
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-карбоксіметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті гідролізу N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 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), 19F ЯМР (CDCl3):-21852; РХ/МС: тривалість утримання : 15,16 хв; чистота: 77%; МС (м/з): 429 (МН+).
7.3.651	N2-(3-карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбоксі)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R926483)	карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 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 8,2 Гц), 4,53 (s, 2H), 4,20 (s, 4H); РХ/МС: тривалість утримання : 18,26 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН+).
7.3.652	N2-(3-карбоксіметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945126)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-карбоксіметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-(метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. 1H ЯМР (DMSO-d6):δ 4,55 (s, 2H), 6,43 (dd, J= 2,1, 8,1 Гц, 1H), 6,48 (dd, J= 2,1 та 7,2 Гц, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 3H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,22 (br, 1H), 9,28 (br, 1H), 9,34 (br, 1H); 19f ЯМР (282M Гц, DMSO-d6):δ-163,85; РХ/МС: тривалість утримання : 15,88 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 370,63 (МН+).
7.3.653	N2-(4-карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926238)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етиленліоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 8,16 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,37 (bd, 2H, J= 9 Гц), 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 : 19,15 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН+).
7.3.654	N2-(4-карбоксіметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926564)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-карбоксіметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки 5-фтор-N2-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну LiOH. 1H ЯМР (CD3OD):□ 7,89 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,34 (dd, 2H, J= 2,1 та 9,3 Гц), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, 2H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,69 (m, 1H), 4,68 (s, 2H); 19F ЯМР (CD3OD):-21860; РХ/МС: тривалість утримання : 15,69 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 371 (МН+).
7.3.655	N2-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926478)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифенія)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-4-піримідиндіаміну LiOH. 1H ЯМР (CD3OD):□ 7,97 (bd, 2H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,69 (bd, 1H); 19F ЯМР (CD3OD):-21844; РХ/МС: тривалість утримання : 16,77 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 381 (МН+).
7.3.656	N2-(2-карбоксііндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926479)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфенія)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2-карбоксііндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки N2-(2-етоксікарбонілиндол-5-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну гідроксидом літію (LiOH). 1H ЯМР (CD3OD):□ 7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (bd, 1H, J= 8,7 Гц), 7,30-7,11 (m, 5H), 6,68 (bd, 1H); РХ/МС: тривалість утримання : 16,50 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 380 (МН+).
7.3.657	N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926481)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-трет-бутилфеніл)-N2-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті обробки N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну LiOH. 1H ЯМР (CD3OD):□ 9,3 (bd, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65-7,30 (m, 5H), 1,25 (s, 9H); 19F ЯМР (CD3OD):-21844; РХ/МС: тривалість утримання : 23,32 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 421 (МН+).
7.3.658	N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-[3-карбоксіметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940280	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(карбокси)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-трет-бутилфеніл)-N2-(3-карбоксіметиленоксифеніл)-5-фтор 2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифенія)-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. РХ/МС: тривалість утримання : 23,61 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 410 (М+), 412 (МН+); 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,45 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,21 (1H, d, J= 3,9 Гц), 7,98 (1H, d, J= 6,6 Гц), 7,60 (1H, t, J= 2 Гц), 7,44-7,34 (3H, m), 7,24-7,15 (2H, m), 6,54 (1H, d, J= 7,8 Гц), 4,68 (2H, s), 1,36 (9H, s).
7.3.659	N2-(3-карбоксіметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950190)	В результаті реакції N2-(3-етоксікарбонілметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (0,1 г) та LiOH (10 еквівалентів) у MeOH:H2O (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-карбоксіметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання : 18,23 хв; чистота: 87,6%; МС (м/з): 412,01 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.660	N2-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетилоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950230)	Аналогічно приготуванню N2-(3-карбоксіметиленамінофеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті гідролізу N2-(етоксікарбонілметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та LiOH. РХ/МС: тривалість утримання : 12,15 хв; 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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну (10 мг), 2-аміноетанолу (10 еквівалентів) та PyBroP (2 еквівалента) розмішують у 0,5 мл ДМФ протягом 24 годин при кімнатній температурі. Суміш розчиняють водою, екстрагують EtOAc, органічну фазу сушать над MgSO4. Розчинник вилучають під зниженим тиском, а осад піддають колоніній хроматографії на силікагелі (CHCL3: Ацетон, 2: 1), отримуючи 5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання : 12,98 хв; 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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та 1,2-етилендіаміну. РХ/МС: тривалість утримання : 11,31 хв; 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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та метиламіну. РХ/МС: тривалість утримання : 14,93 хв; 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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-метилетилендіаміну. РХ/МС: тривалість утримання : 11,39 хв; 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]-N2-[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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-бензилетилендіаміну. РХ/МС: тривалість утримання : 14,39 хв; чистота: 97,3%; МС (м/з): 545,01 (МН+).
7.3.666	5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-(N-морфолино)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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання : 15,24 хв; чистота: 94,6%; МС (м/з): 482,40 (МН+).
7.3.667	N2-[3-(3-N,N-діметиламінопропіл)амінокарбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950237)	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-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N,N-діметилпропандіаміну. РХ/МС: тривалість утримання : 13,33 хв; чистота: 91,4%; МС (м/з): 497,47 (МН+).
7.3.668	N2-[3-[N-(2,3-дігідроксіпропіл)аміно]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950238)	Аналогічно приготуванню N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-[N-(2-гідроксіетиламіно)]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[N-(2,3-дігідроксіпропіл)аміно]карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та 1-аміно-2,3-пропандіолу. РХ/МС: тривалість утримання : 12,86 хв; чистота: 90,0%; МС (м/з): 486,40 (МН+).
7.3.669	5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-N2-[3-(N-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950239)	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-морфоліноетиленаміно)карбонілметиленамінофеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та 4-(2-аміноетил)морфоліну. РХ/МС: тривалість утримання : 13,52 хв; чистота: 92,4%; МС (м/з): 525,47 (МН+).
7.3.670	2,4-біс[N-метиловий ефір L-тирозину]-5-етоксікарбонілпіримідин (R926514) та 5-етоксікарбоніл-2-метокси-4-[N-метиловий ефір L-тирозину]піримідин (R926513)	Суміш метилового ефіру тирозина (58 мг, 0,3 ммоль), 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпірмідину (44 мг, 0,1 ммоль) у МеОН (2мл) нагрівають у герметично закритій колбі при температурі 100 оС протягом ночі, розчиняють водою (20 мл), підкислюють 2N HCl та екстрагують етилацетатом (3 х 25 мл). Розчинник випаровують, а осад очищають препаративною ТШХ із застосуванням 30% EtOAc/гексанів для отримання суміші 2,4-біс [N-метиловий ефір L-тирозину]-5-етоксікарбонілпіримідину (R926514). 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,60 (1Н, J= 6,6 Гц), 8,36 (s, 1Н), 7,05 (d, 2Н, J= 8,7 Гц), 6,84 (d, 2Н, J= 8,1 Гц), 6,74 (d, 2Н, J= 9 Гц), 6,54 (d, 2Н, J= 9 Гц), 4,82 (t, 2Н, J= 6 Гц), 4,25 (q, 2Н, J= 6,3 Гц), 3,73 (s, 3Н), 3,72 (s, 3Н), 3,06 (m, 4Н), 1,31 (t, 3Н, J= 7,2 Гц) та 5-етоксікарбоніл-2-метокси-4-[N-метиловий ефір L-тирозину]піримідину (R926513): 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,78 (s, 1Н), 8,65 (d, 1Н, J= 6,9 Гц), 7,02 (dd, 2Н, J= 2,1 та 6,3 Гц), 6,77 (dd, 2Н, J= 2,4 та 6,6 Гц), 4,93 (q, 1Н, J= 1,5 та 6,9 Гц), 4,30 (q, 2Н, J= 8,1 Гц), 3,90 (s, 3Н), 3,70 (s, 3Н), 3,17 (dd, 1Н, J= 5,4 Гц), 3,06 (dd, 1Н, J= 7,5 та 7,8 Гц), 1,33 (t, 3Н, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 22,58 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 376 (М+).
7.3.671	N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926252)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс [N-метиловий ефір L-тирозину]-5-етоксікарбонілпіримідину, N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифенія)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,01 (s, 1Н), 9,65 (bs, 1Н), 8,62 (s, 1Н), 7,18 (bs, 2Н), 7,04 (dd, 1Н, J= 1,8 та 8,7 Гц), 6,93 (d, 1Н, J= 7,5 Гц), 6,76 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,65 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 4,28 (q, 2Н, J= 6,9 Гц), 1,31 (t, 3Н, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 27,25 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН+).
7.3.672	N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін (R926253)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[N-метиловий ефір L-тирозину]-5-етоксікарбонілпіримідину, N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін(R926253) отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину та етил 4-амінофеноксіацетату. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 8,60 (bs, 1Н), 7,4 (bs, 1Н), 7,33 (d, 4Н, J= 9Hz), 6,94 (bd, 4Н), 4,76 (s, 2Н), 4,75 (s, 2Н), 4,44 (q, 2Н, J= 6,9 Гц), 3,79 (s, 3Н), 1,40 (t, 3Н, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 25,83 хв; чистота: 89%; МС (м/з): 511 (МН+).
7.3.673	2,4-біс[N-етиловий ефір L-фенілаланілу]-5-етоксікарбонілпіримідин (R926526)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс[N-метиловий ефір L-тирозину]-5-етоксікарбонілпіримідину, 2,4-біс[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-5-етоксікарбонілпіримідин отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-

		етоксікарбонілпіримідину та етилового ефіру етил L-фенілаланіну у МеОН або EtOAc. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,55 (d, 1Н, J= 7,2 Гц), 8,51 (s, 1Н), 7,35-7,10 (m, 10Н), 5,88 (d, 1Н, J= J= 6 Гц), 4,88 (ddd, 1Н, J= 6,3 Гц), 4,80 (ddd, 1Н, J= 6,3 Гц), 4,23 (q, 2Н, J= 7,2 Гц), 4,12 (q, 4Н, J= 7,2 Гц), 3,65 (t, 2Н, J= 6 Гц), 3,56 (t, 2Н, J= 6,0 Гц), 1,30 (t, 2Н,, J= 6 Гц), 1,30 (t, 3Н, J= 7,2 Гц), 1,20 (m, 6Н); РХ/МС: тривалість утримання : 32,22 хв; 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-тирозину]-5-етоксікарбонілпіримідину, 2,4-біс[N-етиловий ефір L-валінілу]-5-етоксікарбонілпіримідин отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-етоксікарбонілпіримідину з етиловим ефіром етил L-валіну у МеОН або EtOAc. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,59 (d, 1Н, J= 7,8 Гц), 8,56 (s, 1Н), 5,69 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 4,62 (m, 1Н), 4,51 (m, 1Н), 4,25 (q, 2Н, J= 7,5 Гц), 4,20 (m, 4Н), 2,20 (m, 2Н), 1,34 (t, 3Н, J= 7,8 Гц), 1,27 (t, 6Н, J= 7,5 Гц), 1,00 (m, 12Н); РХ/МС: тривалість утримання : 29,27 хв; 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 метаіолі при температурі 80-100 оС 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. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 9,4 (bs, 1Н), 9,13 (d, 1Н, J= 6 Гц), 8,45 (bs, 1Н), 7,59 (s, 1Н), 7,34-7,25 (m, 5Н), 7,15 (t, 1Н, J= 8,1 Гц), 6,73 (bd, 1Н, J= 7,5 Гц), 6,67 (dd, 1Н, J= 1,8 та 7,8 Гц), 4,86 (dt, 1Н, J= 3 та 5,1 Гц), 4,32 (q, 2Н, J= 6,3 Гц), 4,19 (q, 2Н, J= 7,2 Гц), 3,30 (dd, 1Н, J= 4,8 та 8,7 Гц), 3,18 (dd, 1Н, J= 5,1 та 8,7 Гц), 1,36 (t, 3Н, J= 6,9 Гц), 1,65 (t, 3Н, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 27,49 хв; чистота: 91%; МС (м/з): 451 (МН+).
7.3.676	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-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-етилендіоксифенія)-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 МеОН або EtOAc. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 9,15 (s, 1Н), 8,9 (s, 1Н), 8,61 (s, 1Н), 7,48 (m, 2Н), 7,38 (m, 3Н), 7,16 (bs, 1Н), 6,80 (m, 2Н0, 5,75 (d, 1Н), 4,24 (m, 6Н), 3,66 (s, 3Н), 1,35 (t, 3Н); РХ/МС: тривалість утримання : 28,16 хв; чистота: 85%; МС (м/з): 465 (МН+).
7.3.677	N4-(4-трет-	Аналогічно приготуванню 4-[N-етиловий ефір L-фенілаланіну]-N2-(3-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	бутоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926579)	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):□ 10,17 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 7,49 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,33 (bs, 1H), 6,87 (d, 2H, J= 6 Гц), 6,84 (d, 2H, J= 5,7 Гц), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J= 7,5 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 27,93 хв; 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):□ 10,13 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 7,49 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,43 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,33 (bs, 1H), 6,87 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); РХ/МС: тривалість утримання : 27,43 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 539 (МН+).
7.3.679	N4-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-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 THF:H2O при кімнатній температурі отримують N4-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N2-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,49 (bd, 4H, J= 8,7 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 9,3 Гц), 6,81 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 4,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,81 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J= 7,5 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 22,28 хв; чистота: 73%; МС (м/з): 497 (МН+).
7.3.680	N2-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-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 THF:H2O при кімнатній температурі отримують N2-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,45 (bd, 4H, J= 7,2 Гц), 6,90 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,75 (d, 2H, J= 8,4 Гц), 4,80 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,26 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,70 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 22,37 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 497 (МН+).
7.3.681	5-карбокси-N2-(3-гідроксіфеніл)-N4-[N-(L)-фенілгліцин)-2-піримідинамін (R926535)	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):□ 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 : 17,75 хв; 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 плящці Парра в атмосфері газоподібного водню (під тиском 1,4 атм) 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):□ 7,30 (bs, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,00 (t, 2H, J= 8,1 Гц), 6,59-6,54 (m, 1H), 6,33 (dd, 1H, J= 2,1 та 11,1 Гц), 4,39 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,43 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 19,24 хв; 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-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 аміно-6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-2,4--піримідиндіамін отримують в результаті реакції 6-етоксікарбоніл-N2,N4-біс (3,4-етилендіоксіфеніл)-5-нітро-2,4-піримідиндіаміну, водню, та 10% Pd/C. 1H ЯМР (CD3OD):□ 7,16 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,07 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,04 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J= 9,0), 4,43 (q, 2H, J= 7,8 Гц), 4,25 (s, 4H), 4,21 (bs, 4H), 1,43 (t, 3H, J= 7,8 Гц); РХ/МС: тривалість утримання : 23,70 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 466 (МН+).
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-гідроксіфеніл)-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 (CDCl3):□ 6,25 (bs, 2H), 4,38 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 4,23-4,14 (m, 6H), 4,05 (bs, 2H), 1,39 (t, 3H, J= 6,9 Гц), 1,30-1,22 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 17,67 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 370 (МН+).
7.3.685	5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін	В результаті гідрування N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіаміну із застосуванням Pd/C у MeOH під тиском 2,7 атм отримують 5-аміно-N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(R926567)	6-етоксікарбоніл-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,47 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,41 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,88 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 6,81 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,63 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, J= 7,5 Гц), 4,29 (m, 4H), 1,44 (t, 3H), 1,31 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 26,15 хв; чистота: 97%; МС (м/з): 554 (МН+).
7.3.686	N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбонія-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіамін (R926571)	У суху посудину, 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 н-гексан для осадження бажаного продукту N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(феніламінокарбоніламіно)-2,4-піримідиндіаміну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 7,92 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (bt, 5H, J= 8,4 Гц), 7,25 (bt, 2H, J= 7,5 Гц), 7,03 (m, 2H), 6,81 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,76 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,60 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,29 (m, 6H), 1,45 (m, 9H); РХ/МС: тривалість утримання : 27,75 хв; чистота: 91%; МС (м/з): 673 (МН+).
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. РХ/МС: тривалість утримання : 25,60 хв; чистота: 91%; МС (м/з): 637 (МН+).
7.3.688	N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-6-етоксікарбоніл-5-(етоксікарбоніламінокарбоніламіно)-2,4-5-піримідинтриамін (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. РХ/МС: тривалість утримання : 26,79 хв; чистота: 88%; МС (м/з): 669 (МН+).
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 етилацетилу. РХ/МС:

		тривалість утримання : 25,76 хв; чистота: 96%; МС (м/з): 683 (МН+).
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. РХ/МС: тривалість утримання : 27,36 хв; чистота: 83%; МС (м/з): 665 (МН+).
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 : 26,60 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 580 (МН+).
7.3.692	(R920669): N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-трифтор-2,4-піридиндіамін	Суміш 2,4-дихлор-5–трифторметилпіримідину (416 мг, 1,9 ммоль), 3,4-етилендіоксіаніліну (0,5 мл, 4,1 ммоль), та концентрованої HCL (0,1 мл) у 1: 9 ацетон/ H2O (10 мл) нагрівають у колбі із зворотним холодильником. Через 1 годину реакція завершується, як встановлюють методом ТШХ. Суміш охолоджують до кімнатної температури та додають EtOAc (30 мл). Органічний шар промивають 2 N HCL (2 х 15 мл), водою (15 мл), та сушать (Na2SO4). Органічний шар відфільтровують через силікагель, а фільтраційний осад промивають EtOAc, та випаровують. Отриманий матеріал очищають методом хроматографії (силікагель, 95: 5 дихлорметан/етилацетат), отримуючи N2,N4-біс(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-трифтор-2,4-піридиндіамін (380 мг, 44%): Rf 0,27 (силікагель, 9,5: 0,5 дихлорметан/етилацетат); mp 141-143° C; 1 Р ЯМР (300 МГц, 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); 13 С ЯМР (75 МГц, 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) 3446 см-1; ІЕЗ МС m/z 447 [C21H17F3N4O4 + H]+; ВЕРХ (Метод С) >99% (AUC), tR =8,5 хв. Аналогічним чином проводять розрахунки для C21H17F3N4O4: C, 56,50; H, 3,84; N, 12,55. Знайдено: C, 56,46; H, 4,41; N, 12,57.
7.3.693	(R920668): N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-пиридил)-2,4-піримідиндіамін	Суміш 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (280 мг, 1 ммоль), 3-амінопіридину (113 мг, 1,2 ммоль), натрію t-бутилата (134 мг, 1,4 ммоль), бінапу (38 мг, 0,06 ммоль), та паладію (II) ацетату (14 мг, 0,06 ммоль) у 9

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		мл толуола очищають з N2 (3 цикла поперемінного подання N2 та вакууму). Суміш нагрівають до 80 о С (температура масляної бані). Через 24 години суміш охолоджують до кімнатної температури та додають до неї EtOAc (30 мл) та воду (10 мл). Після розмішування протягом 15 хвилин осад збирають відфільтровуванням. Склад твердої речовини (150 мг) визначають з допомогою 1Н ЯМР та мас-спектрів іонизації електрозпилюванням (ТШХ аналіз органічного шару фільтрата виявив тільки початкові матеріали). Сирий продукт розмішують до пастоподібної консистенції у 2 N HCL, суміш відфільтровують. Фільтрат нейтралізують 10% водним розчином NaOH та випаровують. Отриманий матеріал розмішують з MeOH до пастоподібної консистенції, а тверду речовину відфільтровують. Випарену речовину розмішують до пастоподібної констистенції у CH3CN, та додають TFA (трифтороцтову кислоту), отримуючи розчин. N,N-діізопропілетиламін додають до цього розчину, тверду речовину збирають відфільтровуванням, промивають CH3CN, а потім Et2oO, отримуючи N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-піридил)-2,4-піримідиндіамін (55 мг, 14%): Rf 0,42 (силікагель, 4: 1: 0,1: 0,1 дихлорметан/етилацетат/метанол/концентрований гідроксід амонію); mp 251-253°C. 1H ЯМР (300 МГц, 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 (75 МГц, 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; IK (НПВВ) 3264, 3195 cm-1; ХІАД МС m/z 340 [C17H14FN5O2 + H]+. Аналогічним чином розраховано для C17H14FN5O2·0,5H2O: C, 58,70; H, 4,20; N, 20,13. Знайдено: C, 58,71; H, 4,20; N, 19,51.
7.3.694	(R920664): N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-н-гексілоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін	До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,25 г, 0,89 ммоль), що розмішується магнітним методом у етиленгліколі (3,0 мл) в азотній атмосфері при кімнатній температурі, додають N,N діізопропілетиламін (0,12 г, 0,89 ммоль), а потім 4-гексилоксіанілін (0,27 г, 1,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 170 oC протягом 5,5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розділяють між водою (20 мл) та хлорформом (20 мл). Водний шар екстрагують хлорформом (20 мл), суміш органічних шарів сушать (Na2SO4), відфільтровують та випаровують у вакуумі. Отриману сиру брунатну тверду речовину очищають методом хроматографії (силікагель, 2: 1 гексани/етилацетат), отримуючи N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(4-н-гексілоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (0,09 г, 23%) у формі твердої фази білого кольору: Rf 0,53 (силікагель, 4: 1 хлорформ/етилацетат); mp 115-117° C; 1 H ЯМР (500 МГц, CDCl3)δ 7,90 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,29 (d, J=2,5 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,29 (d, J=3,1 Гц, 4H), 3,94 (t, J=6,6, 6,7 Гц, 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; IK (НПВВ)3357 cm-1; ІЕЗ МС m/z 439 [C24H27FN4O3 + H]+; ВЕРХ (Метод В) 98,5% (AUC), tr=7,9 хв. Аналогічним чином розраховують для C24H27FN4O3: C, 65,74; H, 6,21; N, 12,78. Виявляють: C, 65,34; H, 6,19; N, 12,96.
7.3.695	(R920666): N2-(4-n-бутилоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін	До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,25 г, 0,89 ммоль), що розмішується магнітним методом у етиленгліколі (3,0 мл) в азотній атмосфері при кімнатній температурі, додають N,N діізопропілетиламін (0,12 г, 0,89 ммоль), а потім 4-бутоксіанілін (0,18 г, 1,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 185 oC протягом 5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розділяють між водою (20 мл) та етилацетатом (20 мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (20 мл), а суміш органічних шарів сушать (Na2SO4), відфільтровують та випаровують у вакуумі. Отриману сиру брунатну тверду речовину очищають методом хроматографії (силікагель, 2: 1 гексани/етилацетат), отримуючи N2-(4-n-бутилоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін (0,18 г, 49%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: Rf 0,66 (силікагель, 4: 1 хлорформ/етилацетат); mp 133-135° C; 1H ЯМР (300 МГц, CDCl3) δ 7,89 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,28 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H) 6,90-6,81 (m, 4H), 6,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94 (t, J=6,5 Гц, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H); 13 C ЯМР (75 МГц, CDCl3)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; IK (НПВВ) 3356 cm-1; IE3 MC m/z 411 [C22H23FN4O3 + H]+; ВЕРХ (Метод С) >99% (AUC), , tR =17,3 хв. Аналогічним чином розраховують для C22H23FN4O3: C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65. Виявляють: C, 62,64; H, 5,59; N, 13,15.
7.3.696	(R920670): N4-(4-етилоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін	До розчину 2-хлор-N4-(3,4-етилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін (0,25 г, 0,93 ммоль) у етиленгліколі (3,0 мл) в азотній атмосфері при кімнатній температурі додають і -Pr2EtN, (0,93 ммоль), а потім 3,4-етилендіоксіанілін (0,17 г, 1,12 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 200 oC протягом 5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш розділяють між H2O (20 мл) та EtOAc (20 мл), водний шар екстрагують EtOAc (20 мл). Суміш органічних шарів сушать (Na2SO4), відфільтровують та випаровують у вакуумі. Отриману сиру брунатну тверду речовину очищають методом хроматографії (2:1 CHCl3/EtOAc),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		одержуючи N4-(4-етилоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (0,21 г, 60%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: Rf 0,42 (4:1 CHCl3 / EtOAc); mp 163,8-167,2° C (DSC); 1H ЯМР (300 МГц, CDCl3)δ 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,17 (d, J=2,5 Гц, 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=6,9 Гц, 3H); 13c ЯМР (75 МГц, CDCl3)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; IK (НПВВ) 3403 cm-1; IE3 MC m/z 383 [C20H19FN4O3 + H] +; ВЕРХ (Метод А) 98,1% (AUC), tR =12,0 хв. Аналогічним чином розраховують для C20H19FN4O3: C, 62,82; H, 5,01; N, 14,65. Виявляють: C, 62,06; H, 5,01; N, 14,35.
7.3.697	(R920671): N4-(4-n-бутилоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(4-етилоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-n-бутилоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-n-бутилоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну з 3,4-етилендіоксіаніліном. Сирий продукт очищають методом хроматографії (2: 1 CHCl3/EtOAc); (0,17 г, 52%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: Rf 0,51 (4:1 CHCl3 / EtOAc); mp 149,6-151,4° C (DSC); 1 H ЯМР (300 МГц, CDCl3)δ 7,88 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (d, J=2,4 Гц, 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=7,4 Гц, 3H); 13 C ЯМР (75 МГц, CDCl3)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, IK (НПВВ) 3365 cm-1; IE3 MC m/z 411 [C22H23FN4O3 + H] +; +; ВЕРХ (Метод А) 99,0% (AUC), tR =13,2 хв. Аналогічним чином розраховують для C22H23FN4O3: C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65. Виявляють: C, 63,63; H, 5,60; N, 13,38.
7.3.698	(R920672): N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін	Аналогічно приготуванню N4-(4-етилоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4-н-гексілоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. Сирий продукт очищають методом хроматографії (2: 1 CHCl3 /EtOAc) (0,22 г, 69%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: Rf 0,54 (4: 1 CHCl3 /EtOAc); mp 124,0-125,2° C (DSC); 1 H ЯМР (300 МГц, CDCl3)δ 7,88 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,18 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,91-6,86 (m, 3H), 6,78-6,74 (m, 2H), 6,62 (d, J=1,8 Гц, 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=6,7 Гц, 3H); 13c ЯМР (75 МГц, CDCl3)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; IK (НПВВ) 3378 cm-1; IE3 MC m/z 439 [C24H27FN4O3 + H] +; ВЕРХ (Метод А) >99% (AUC), tR =14,6 хв. Аналогічним чином розраховують для C24H27FN4O3: C, 65,74; H, 6,21; N, 12,78. Виявляють: C, 65,52; H, 6,23; N, 12,66.
7.3.699	(R920818): 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1,2,3,4-тетразол-5-іл) метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін	До суміші 4-аміно-[(1,2,3,4-тетразол-5-іл) метиленоксі]бензол (1,2 г, 6,2 ммоль), 1-пропанолу (40 мл) та трифторцтової кислоти (1 мл) додають 2 хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-пиридинамін (1,5 г, 6,2 ммоль). Суміш нагрівають до 110 °C протягом 17 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману тверду речовину пурпурного кольору відфільтровують, промивають 1-пропанолом (30 мл), отримуючи 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (1,6 г, 65%) у формі твердої фази білуватого кольору: Rf 0,55 (6: 3: 1 CHCl3 / CH3OH / NH4OH); mp (DSC) 191,2-193,7° C, 257,2-260,0° C, 344,7-345,2° C; 1 H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6)δ 9,39 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,04 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,50 (dd, J=1,8, 8,1 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H); 13C ЯМР (75 МГц, DMSO-d6)δ 157,3, 155,3, 153,5, 151,9, 149,8, 149,7, 141,0 (d, JC-F=150,0 Гц), 139,7, 138,7, 135,0, 128,9, 120,2, 114,8, 110,3, 108,7, 59,6; IK (НПВВ) 3338, 2923, 2581, 1724, 1661, 1580, 1557 cm-1; IE3 MC m/z 395 [C18H15FN8O2 + H] +; ВЕРХ (Метод А) 96,5% (AUC), tR =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 (0,1 г, 0,5 ммоль), 1-пропанолу (2 мл) та трифторцтової кислоти (0,2 мл) додають 2 хлор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинамін (0,1 г, 0,5 ммоль). Суміш нагрівають до 110 °C протягом 17 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману тверду речовину пурпурного кольору відфільтровують, промивають 1-пропанолом (5 мл), отримуючи N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл) метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (59,4 мг, 30%) у формі твердої фази білуватого кольору: Rf 0,51 (6: 3: 1 CHCl3 / CH3OH / NH4OH); mp 292-295°c dec; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6)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); 13C ЯМР (75 МГц, DMSO-d6)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; IK (НПВВ) 3321, 2920, 2581, 1649, 1605, 1487 cm-1; IE3 MC m/z 377 [C18H16N8O2 + H]+; ВЕРХ (Метод А) 97,6% (AUC), tR =7,6 хв.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.701	(R920820): N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	До суміші 4-аміно-[(1H,1,2,3,4-тетразоліл)метиленоксі]бензолу (0,2 г, 0,9 ммоль), 1-пропанолу (4 мл) та трифторцтової кислоти (0,2 мл) додають 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-4-піримідинамін (0,2 г, 0,9 ммоль). Суміш нагрівають до 110 °С протягом 17 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Отриману тверду речовину пурпурного кольору відфільтровують, промивають 1-пропанолом (10 мл), отримуючи N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (0,3 г, 89%) у формі твердої фази білуватого кольору: Rf 0,44 (6: 3: 1 CHCl3 / CH3OH / NH4OH); mp (DSC) 255,3-262,4 °c; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) 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=10,5 Гц, 2H), 6,68 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); 13C ЯМР (75 МГц, DMSO-d6)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; ІЕ3 МС m/z 391 [C19H18N8O2 + H] +; ВЕРХ (Метод А) >99% (AUC), tR =7,9 хв.
7.3.702	N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін [необхідно номер R]	Суміш N4-(3-бензилоксифеніл)-2-хлор-4-піримідинаміну (0,25 г, 0,82 ммоль), 4-аміно-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл) метиленоксі]-бензолу (0,17 г, 0,82 ммоль) та трифторцтової кислоти (0,2 мл) у 1-пропанолі (10 мл) нагрівають до 110°С 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 очищають методом флеш-хроматографії (95: 5 метиленхлорид/метанол), отримуючи N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази білуватого кольору (0,20 г, 52%): 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) д 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); ІЕ3 МС m/z 481 [C26H24N8O2 + H]+
7.3.703	(R920917): N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін	Суміш N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл) метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін (0,20 г, 0,42 ммоль) та 5% Pd/C (0,10 г) у розчині 14: 1 етанолу/концентрованої соляної кислоти (40 мл) при кімнатній температурі струшують у водневій атмосфері під тиском 3,4 атм. 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін (0,16 г, 95%) у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору: Rf 0,23 (95: 5 метиленхлорид/метанол); mp

		(DSC) 207,1-212,8, 287,4-295,7 °c; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) д 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); 13C ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) д 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, 1521cm-1; ІЕ3 МС m/z 391 [C19H18N8O2 + H]+; ВЕРХ (Метод А) 94,9% (AUC), tR =8,19 хв.
7.3.704	N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін [необхідно номер R]	Суміш N4-(3-бензилоксифеніл)-2-хлор-4-піримідинаміну (0,52 г, 1,69 ммоль), 4-аміно-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленокси]бензолу (0,34 г, 1,69 ммоль) та трифторцтової кислоти (0,4 мл) у 1-пропанолі (10 мл) 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 очищають методом флеш-хроматографії (95: 5 метиленхлорид/метанол), отримуючи цільовий продукт N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл)-2,4-піримідинамін у формі твердої фази жовтувато-коричневого кольору (0,41 г, 51%): 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) д 7,85 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,49-7,04 (m, 14H), 6,93 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,60-6,72 (m, 1H), 6,11 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (s, 3H); ІЕ3 МС m/z 481 [C26H24N8O2 + H]+
7.3.705	(R920910): N4-(3-гідроксифенія)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін	Суміш N4-(3-бензилоксифеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинаміну (0,40 г, 0,42 ммоль) та 5% Pd/C (0,10 г) у 14:1 етанолі/концентрованій соляній кислоті (40 мл) при кімнатній температурі струшують у водневій атмосфері під тиском 3,4 атм. 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін (0,29 мг, 89%) у формі твердої фази бежевого кольору: Rf 0,43 (95: 5 метиленхлорид/метанол); mp 140-152 °C; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) д 10,24 (br s, 1H), 9,98 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 7,94 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18-7,01 (m, 3H), 6,53, (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,37, (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,13 (s, 3H); 13C ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) д 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, 1459 cm-1; ІЕ3 МС m/z 391 [C19H18N8O2 + H]+; ВЕРХ (Метод А) 95,8% (AUC), tR =8,82 хв.
7.3.706	(R920861): 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-	Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (0,22 г, 0,93 ммоль,

UA 82196 C2
UA 82196 C2

	N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін	4-аміно-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу (0,19 г, 0,93 ммоль) та трифтороцтової кислоти (0,2 мл) у 1-пропанолі (8 мл) 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 очищають методом флеш-хроматографії (95: 5 метиленхлорид/метанол), отримуючи цільовий продукт 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої речовини пурпурного кольору (0,18 г, 49%): Rf 0,47 (95: 5 метиленхлорид/метанол); mp 219-224 °С; 1 НЯМР (300 МГц, DMSO-d6) д 9,36 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,05 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,49 (dd, J=8,0, 2,1 Гц, 1H),, 5,45 (s, 2H), 4,11 (s, 3H); 13С ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) д 157,4, 155,5, 151,7, 151,6, 149,6, 149,5, 142,0, 142,0, 139,3 (d, JC -F =127,5 Гц), 135,3, 128,9, 120,1, 114,9, 112,3, 110,3, 108,5, 58,5, 33,9; ІК (НПВВ) 3278, 1586, 1542, 1508 cm-1; ІЕЗ МС m/z 409 [C19H17FN8O2+H]+; ВЕРХ (Метод А) 98,2% (AUC), tR =7,69 хв. Аналогічним чином розраховують для C19H17FN8O2·0,5 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін	Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну (0,31 г, 1,28 ммоль), 4-аміно-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу (0,26 г, 1,28 ммоль) та трифторцтової кислоти (0,2 мл) у 1-пропанолі (8 мл) нагрівають до 110° 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 очищають методом флеш-хроматографії (95: 5 метиленхлорид/метанол), отримуючи 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,20 г, 37%): Rf 0,63 (95: 5 метиленхлорид/метанол); mp 220-224 °С; 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (dt, J=2,8, 8,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,49 (dd, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,39 (s, 3H); 13 С ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) д 162,2, 157,4, 155,5, 152,1, 149,6, 149,5, 140,9 (d, JC -F =142,0 Гц), 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, 1507 cm-1; ІЕЗ МС m/z 409 [C19H17FN8O2 + H]+; ВЕРХ (Метод А) 97,2% (AUC), tR =8,04 хв. 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-гідроксифеніл)-5-метил-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинаміи	Суміш 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-4-піримідинаміну (0,20 г, 0,85 ммоль, 4-аміно-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензол (0,17 г, 0,85 ммоль) та трифторцтової кислоти (0,2 мл) у 1-пропанолі (8 мл) нагрівають до 110°С 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 очищають методом флеш-хроматографії (95: 5 метиленхлорид/метанол), отримуючи N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,18 г, 52%): Rf 0,61 (95: 5 метиленхлорид/метанол); mp 209-211 °С; 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,89 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,48 (t, J=7,1 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); 13С ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) 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, 1507 cm-1; ІЕЗ МС m/z 405 [C20H20N8O2 + H] +; ВЕРХ (Метод А) 96,8% (AUC), tR =8,23 хв.
7.3.709	(R920893): N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін	Суміш 2-хлор-N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-4-піримідинаміну (0,20 г, 0,85 ммоль), 4-аміно-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксі]-бензолу (0,17 г, 0,85 ммоль) та трифторцтової кислоти (0,2 мл) у 1-пропанолі (8 мл) нагрівають до 110°С 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 очищають методом флеш-хроматографії (95: 5 метиленхлорид/метанол), отримуючи N4-(3-гідроксифеніл)-5-метил-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін у формі твердої фази пурпурного кольору (0,14 г, 42%): Rf 0,44 (95: 5 метиленхлорид/метанол); mp 219-221 °С; 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,91 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,50 (dd, J =8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); 13С ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) 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 [C20H20N8O2 + H]+; ВЕРХ (Метод А) 98,5% (AUC), tR =7,89 хв. Аналогічним чином розраховують для C20H20N8O2, H2O: C, 57,00; H, 5,02; N, 26,59. Виявляють: C, 56,86; H, 4,92; N, 26,50.
7.3.710	N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-	Аналогічно методу, що був використаний при проведенні експерименту #, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-(1,2, 3,4-тетразол-5-іл)-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(1,2,3,4-тетразол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R925810)	піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-цианo-2,4-піримідиндіаміну та азиду натрію. РХ/МС: тривалість утримання : 25,8 хв; чистота: 95%; МС: 535 (МН+).
7.3.711	N2-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925838)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піридиндіаміну з циклопропілметиламіном. РХ/МС: МС (м/з): 478 (МН+).
7.3.712	5-етоксікарбоніл-N4(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925839)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піридиндіаміну з метиламін гідрохлоридом. РХ/МС: МС (м/з): 438 (МН+).
7.3.713	N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніlметиленоксифеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925840)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піридиндіамін з 3-аміно-1,2-пропандіолом. РХ/МС: МС (м/з): 498 (МН+).
7.3.714	N2,N4-біс[4-[N-(3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-5-бромо-2,4-піримідиндіамін (R925841)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс[4-[N-(3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-5-бромо-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс[4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-бромо-2,4-піримідиндіаміну з 3-метоксібензиламіном. РХ/МС: тривалість утримання : 25,94 хв; чистота: 95%; МС (м/з): 727 (МН+).
7.3.715	5-бромо-N4-[4-[(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925842)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-бромо-N4-[4-(N-циклопропілметиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бромо-N4-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклопропілметиламіну. РХ/МС: тривалість утримання : 20,63 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 485 (МН+).
7.3.716	5-бромо-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(N-3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R925843)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-бромо-N2-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-(N-3-метоксібензиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-бромо-N4-(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з 3-метоксібензиламіном. РХ/МС: тривалість утримання : 22,34 хв; чистота: 90%; МС (м/з): 551 (МН+).
7.3.717	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926698)	Аналогічно приготуванню N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(2,3-дігідро-2-карбоксібензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-карбоксібензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-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-пірімідинаміну, N2,N4-біс(4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фтор піримідину та 4-трифторметиланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,06 (bs, 1Н), 7,75 (d, 2Н, J= 9 Гц), 7,67 (d, 2Н, J= 9Hz), 7,63 (d, 2Н, J= 9Hz), 7,54 (d, 2Н, J= 9 Гц), 7,19 (bs, 1Н), 6,96 (s, 1Н); 19F ЯМР (CDCl3):□-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-піримідинамін (R926406)	Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3,4-метилендіоксифенілгідразиніл)-2-піримідинамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор N4-(3,4-метилендіоксифенілгідразиніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. 1Н ЯМР (CD3OD):□ 7,82 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,52 (dd, 1Н, J= 1,8 та 7,5 Гц), 7,40 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 7,14 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 6,92 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 6,85 (dd, 1Н, J= 2,1 та 8,7 Гц), 6,45 (d, 1Н, J= 9Hz), 6,06 (s, 2Н), 4,10 (s, 4Н); РХ/МС: тривалість утримання : 12,14 хв; чистота: 88%; МС (м/з): 426 (МН+).
7.3.720	N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметилендіоксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R926566)	До розчину 2,4-дихлор-5-нітропіримідину (0,264 г, 1 ммоль) у EtOAc (10 мл) при температурі 0 оС додають діізопропілетиламін (0,200 мл), а потім етил 4-амінофеноксіацетат (0,585 г, 3 ммоль), після чого струшують при кімнітній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують швидким поглинанням у воду 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-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		етоксікарбонілметилендіоксифеніл)-6-етоксікарбоніл-5-нітро-2,4-піримідиндіамін (R926566). 1Н ЯМР (CDCl3): 10,32 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,32 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,93 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,82 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 4,67 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,47 (q, 2H, J= 7,5 Гц), 4,30 (m, 4H), 1,42 (t, 3H, J= 6,9 Гц), 1,31 (m, 6H); РХ/МС: тривалість утримання : 32,10 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 584 (МН+).
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-дихлор-5-фтор піримідину та 2-(метилтіо)-1,3-бензотіазол-6-аміну. РХ/МС: тривалість утримання : 24,98 хв; чистота: 84,6%; МС (м/з): 486,80 (МН+).
7.3.722	N4-[3-(2-гідроксіетилеаміно)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)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-N2-[3-(N-(N-метил)-піперазино)карбоніляметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиламіно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та N-метилпіперазину. РХ/МС: тривалість утримання : 13,36 хв; чистота: 97,6%; МС (м/з): 495,42 (МН+).
7.3.723	N4-[3-(2-гідроксіетилеаміно)феніл]-N2-[3-(N-піперазино)-карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950241)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(2-гідроксіетиленаміно) феніл]-N2-[3-(N-піперазино)-карбонілметиленамінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(карбоксіметиленамінофеніл)-5-фтор-N4-[3-(2-гідроксіетиленаміно)феніл]-2,4-піримідиндіаміну та піперазину. РХ/МС: тривалість утримання : 13,21 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 481,40 (МН+).
7.3.724	(+)-N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-(3-карбоксі-3-D,L-N-фталоіламіно)пропіленкарбоніламінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950251)	N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-(3-(3-карбоксі-3-D,L-N-фталоіламіно)пропіленкарбоніламінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2,N4-біс(4-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та N-фталоіл-DL-ангідридом глутамінової кислоти у ДМФ. РХ/МС: тривалість утримання : 19,41 хв; чистота: 95,7%; МС (м/з): 569,98 (МН+).
7.3.725	(+)-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 (+)-N4-(3-амінофеніл)-5-фтор-N2-[3-(3-карбоксі-3-D,L-N-фталоіламіно)пропіленкарбоніламінофеніл]-2,4-піримідиндіаміну та гідразину. РХ/МС: тривалість утримання : 11,98 хв; чистота: 90,1%; МС (м/з): 440,3 (МН+).
7.3.726	5-метоксікарбоніл-N2,N4-біс[4(N-піролідино)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926559)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-метоксікарбоніл-N2,N4-біс[4-(N-піролідино)метоксікарбонілметиленоксифенія)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-етоксікарбоніл-N2,N4-біс(4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та піролідину. Складний етиловий ефір у 5-позиції заміняють складним метиловим ефіром у метанолі як розчиннику. МС (м/з): 575 (МН+).
7.3.727	N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін (R925565)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піридиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину з етил 4-амінофеноксіацетатом. МС (м/з): 485 (МН+).
7.3.728	N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-тетрафторетилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926799)	Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N2-(3-етоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-тетрафторетилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції етил 3-амінофеноксіацетату та 2-хлор-5-етоксікарбоніл-N4-(3,4-тетрафторетилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну. МС (м/з): 567 (МН+).
7.3.729	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-біотинілетиламіно]карбонілметиленоксі феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926811)	До розчину D-(+)-біотину та N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифенія]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ при температурі -20 оС додають діізопропілетиламін, та суміш струшують протягом 10 хвилин. До цієї суміші додають бензотриазол-1-іл-окси-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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-біотинілетиламіно]карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання : 19,29 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 682 (М+).
7.3.730	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2[2-(N-метил-N-2-гідроксіетил)карбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримілиндіамін (R926725)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2[2-(N-метил-N-2-гідроксіетил)карбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2[2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та 2-(N-метил)етаноламіну. РХ/МС: тривалість утримання : 14,87 хв; чистота: 98%; МС: 438 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.731	N2,N4-біс(3-етоксікарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926228)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-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 : 26,55 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 425 (МН+).
7.3.732	N2-(3-хлор-4-метилбензил)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908696)	Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, N2-(3-хлор-4-метилбензил)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метилбензиламіну. РХ/МС: тривалість утримання : 25,38 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 401 (МН+).
7.3.733	(+)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін (R908697)	Аналогічно приготуванню N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну, (+)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-фенілетил)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (+)-2-аміноетилбензолу. РХ/МС: тривалість утримання : 23,48 хв; чистота: 99%; МС (м/з): 367 (МН+).
7.3.734	N2-(3-етоксікарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R925745)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-етоксікарбонілфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-етоксікарбоніланіліну. 1Н ЯМР (CDCl3):□ 8,04 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (bd, 1H), 7,68 (bd, 1H, J= 7,5 Гц), 7,35 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,28 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,07 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J= 3 та 8,7 Гц), 6,83 (d, 1H, J= 9 Гц), 6,64 (bs, 1H), 4,36 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 4,26 9e, 4H), 1,35 (t, 3H, J= 7,5 Гц); 19F ЯМР (CDCl3):-47247; РХ/МС: тривалість утримання : 15,88 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 411 (МН+).
7.3.735	N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920394)	Розчин N-метил 3-амінофеноксіацетаміду (1 еквівалент) та 2-хлор-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (1,2 еквівалента) у МеОН струшують у герметично закритій колбі при температурі 100 о С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розчиняють етилацетатом. Отриману тверду речовину відфільтровують та промивають сумішшю етилацетату: н-гексанів (1: 1; за об'ємом), отримуючи N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,05 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,98 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 9м, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 4,37 (s, 2H0, 2,63 (d, 3H, J= 3,3 Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 404 (МН+).
7.3.736	N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920396)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,21 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 8,00 (bd, 1H, J= 4,2 Гц), 7,77 (dd, 2H, J= 2,1 та 7,6 Гц), 7,37 (dd, 2H, J= 2,1 та 7,6 Гц), 7,17 9м, 3H), 8,63 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 4,37 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 402 (МН+).
7.3.736.1	N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920397)	налогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифенія]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідиннаміном. 1 Н ЯМР (DMSO-d6):□ 10,02 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,08 (m, 1H), 7,97 (bd, 1H, J= 4,8 Гц), 7,77 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,18 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,63 (d, 1H, J= 2,7 Гц); РХ/МС: чистота: 91%; МС: 434 (МН+).
7.3.737	5-фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920398)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинаміном. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 11,35 (bs, 1H), 10,70 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 8,12 (bd, 1H, J= 9,3 Гц), 8,03 (bd, 1H, J= 4,2 Гц), 7,82 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,56 (s, 1H), 7,30 (bdd, 1H, J= 8,1 Гц), 7,19 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,55 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 4,41 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 3,6 Гц), 2,36 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 382 (М+).
7.3.738	5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920399)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпіридин-2-іл)-4-піримідинаміном. 1Н ЯМР (DMSO-d6):□ 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 Гц), 4,40 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 3,6 Гц), 2,45 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 383 (МН+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.3.739	N4-(5-хлорпірідин-2-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920405)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(5-хлорпірідин-2-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(5-хлорпірідин-2-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,04 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 8,40 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,22 (m, 2H), 7,88 (bd, 1H, J= 4,5 Гц), 7,86 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,19 (m, 2H), 6,51 (bdd, 1H, J= 1,2 та 9 Гц), 4,38 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, J= 3,3 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 403 (МН+).
7.3.740	N4-(6-хлорпірідин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R920406)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(6-хлорпірідин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(6-хлорпірідин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,72 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,93 (t, 1H, J= 3,0 Гц), 8,28 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,39 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (t, 1H, J= 4,8 Гц), 6,50 (bdd, 1H, J= 7,8 Гц), 4,4 (s, 2H, 2,63 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 403 (МН+).
7.3.741	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(4-метилпірідин-2-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927016)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(4-метилпірідин-2-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпірідин-2-іл)-4-піримідинаміну. РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 383 (МН+).
7.3.742	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R920407)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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 (DMSO-d6):□ 9,835 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,94 (m, 2H), 7,78 (bs, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,03 (bd, 1H, J= 9,3 Гц), 6,55 (bd, 1H, J= 7,5 Гц), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 452 (МН+).
7.3.743	N4-(3,4-діфторметилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920408)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діфторметилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(3,4-діфторметилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 9,91 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,03 (s, 1H), 7,96 (bd, 1H, J= 4,8 Гц), 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,27 (bs, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (bdd, 1H, J= 7,2 Гц), 4,36 (s, 1H), 2,62 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 448 (МН+).
7.3.744	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R920410)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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 (CD3OD):□ 8,08 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,99 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,67 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 7,40 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 4,44 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); 19F ЯМР (CD3OD):-16973 та-45983; РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 486 (МН+).
7.3.745	N4-(4-етоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926827)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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. РХ/МС: чистота: 96%; МС: 412 (МН+).
7.3.746	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926828)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-аміно-6-метоксіфеноксіацетаміду з 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. 1H ЯМР (CD3OD):□ 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,30 (d, 1H, 2,4 Гц), 7,23 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,06 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J= 5,7 Гц), 6,73 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 455 (МН+).
7.3.747	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-метоксі-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926829)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		метоксіфеноксіацетаміду з 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміном. 1H ЯМР (CD3OD):□ 7,86 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,35 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,52 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); 19f ЯМР (CD3OD):-47650; РХ/МС: чистота: 100%; МС: 414 (MH+).
7.3.748	N4-(3-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926832)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(3-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. 1H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,12 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,98 (d, 1H, J= 4,9 Гц), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,35 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,19 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,2 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС: 402 (MH+).
7.3.749	5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926833)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 466 (MH^+).
7.3.750	5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метоксіфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926834)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,70 (bs, 2H), 8,12 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,96 (m, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,57 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 4,35 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 414 (MH^+).
7.3.751	5-фтор-N4-(4-метокси-3-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926835)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-метокси-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-метокси-3-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,9 Bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,04 (bdd, 1H, J= 7,2 Гц), 7,82 (t, 1H, 2,7 Гц), 7,18 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,55 (bd, 1H, J= 6,9 Гц); 4,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (d, 3H, J= 4,0 Гц);

		РХ/МС: чистота: 93%; МС: 466 (MH^+).
7.3.752	5-фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926838)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,00 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J= 9,6 Гц), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,51 (bd, 1H, J= 9,9 Гц), 4,34 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 88%; МС: 454 (MH^+).
7.3.753	N4-(3-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926839)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,69 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,96 (bs, 1H), 7,81 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,67 (bd, 1H, J= 8,4 Гц), 7,26 (m, 3H), 7,15 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,54 (bd, 1H, J= 7,2 Гц), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,2 Гц), 2,27 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 415 (M^+).
7.3.754	N4-(2-хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926840)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,80 (bs, 2H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,92 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,53 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 4,30 (s, 1H), 2,18 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 416 (MH^+).
7.3.755	N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926830)	В результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну з ізопропіламіном (5 еквівалентів) у присутності дізопропілетиламіну (5 еквівалентів) у MeOH у герметично закритій колбі при температурі 80 °C протягом 24 годин отримують N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,77 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,28 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,45 (dd, 1H, J= 1,8 та 7,8 Гц), 4,30 (s, 2H),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		4,20 (s, 4H), 3,92 (m, 1H), 1,06 (d, 6H, J= 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 454 ($МН^+$).
7.3.756	N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926848)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-ізопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(етоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну з циклопропіламіном. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,17 (bs, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,08 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,67 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,42 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 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)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926851)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-ціано-3-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-ціано-3-метилфеніл)-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-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); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 407 ($МН^+$).
7.3.758	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926855)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,04 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,00 (bd, 1H, J= 6,6 Гц), 7,91 (bd, J= 3,6 Гц), 7,77 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,57 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,23 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,46 (bdd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 4,22 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, 4,2 Гц); РХ/МС: чистота: 83%; МС (м/з): 436 ($МН^+$).
7.3.759	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(N-метилфталімідо-4-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926856)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,95 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,88 (bd, 1H, J= 4,5 Гц), 7,75 (d, 1H, J= 6,6 Гц), 7,38 (bs, 1H), 7,22 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 7,14 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 6,50 (dd, 1H, J= 1,8 Та 9,0 Гц), 4,28 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,60 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 451 ($МН^+$).
7.3.760	N4-(2,5-діметокси-4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926859)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,5-діметокси-4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та N4-(2,5-діметокси-4-хлорфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD): δ 8,05 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,29 (s, 1H), 7,24 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,18 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, J= 2,1 Гц), 6,92 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,83 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 4,29 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 460 (МН)-; 462 (МН=).
7.3.761	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926862)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,95 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,83 (s та d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J= 8,7 Гц), 6,48 (1H, J= 2,4 та 7,5 Гц), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (d, 3H, J= 4,8 Гц); ^{19}F ЯМР (DMSO-d6):-17446; РХ/МС: чистота: 94%; МС (m/z): 494 ($МН^+$).
7.3.762	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-(2-феніл-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926870)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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. РХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 512 ($МН^+$).
7.3.763	N4-[3-(2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926871)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-(2-(3-хлорфеніл)-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-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. РХ/МС: чистота:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		100%; МС (м/з): 546 ($МН^+$).
7.3.764	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[4-трифторметоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926879)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[4-трифторметоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,05 (bs, 1H), 9,74 (bd, 1H, J= 1,5 Гц), 8,22 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,99 (bd, 1H, J= 4,5 Гц), 7,86 (m, 2H), 7,32 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,65 (bd, 3H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 452 ($МН^+$).
7.3.765	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[4-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926880)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[4-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,10 (bs, 1H), 9,72 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 8,26 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,00 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 7,31 (bs, 1H), 7,17 (d, 2H, J= 5,4 Гц), 6,59 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 436 ($МН^+$).
7.3.766	N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926881)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,20 (bs, 1H), 9,81 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,23 (bdd, 1H, J= 8,7 Гц), 8,11 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,98 (bd, 1H, J= 4,5 Гц), 7,65 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,17 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,2 Гц); РХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 470 ($МН^+$).
7.3.767	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926883)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,17 (bs, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,25 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J= 9,6 Гц), 4,32 (s, 2H), 2,60 (d, 3H, J= 3,6 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС 9м/е): 436 ($МН^+$).
7.3.768	5-фтор-N4-(2-метоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926886)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-метоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-(2-метоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,36 (bs, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J= 3 Гц), 8,05 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 7,08 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,46 (dd, 1H, J= 2,4 та 7,8 Гц), 4,34 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 399 ($МН^+$).
7.3.769	5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленокси)піридин-5-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927023)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленокси)піридин-5-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленокси)піридин-5-іл]-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,65 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,99 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,52 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (t, 2H, J= 5,1 Гц), 3,69 (t, 2H, J= 4,5 Гц), 2,63 (d, 3H, J= 2,7 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 429 ($МН^+$).
7.3.770	N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R920404)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,05 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,91 (bd, 1H, J= 4,8 Гц), 7,77 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,96 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,40 (d, 2H, J= 8,1 Гц), 4,29 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 429 ($МН^+$).
7.3.771	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл))-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927042)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N-метил 3-амінофеноксіацетаміду та 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,89 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J=

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		4,2 Гц), 7,95 (bd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,26 (bs, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (bd, 1H, J= 7,8 Гц), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,62 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 432 (MH^+).
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 °С протягом 24 годин. Отриманий розчин розчиняють EtOAc, а тверду речовину відфільтровують, промивають сумішшю EtOAc: н-гексанів (1: 1; за об'ємом), сушать та аналізують, втстановлюючи N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідинамін. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,98 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,72 (dd, 1H, J= 3,0 та 9,3 Гц), 7,42 (dd, 1H, J= 1,2 та 9,0 Гц), 7,22 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,85 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD):-16967 та-46027; РХ/МС: чистота: 97%; МС (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. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,72 (bs, 1H), 7,96 (bd, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,14 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,91 (m, 2H), 6,28 (dd, 1H, J= 1,8 та 6,9 Гц); РХ/МС: чистота: 80%; МС (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. РХ/МС: чистота: 85%; МС (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-піримідинамінюм. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,99 (bs, 1H), 9,61 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,93 (bd, 1H, J= 7,5 Гц), 7,78 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,03 (m, 4H), 6,43 (m, 1H); ^{19}F ЯМР (DMSO-d6):-16097; РХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 381 (MH^+).
7.3.776	N4-(2,6-діметоксіпіридин-3-іл)-5-фтор-N2-(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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,98 (bs, 2H), 8,20 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,72 9м, 1H), 6,90 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 6,81 (m, 2H), 6,42 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,39 (bs, 1H), 10,59 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H0, 8,41 (d, 1H, J= 3 Гц), 8,12 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,82 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J= 9 Гц), 7,05 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,38 (dd, 1H, 1,2 та 6,9 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,10 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,22 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,43 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,01 (m, 3H), 6,42 (bd, 1H, J= 8,4 Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,50 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 8,14 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,96 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,83 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 7,40 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,04 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,93 (m, 2H), 6,52 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,80 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 8,45 (bd, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,15 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,85 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,06 (m, 3H), 6,43 (bd, 1H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 332 (MH^+).
7.3.781	N4-(4-хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-	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-

UA 82196 C2
UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R926860)	гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-N4-(4-хлор-2,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):□ 7,96 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,66 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J= 8,7 Гц), 8,86 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H, J= 3,2 та 8,1 Гц), 3,48 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD):-46968.
7.3.782	N4-(4-Хлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927026)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-2-метоксікарбонілбензофурану з 2-хлор-N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,28 (bs, 1H), 10,18 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,96 (bs, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (bd, 2H, J= 9,0 Гц), 3,88 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 448 (MH^+).
7.3.783	N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927027)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-аміно-2-метоксікарбонілбензофурану з 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,70 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 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	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926863)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-метоксікарбоніл-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну з 3-метоксікарбоніл-5-трифторметиланіліном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,98 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,69 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,05 (t, 1H, 7,8 Гц), 6,49 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 3,80 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 82%; МС (м/з): 423 (MH^+).
7.3.785	N2-(4-хлор-2,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926857)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(4-хлор-2,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну з 4-хлор-2,5-діметоксіаніліном. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,04 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,46 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H, J= 1,8 та 7,8 Гц), 3,85 (s, 3H), 3,52 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 390 (MH^+).
7.3.786	N2-(3-бромо-5-трифторфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926846)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(3-бромо-5-трифторфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-

	піримідиндіамін (R926846)	гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну з 3-бромо-5-трифторметиланіліном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,70 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (bd, 1H, J= 7,2 Гц), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,02 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H, J= 1,8 та 7,8 Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 442 (MH^+).
7.3.787	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926841)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(1H-піразол-3-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну з 3-(1H-піразол-3-іл)аніліном. РХ/МС: чистота: 84%; МС 363 (MH^+).
7.3.788	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926842)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну з 3-(тетразол-5-іл)аніліном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,05 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,86 (d, 1H, J= 8,1 Гц) 7,65 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 7,44 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,19 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 6,49 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц); РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 364 (MH^+).
7.3.789	5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926831)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-(3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-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-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926844)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, N2-(3-хлор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-4-піримідинаміну з 3-хлор-4-трифторметоксіаніліном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,70 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,15 (bd, 1H, J= 3,6 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,3 Гц), 7,37 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,20 9м, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,53 (bd, 1H, J= 8,1 Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 414 (MH^+).
7.3.791	5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926843)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідинаміну, 5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-N2-[3-(тетразол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-4-піримідинаміну з 3-(тетразол-5-іл)аніліном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,91 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,76 (bdd, 1H, J= 1,5 та 8,1 Гц), 7,64 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,46 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,29 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		6,64 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,11 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 407 ($МН^+$).
7.3.792	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926845)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиниаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 4-метокси-2-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,30 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,55 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 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-амінокарбонілметилен-2-оксо-1,3-оксазол-3(2H)-іл)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926847)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиниаміну, N2-[5-(N-амінокарбонілметилен-2-оксо-1,3-оксазол-3(2H)-іл)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-[5-аміно-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2H)-іл]ацетаміду. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,32 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,19 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, J= 2,7 та 9 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 9 Гц), 4,51 (s, 2H), 4,21 (m, 4H).
7.3.794	N2-[3-(2-етоксікарбонілметилен-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-піримідиниаміну, N2-[3-(2-етоксікарбонілметилен-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-піримідиниаміну та3-(2-етоксікарбонілметилен-1,3,4-оксадіазол-5-іл)аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,52 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,00 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,42 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,30 (m, 1H), 7,12 (bs, 1H), 7,03 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,46 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,19 (t, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 451 ($МН^+$).
7.3.795	N2,N4-біс(3-боронілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926836)	Суміш 2,4-дихлор-5-фтор-піримідину (1 еквівалент) та 3-амінофенілборонової кислоти (3 еквівалента) у МеОН нагрівають у герметично закритій колбі при 100 ^{0} С 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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,40 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,25 (d, 8,4 Гц), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,63 (bt, 3H), 7,48 (d, 1H, J= 6,9 Гц), 7,30 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,12 (t, 1H, J= 2,5 Гц); РХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 368 ($МН^+$).
7.3.796	N2-(3-боронілфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926837)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиниаміну, N2-(3-боронілфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-амінофенілборонової кислоти. РХ/МС:

		чистота: 99%; МС (м/з): 383 ($МН^+$).
7.3.797	(±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927030)	Суміш еквівалентної кількості 2-хлор-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану у МеОН струшують у герметично закритій колбі при температурі 80 ^{0} С протягом 48 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розчиняють сумішшю н-гексанів: EtOAc (1: 1; за об'ємом). Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають сумішшю EtOAc: н-гексанів (1: 1; за об'ємом), сушать та аналізують, встановлюючи утворення (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,21 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,94 (bs, 1H), 7,43 (m, 3H0, 7,15 (bd, 1H, J= 8,4 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,35 (dd, 1H, J= 6,0 та 6,3 Гц), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J= 10,5), 3,22 (dd, 1H, J= 9,0 Та 6,0 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 417 ($МН^+$).
7.3.798	(±)-N4-(4-хлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927024)	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(4-хлорфеніл)-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-(4-хлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,29 (bs, 1H), 9,89 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,69 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 6,83 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 5,36 (dd, 1H, J= 6,3 та 5,7 Гц), 3,70 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J= 10,5 Гц), 3,20 (dd, 1H, J= 5,4 та 5,7 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 415 ($МН^+$).
7.3.799	(±)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927031)	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-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-дихлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,13 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 8,04 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,37 (bs, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,35 (dd, 1H, J= 6,6 Гц), 3,69 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, J= 10,5 та 11,1 Гц), 3,21 (dd, 1H, J= 6,0 Гц); 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-дифторфеніл)-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,03 (bs, 2H), 8,18 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,68 (bd, 1H,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		J= 8,1 Гц), 7,27 (bs, 1H), 6,98 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 6,69 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,44 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,33 (dd, 1H, J= 5,7 Гц), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, J= 10,8 та 11,1 Гц), 3,10 (dd, 1H, J= 6,3 та 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 442 (MH^+).
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-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиніламіну, (±)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,10 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,92 (m, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,12 (bdd, 1H, J= 8,4 Гц), 6,79 (m, 2H), 5,35 (dd, 1H, J= 5,7 та 6,0 Гц), 4,24 (t, 2H, J= 5,1 Гц), 3,70 (s, 3H), 3,69 (t, 2H, J= 5,1 Гц), 3,52 (dd, 1H, J= 11,1 Гц), 3,24 (dd, 1H, J= 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 442 (MH^+).
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-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиніламіну, (±)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6):□ 10,32 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,80 (bd, 1H, J= 6,9 Гц), 7,73 (bs, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,36 (bs, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,33 (dd, 1H, J= 6,0 та 6,6 Гц), 3,69 (s, 3H), 3,51 (dd, 1H, J= 10,5 Гц), 3,20 (dd, 1H, J= 6,0 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (MH^+).
7.3.803	(±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(3,4-дифторметилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927029)	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиніламіну, (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-N4-(3,4-дифторметилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (±)-5-аміно-2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофурану та 2-хлор-N4-(3,4-дифторметилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиніламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10.36 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,91 (bs, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,15 9bd, 1H, J= 8,7 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 6,0 Гц), 5,33 (dd, 1H, J= 6,3 та 6,6 Гц), 3,69 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H, J= 10,5 та 10,8 Гц), 3,22 (dd, 1H, J= 6,0 Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 461 (MH^+).
7.3.804	(±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927035)	Суміш (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, гідрохлориду метиламіну (5 еквівалентів) та діізопропілетиламіну (5 еквівалентів) у МеОН струшують у герметично закритій колбі при температурі 80 ° С протягом 24 годин. Отриманий розчин розчиняють водою, а випавший осад відфільтровують, промивають водою, сушать та аналізують,

		встановлюючи утворення (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-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= 8,1 Гц), 5,07 (dd, 1H, J= 6,6 та 6,3 Гц), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 416 (MH^+).
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-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(4-хлорфеніл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N4-(4-хлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиніламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,40 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,84 (dd, 2H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,51 (bs, 1H), 7,32 (bd, 2H, J= 8,7 Гц), 7,23 (bd, 1H, J= 8,7 Гц), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,07 (dd, 1H, J= 6,0 та 6,3 Гц), 3,39 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 414 (MH^+).
7.3.806	(±)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-N2-[2,3-дігідро-2-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927037)	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-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-дихлорфеніл)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиніламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,76 (bd, 1H, J= 9,3 Гц), 7,50 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,43 (bs, 1H), 7,24 (bd, 1H, J= 8,7 Гц), 6,73 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,07 (dd, 1H, J= 6,3 та 6,6 Гц), 3,39 (dd, 1H, J= 10,5 Гц), 3,15 (dd, 1H, J= 6,3 Гц), 2,60 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 450 (MH^+).
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-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно) карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиніламіну, (±)-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-піримідиніламіну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,98 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,81 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,39 (bd, 1H, J= 2,4 Гц), 7,06 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,72 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,31 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,07 (dd, 1H, J= 6,3 Гц), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (dd, 1H, J= 7,8 та 10,5 Гц), 3,19 (dd, 1H, J= 5,7 та 6,3 Гц), 2,77 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 441 (MH^+).
7.3.808	(±)-N2-[2,3-дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніл-2,3-дігідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-5-фтор-N4-[2-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетиленоксі)піридин-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927039)	(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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,26 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,50 (bd, 1H, J= 3,0 Гц), 8,02 (bd, 2H, J= 3,6 Гц), 7,94 (dd, 2H, J= 2,7 та 5,1 Гц), 7,52 (bs, 1H), 7,20 (bd, 1H, J= 8,7 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,67 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,05 (dd, 1H, J= 6,3 та 6,6 Гц), 4,80 (t, 1H), 4,23 (t, 2H, J= 5,1 Гц), 3,69 (q, 2H, J= 5,4 Гц), 3,40 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H, J= 6,3 та 9,9 Гц), 2,60 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 441 (MH^+).
7.3.809	(±)-N2-[2,3-дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927040)	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-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-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 464 (MH^+).
7.3.810	(±)-N2-[2,3-дігідро-(N-метиламіно)карбонілбензофуран-5-іл]-N4-(3,4-дифторметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927041)	Аналогічно приготуванню (±)-N4-(3,4-дифторфеніл)-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-дифторметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції гідрохлориду метиламіну та (±)-N2-(2,3-дігідро-2-метоксікарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): d 9,46 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,23 (bd, 1H, J= 7,5 Гц), 6,70 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 5,04 (dd, 1H, J= 6,6 Гц), 3,40 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H, J= 5,7 та 6,6 Гц), 2,60 (d, 3H, J= 3,9 Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 460 (MH^+).
7.3.811	N2-(4-карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926238)	N2-(карбоксіметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(4-етоксікарбонілметиленоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та LiOH у THF:H_2O при кімнатній температурі. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,16 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,37 (bd, 2H, J= 9 Гц), 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 : 19,15 хв; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (MH^+).
7.3.812	N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид (R920395)	До розчину N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (1 еквівалент) у MeOH при температурі 0 ° С 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-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,80 (bs, 2H), 8,12 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,89 (bd, 1H, J= 4,5 Гц), 7,18 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 6,60 (bd, 2H, J= 8,1 Гц), 4,36 (s, 2H), 4,10 (t, 2H, J= 3,9 Гц), 3,27 (t, 2H, J= 3,9 Гц), 2,62 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 98%, МС (м/з): 425 (MH^+).
7.3.813	Сіль трифторцтової кислоти N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R926826)	Аналогічно приготуванню N4-(1,4-бензоксазін-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлориду, сіль трифторцтової кислоти N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та трифторцтової кислоти. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,40 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,94 (bd, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,51 (bd, 1H, J= 7,5 Гц), 4,33 (s, 2H), 4,21 (bs, 4H), 2,63 (d, 3H, 3,3 Гц).
7.3.814	5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-N2-[4-метокси-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926752)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-N2-[4-метокси-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-метокси-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,83 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,73 (d, 1H, J= 0,9 Гц), 7,49 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,39 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,20 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,15 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 7,05 (dd, 1H, J=2,1 та 8,7 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,41 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,95 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,4 Гц), 7,97 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,10 (dd, 1H, J=1,8 та 8,4 Гц), 7,03 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,00 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,61 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Гц), 2,08 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 398 (MH^+).
7.3.816	5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	-2,4-піримідиндіамін (R926754)	реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,38 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,06-7,81 (m, 4H), 7,51 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,06 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,44 (dd, 1H, J= 2,4 та 7,5 Гц), 4,33 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 412 ($МН^+$).
7.3.817	5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926755)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,68 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 7,31 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 7,08 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J= 8,4 Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 341 ($МН^+$).
7.3.818	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіборилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926756)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксіборилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дігідроксіборилфеніл)-4-піримідинаміну та 3,4-етилендіоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,46 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,95 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,29 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,65 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 3,40 (s, 4H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 383 ($МН^+$).
7.3.819	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл] -2,4-піримідиндіамін (R926757)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,32 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,76 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,32 (td, 2H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,46 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 4,31 (s, 2H), 2,65 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,14 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 398 ($МН^+$).
7.3.820	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл] -2,4-піримідиндіамін (R926758)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,13 (bs, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,76 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,32 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,27 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,21 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,13 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 6,95 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,28 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 2,65 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,15 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 440 ($МН^+$).
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-етилендіоксифеніл)-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 10,09 (bs, 1H), 9,96 (bs, 1H), 9,44 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,81 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,13-6,94 (m, 6H), 4,29 (s, 2H), 2,64 (d, 3H, J= 4,5 Гц), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 412 ($МН^+$).
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-дихлор-5-фторпіримідину та 4-метил-3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,30 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,94 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,80 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,58 (bs, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,97 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 4,41 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,66 (d, 3H, J= 4,2 Гц), 2,63 (d, 3H, J= 4,2 Гц), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 483 ($МН^+$).
7.3.823	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926761)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,33 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,27 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,46 (dd, 1H, J= 1,8 та 7,8 Гц), 3,60 (s, 6H), 3,57 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 387 ($МН^+$).
7.3.824	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926762)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 8,08 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,29 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,15 (dd, 1H, J=3,0 та 9,0 Гц), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,20 (s, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,59 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 429 ($МН^+$).
7.3.825	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926763)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-дихлор-4-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,50 (bs,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H), 9,26 (bd, 2H, J= 7,5 Гц), 8,06 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,65 (s, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 4,20 (s, 4H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 424 ($МН^+$).
7.3.826	5-фтор-N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926890)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 Фтор-N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,5-дихлор-4-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,47 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 9,22 (bs, 2H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,70 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H, J= 1,2 та 9,3 Гц), 7,10 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,00 (bs, 1H), 6,48 (dd, 1H, J= 1,2 та 6,9 Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 382 ($МН^+$).
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-етилендіоксифеніл)-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. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,85 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,98 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,79 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,65 (dd, 1H, J= 3,0 та 9,3 Гц), 7,24-7,09 (m, 4H), 6,57 (d, 1H, J= 5,7 Гц), 4,34 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 433 ($МН^+$).
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-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,68 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,97 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,76 (dd, 1H, J= 2,4 та 13,5 Гц), 7,47 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,27-7,08 (m, 4H), 6,54 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 416 ($МН^+$).
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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксі-5-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 4-аміно-*m*-крезол гідрохлориду, та діізопропілетиламіну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,59 (bd, 2H, J= 8,7 Гц), 6,52 (dd, 1H, J= 3,0 та 8,1 Гц), 4,17 (s, 4H), 2,05 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 369 ($МН^+$).
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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-аміно-5-фторбензотрифториду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,75 (s, 1H), 9,32 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 8,13 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,99 (d, 1H, J= 12,3 Гц), 7,77 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,13 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 7,03 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,21 (s, 4H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 425 ($МН^+$).
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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метил-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-аміно-5-метилбензотрифториду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,57 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,77 (s, 2H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 4,20 (s, 4H), 2,27 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 421 ($МН^+$).
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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метоксі-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-метоксі-2-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$):δ 7,91 (bs, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,17 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,05 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,03 (dd, 1H, J= 3,0 та 8,7 Гц), 6,82 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,1 Гц), 4,26 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282M Гц, $CDCl_3$):-47450; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 383 ($МН^+$).
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)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-фтор-5-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 2-фтор-5-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$):δ 8,11 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 7,94 (d, 1H, J= 2,7 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 (282M Гц, $CDCl_3$):-38659,-47267; РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 371 ($МН^+$).
7.3.834	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-дифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926898)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,5-дифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-дифтораніліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$):δ

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		7,94 (d, 1H, J= 3,3 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 Гц), 4,31 (s, 4H); ^{19}F ЯМР (282M Гц, $CDCl_3$):-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)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-трифторметилтіофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(трифторметилтіо)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,73 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,79 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,51 (*d*, 2H, J= 9,0 Гц), 7,28 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 6,83 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,23 (s, 4H); ^{19}F ЯМР (282M Гц DMSO-*d6*):-12306; РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 439 (MH^+).
7.3.836	N4-[3-(бензотіазол-2-іл)-4-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл)-2,4-піримідиндіамін (R926900)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2, 4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 [3-(бензотіазол-2-іл)-4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[3-(бензотіазол-2-іл)-4-хлорфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,77 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 8,25 (dd, 1H, J= 3,0 та 9,0), 8,21-8,16 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 7,92 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,22 (dd, 1H, J= 1,8 та 7,5 Гц), 6 „ 95 (t, 1H, J= 8.1 Гц), 6,32 (dd, 1H, J= 1,2 та 8,1 Гц), 4,29 (s, 2H), 2,62 (d, 1H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 536 (MH^+).
7.3.837	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-метокси-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926902)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-метокси-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метокси-4-метилфеніл)-4-піримідинаміну та 3-метокси-4-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,78 (bs, 1H), 9,63 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,94 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,94 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,30 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 7,25-7,04 (m, 5H), 6,57 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 4,31 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 2,09 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 412 (MH^+).
7.3.838	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл])-2,4-піримідиндіамін (R926903)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл])-2,4-піримідиндіамін тримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 6-аміно-2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 11,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,18 (d, 2H, J= 9,9 Гц), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,96 (bs, 1H), 7,46 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J= 2,4

		Гц), 7,10-7,04 (*m*, 2H), 6,48 (*dd*, 1H, J= 2,4 та 7,5 Гц), 3,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 394 (MH^+).
7.3.839	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-[2-(метоксікарбоніл)-(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926904)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]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-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H 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 и 8,1 Гц), 6,40 (bs, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (d, 3H, J= 5,1 Гц); РХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 465(MH^+).
7.3.840	N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]метил]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл-2,4-піримідиндіамін (R926905)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]метил]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]метил]феніл]-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): 9,33 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,93 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,82 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,55 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,96 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 6,47 (dd, 1H, J= 2,4 и 8,1 Гц), 4,32 (s, 2H), 4,02 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,39 (s, 2H), 2,73 (bd, 2H, J=11,1 Гц), 2,63 (d, 3H, J= 4,5 Гц), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,94 (t, 2H, J= 11,1 Гц), 1,74 (d, 2H, J= 9,9 Гц), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, J= 6,9 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 537(M -CH_2^+).
7.3.841	N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926906)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,20-7,03 (m, 6H), 6,67 (td, 1H, J= 2,1 и 7,5 Гц), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,53 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, J= 6,9 Гц); ^{19}F ЯМР (282M Гц, CD_3OD): -46120; РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 427(MH^+).
7.3.842	N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926907)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідинаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,21-7,08 (m, 4H), 7,00 (dd, 1H, J= 2,4 и 8,4 Гц), 6,93 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,99 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,45 (ddd, 1H, J= 1,2, 1,2, и 7,8 Гц), 4,27 (s, 4H), 4,23 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, J= 6,9 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, $CDCl_3$): -47216; ЖХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 469(MH^+).
7.3.843	N2-[3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксі-4-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926908)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ил)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,86 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16-6,86 (m, 4H), 6,54 (d, 2H, J= 7,5 Гц), 4,21 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,48 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,22 (t, 3H, J= 6,9 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, $CDCl_3$): -46808; РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 441(MH^+).
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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-(етоксікарбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,43 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,66 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,54 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,44 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J= 3,0 Гц), 7,15 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,96 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 6,80 (dd, 1H, J= 1,8 и 7,5 Гц), 6,77 (dd, 1H, J= 1,8 и 8,1 Гц), 6,52 (dd, 1H, J= 1,8 и 7,5 Гц), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 1,57 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, $CDCl_3$): -47190; РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 450(MH^+).
7.3.845	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926913)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,93 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,47 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 6,33 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 2,60 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 412(MH^+).
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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,90 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,47 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,50 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4, и 8,1 Гц), 4,26 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,12 (t, 2H, J= 6,3 Гц), 2,84-2,76 (m, 5H), ; ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD): -47489; РХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 423(MH^+).
7.3.847	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-пірмідиндіамін (R926915)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбоніл-1,1-діметилметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,26 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,19 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,13 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,06 (dd, 1H, J= 2,4 и 8,7 Гц), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,75 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 4,25 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 454(MH^+).
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-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (20 мг, 0,052 ммоль), ізоціанату аліла (13 мг, 0,16 ммоль), та 2-(N,N-діметиламіно)піридину (18 мг, 0,15 ммоль) у безводному THF (1 мл) нагрівають при температурі 60°C у герметично закритій колбі протягом двох днів. Реакційну суміш розчиняють етилацетатом, промивають 1N HCl та розсолом. В результаті випаровування отримують маслянистий осад, який очищують препаративною ТШХ (5% метанол/дихлорметан) з утворенням 5-фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбонілоксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,93 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J= 2,4 и 8,1 Гц), 6,61 (m, 1H), 5,96-5,82 (m, 1H), 5,24 (dd, 1H, J= 1,8 и 16,8 Гц), 5,13 (dd, 1H, J= 1,8 и 11,7 Гц), 4,41 (s, 2H), 3,79 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 2,80 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD): -47357; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 468(MH^+).
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-пірмідиндіаміну 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 (DMSO-d6): δ 9,40 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,94 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,64 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,12 (t,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H, J= 8,1 Гц), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J= 2,4 и 8,1 Гц), 5,43 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 4,36 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 3,9 Гц), 1,10 (d, 6H, J= 7,2 Гц), 0,97 (d, 6H, J= 6,6 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)карбоніloксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та етилізоціанатоацетату, утворюється N4-[3-[[N-(етоксікарбонілметил)аміно]карбонілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,69 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,56 (ddd, 1H, J= 1,2, 1,2, и 8,1 Гц), 7,35 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,18 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,17 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 6,84 (dd, 1H, J= 2,4 и 8,1 Гц), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,93 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J= 7,2 Гц); ^{19}F ЯМР (282M Гц, CD_3OD): -47371; РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 513(MH^+).
7.3.851	N4-[3-[(N-(етиламіно)карбоніloксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926919)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-[3-[(N-аліламіно)карбоніloксі]феніл]-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну та етилового ізоціанату, утворюється N4-[3-[(N-(етиламіно)карбоніloксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,94 (d, 1H, J= 3,3 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 Гц), 2,80 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, J= 7,2 Гц); ^{19}F ЯМР (282M Гц, 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,79 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,10 (d, 1H, J= 6,3 Гц), 7,96 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,89 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,38 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,53 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 4,33 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,67 (bs, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,95 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,64 (dd, 1H, J= 2,7 и 6,9 Гц), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 4H), 6,55 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 4,33 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-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 Гц), 7,38 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,14 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,54 (d, 1H, J= 9,9 Гц), 4,34 (s, 2H), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 468(MH^+).
7.3.855	N2-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926926)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3,5-біс(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,92 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 2H, J= 2,4 Гц), 6,52 (ddd, 1H, J= 1,8, 1,8, и 7,5 Гц), 6,12 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 4.55 (s, 4H), 3,77 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282M Гц, 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-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926927)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,13 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H, J= 2,1 и 8,1 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	N2-[3-[(N-етиламіно)карбоніloксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926928)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[(N-етиламіно)карбоніloксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-етиламіно)карбоніloксі]аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,16 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 5,22-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		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 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, $CDCl_3$): -47012; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 384(MH^+).
7.3.858	5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926929)	Розчин 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (56 мг, 0,13 ммоль), метиламін гідрохлориду (90 мг, 1,3 ммоль), та діізопропілетиламіну (0,12 мл, 0,70 ммоль)у метанолі (2 мл) нагрівають при температурі 100°C на протязі 8 годин. Охолоджену реакційну суміш вливають у 1N HCl (20 мл), насичують NaCl, а потім екстрагують етилацетатом. В результаті очищення методом препаративної ТШХ (5% метанол/дихлорметан), отримуть 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,29 (bs, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,87 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,42 (dd, 1H, J= 1,5 та 8,1 Гц), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 5,92 (t, 1H, J= 2,4 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	N2-[3,5-біс[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926930)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-гідроксі-5-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2 [3,5-біс [(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-[3,5-біс (метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, гідрохлориду метиламіну, та діізопропілетиламіну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,91 (bs, 1H), 7,25 (t, 1H, J= 1,8 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 (282М Гц, 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 11,09 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H), 9,67 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 4,81 Гц), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,13 (bs, 1H), 7,07 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,58 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 6,37 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,61 (d, 3H, J= 4,2 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 407 (MH^+).
7.3.861	5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926932)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5 фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[(1H)-індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-індол-5-іл]-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 11,13 (s, 1H), 10,25 (bs, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,89 (d, 1H, J= 0,09 Гц), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 6,40 (t, 1H, J= 2,1 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбоніл]аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,99 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,89 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4, та 8,4 Гц), 7,50 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,31 (td, 1H, J= 1,2 та 7,5 Гц), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,43 (dd, 1H, J= 1,2 та 3,6 Гц), 2,73 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282М Гц, 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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-(N-морфолінокарбоніл)аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,96 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,73 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,66 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,49 (ddd, 1H, J= 0,09, 2,1, та 8,1 Гц), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,7 Гц), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H, J= 1,3 Та 3,0 Гц), 3,62-3,15 (m, 8H); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-46545; РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 433 (MH^+).
7.3.864	N2-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926935)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2 [3-[[4-(етоксікарбоніл)піперідино]карбоніл]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-піримідинаміну та 3-[4-(етоксікарбонія)піперідино]аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,99 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,48 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4, та 8,1 Гц), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H, J= 1,2 та 4,2 Гц), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 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= 6,9 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-46101; РХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 503 (MH^+).
7.3.865	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926936)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбоніл]аніліну. ^{1}H

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		ЯМР (CD_3OD):δ 8,01 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,84 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,68 (td, 1H, J= 1,2 та 8,7 Гц), 2,90 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 354 ($МН^+$).
7.3.866	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-[(N-пропіламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926937)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-[(N-пропіламіно)карбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-пропіламіно)карбоніл]аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 8,00 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,84 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,44 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,67 (td, 1H, J= 2,4 та 7,2 Гц), 3,34-3,29 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J= 7,5 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-46049; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 382 ($МН^+$).
7.3.867	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-морфолінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926938)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(N-морфолінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(N-морфолінокарбоніл)аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,93 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,84 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,62 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4, та 8,1 Гц), 7,32 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, J= 1,2 та 7,8 Гц), 6,56 (ddd, 1H, J= 1,2, 3,0, та 6,9 Гц), 3,78-3,34 (m, 8H); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-47323; РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 410 ($МН^+$).
7.3.868	N2-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926939)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,92 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,82 (s, 1H), 7,62 (td, 1H, J= 1,2 та 8,4 Гц), 7,30 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 6,55 (td, 1H, J= 1,2 та 7,5 Гц), 4,43 (bd, 1H, J= 12,3 Гц), 4,13 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 3,7 (bd, 1H, J= 11,7 Гц), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,06-1,50 (m, 4H), 1,24 (t, H, J= 6,9 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-47299; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 480 ($МН^+$).
7.3.869	N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926940)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 [3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,93 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,89 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,83 (td, 1H, J= 1,2 та 8,4 Гц), 7,41 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 7,11-6,95 (m, 4H), 6,41 (td, 1H, J= 1,8 та 7,2 Гц), 4,44 (bd, 1H, J= 12,9 Гц), 4,10 (q, 2H, J= 7,2 Гц), 3,73 (bd, 1H, J= 12,3 Гц), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,05-1,53 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, J= 7,2 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-47483; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 480 ($МН^+$).
7.3.870	N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2.4-піримідиндіамін (R926941)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-[[4-(етоксікарбоніл)піперидино]карбоніл]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD):δ 7,95 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,90 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 7,80 (ddd, 1H, J= 0,09, 2,1, 8,1 Гц), 7,39 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 7,31 (t, 1H, J= 1,2 Гц), 7,17-7,06 (m, 3H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 3H), 4,10 (q, 2H, J= 6,9 Гц), 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= 6,9 Гц); ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-47309; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 551 ($МН^+$).
7.3.871	Реакція 3-гідроксіаніліну та 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідинаміну	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксінафталін-7-іл)-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну отримують два продукти, R926942 та R926943.
7.3.872	N4-(1-етокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-7-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926942)	^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,23 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H), 8,97 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,71 (dd, 1H, J= 2,4 та 7,5 Гц), 7,56 (bs, 1H), 7,14-6,98 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,29 (bd, 1H, J= 7,2 Гц), 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= 6,9 Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 395 ($МН^+$).
7.3.873	5-фтор-N4-(3,4-дігідронафталін-7-іл)-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926943)	^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,19 (bs, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,94 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,46 (d, 1H, J= 9,6 Гц), 6,03 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,09-6,01 (m, 1H), 2,69 (t, 2H, J= 8,4 Гц), 2,28-2,20 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (282М Гц, DMSO-*d6*):-46541; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 349 ($МН^+$).
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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-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-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6):δ 8,07 (d, 1H, J=

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		3,9 Гц), 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= 8,4 Гц), 2,62 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 420 ($МН^+$).
7.3.875	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926945)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD):δ 7,91 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,71 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,58 (dd, 1H, J= 3,0 та 9,0 Гц), 7,15 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 7,06 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,92 (td, 1H, J= 1,8 та 9,9 Гц), 6,88 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 6,61 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4, та 8,1 Гц), 3,89 (s, 3H),; ^{19}F ЯМР (282М Гц, CD_3OD):-46612; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 362 ($МН^+$).
7.3.876	N2,N4-біс(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926946)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс (3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,90 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,72 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,65 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,58 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 7,38 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,05 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 410 ($МН^+$).
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-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксо-нафталін-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-оксо-нафталін-7-іл)-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,89 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,04-7,93 (m, 3H), 7,32 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J= 7,5 Гц), 6,52 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 4,28 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J= 6,0 Гц), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,59 (t, 2H, J= 6,6 Гц), 2,02 (t, 2H, J= 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 436 ($МН^+$).
7.3.878	5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксііміонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл] -2,4-піримідиндіамін (R926948)	Розчин 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-оксо-нафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну (42 мг, 0,095 ммоль)та гідрохлориду гідроксіламіну (8,5 мг, 0,12 ммоль) у ДМФ (1 мл) нагрівають при 60°С протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та вливають у розсіл (20 мл). З допомогою вакуумної фільтрації виділяють брунатну тверду речовину, яку потім очищають методом хроматографії із зворотною фазою, отримуючи 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідро-1-гідроксііміонафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-

		метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):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= 8,7 Гц), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J= 2,4 та 7,5 Гц), 4,30 (s, 2H), 2,90 (t, 1H, J= 6,0 Гц), 2,70-2,40 (m, 6H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,74 (t, 1H, J= 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 451 ($МН^+$).
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-оксо-нафталін-7-іл)-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну (50мг, 0,11 ммоль)у безводному THF (2,0 мл) при температурі 0°С додають боргідрид літію (5 мг, 0,23 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 8 годин, а потім охолоджують швидким поглинанням у метанол. Реакційну суміш вливають у воду та екстрагують етилацетатом. Очищують методом препаративної ТШХ (5% метанол/дихлорметан), 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-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926950)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,34 (bs, 2H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,78 (t, 1H, J= 2,7 Гц), 7,66-7,53 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 443 ($МН^+$).
7.3.881	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926951)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 10,31 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,75 (t, 1H, J= 3,0 Гц), 7,54 (td, 1H, J= 3,0 та 9,0 Гц), 7,34 (s, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,38-5,31 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H, J= 11,1 та 16,5 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 446 ($МН^+$).
7.3.882	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926953)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2,3-дігідро-2-(метоксікарбоніл)бензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,99 (bs, 1H), 9,49 (bs,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 8,08 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,36 (m, 1H), 3,80-3,47 (m, 4H), 3,20 (dd, 1H, J= 6,0 та 16,5 Гц); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 500 (MH^+).
7.3.883	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-[(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926954)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4 (3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-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-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, метиламіну гідрохлориду та діізопропілетиламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*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= 8,1 Гц), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,06 (dd, 1H, J= 5,4 та 9,3 Гц), 3,39 (dd, 1H, J= 10,5 та 15,6 Гц), 3,15 (dd, 1H, J= 6,3 та 15,9 Гц), 2,59 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 499 (MH^+).
7.3.884	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2,3-дігідро-2-[(N-метиламіно)карбоніл]бензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926955)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-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-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, метиламіну гідрохлориду та діізопропілетиламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,24 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,02 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 7,07 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,69 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 5,05 (dd, 1H, J= 2,1 та 9,9 Гц), 3,37 (dd, 1H, J= 10,5 та 15,9 Гц), 3,13 (dd, 1H, J= 6,0 та 15,9 Гц), 2,59 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 445 (MH^+).
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-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-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. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*):δ 9,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,20 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 6,67 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 5,04 (dd, 1H, J= 5,7 та 9,9 Гц), 4,56 (quintet, 1H, J= 6,6 Гц), 3,36 (dd, 1H, J= 10,5 та 16,5 Гц), 3,10 (dd, 1H, J= 5,7 та 15,3 Гц), 2,59 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 1,24 (d, 6H, J= 6,6 Гц); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 438 (MH^+).
7.3.886	N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R925809)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(3-фенілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-амінобіфенілу. РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 415 (MH^+).
7.3.887	2-діметиламін-5-фтор-N4-(метиловий ефір тирозинілу) піримідин (R940110)	Розчин 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0 ,03 г, 0,18 ммоль)та метилового ефіру L-тирозину (0,14 г, 0,7 ммоль)у ДМФ нагрівають при температурі 100°С протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розчиняють H_2O (10 мл). Насичують хлористим натрієм, потім екстрагують етилацетатом (3 х 15 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, а розчинник видаляють. Отриманий осад відфільтровують через силікагельовий фільтр (200-400 меш, гексани/EtOAc 2/8), отримуючи 2-діметиламін-5-фтор-N4-(метиловий ефір тирозинілу)піримідин **R940110**. ^{1}H ЯМР (CDCl3): δ 7,76 (1H, d, *J*= 3,2 Гц), 7,00 (2H, d, *J*= 7,5 Гц), 6,76 (2H, d, *J*= 7,5 Гц), 5,20 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 4,90 (1H, q, *J*= 5,0 Гц), 3,71 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,08 (6H, s); чистота: 98%; МС (м/з): 335 (M^+H).
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, 0,18 ммоль)у (2 мл) додають 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (0,1г, 0,5 ммоль). Суміш нагрівають у герметично закритій колбі при температурі 100 ° С протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняють H_2O (10 мл), підкислюють 2N HCl (pH >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 CH_2Cl_2 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 °С протягом 24 годин, або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при температурі 175 °С протягом 30-60 хвилин з наступною водною обробкою, також утворюється бажана речовина. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,79 (1H, s), 9,49 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 8,15 (1H, t, *J*= 1,8 Гц), 8,10-8,02 (3H, m), 7,68 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 7,51 (1H, t, *J*= 7,9 Гц), 7,48 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,20 (1H, t, *J*= 8,4 Гц), 6,60 (1H, d, *J*= 9,3 Гц), 4,45 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,8 Гц); чистота: 95%; МС (м/з): 411 (MH^+).
7.3.889	5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-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-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну **R940300**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,66 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 8,06 (2H, m), 8,01 (1H, t, *J*= 2,7 Гц), 7,35 (2H, m), 7,23 (1H, d, *J*= 9Hz), 7,18 (1H, t, *J*= 8,1 Гц), 6,60 (1H, d, *J*= 7,8 Гц), 4,45 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,84 (3H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 3,6 Гц); чистота: 93%; МС (м/з): 456 (MH^+).
7.3.890	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-2,4-	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(3-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R940301)	метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-метилоксікарбоніл-4-метоксіаніліну **R940301**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,93 (1H, s), 9,79 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,26 (1H, s, *J*= 4,5 Гц), 7,92 (1H, s), 7,81 (1H, dd, *J*= 9,3 Гц, *J*= 2,7 Гц), 7,32 (1H, d, *J*= 8,1 Гц), 7,20-7,13 (3H, m), 6,64 (1H, d, *J*= 8,1 Гц), 3,89 (3H, s), 3,84 (3H, s); чистота: 97%; МС (м/з): 385 (MH^+).
7.3.891	5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіамін (R940304)	Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксікарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну (0,15 г, 0,4 ммоль), метиламіну гідрохлориду (0,324 г, 48 ммоль) та діізопропілетиламіну (0,84 мл, 48 ммоль) у MeOH (2 мл) нагрівають у герметично закритій колбі при температурі 100 ° С на протязі 24 годин (після чого проводять ТШХ). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розчиняють H_2O (20 мл). Тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать, отримуючи 5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-N2-*метил*-2,4-піримідиндіамін **R940304**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,65 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,29 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,28 (1H, d, *J*= 9 Гц), 4,00 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,90 (3H, d, *J*= 4,5 Гц); чистота: 90%; МС (м/з): 306 (MH^+).
7.3.892	5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-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-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін **R940306** отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,28 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,12 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 8,06 (1H, d, *J*= 2,7 Гц), 7,99 (1H, m), 7,89 (1H, dd, *J*= 9,3 Гц, *J*= 2,7 Гц), 7,52 (1H, q, *J*= 4,9 Гц), 7,41 (1H, t, *J*= 2,1 Гц), 7,37 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 7,10 (1H, t, *J*= 8,1 Гц), 6,83 (1H, d, *J*= 9 Гц), 6,53 (1H, dd, *J*= 8,1 Гц, *J*= 1,8 Гц), 4,40 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,96 (3H, d, *J*= 5,1 Гц), 2,73 (3H, d, *J*= 4,5 Гц); чистота: 93%; МС (м/з): 455 (MH^+).
7.3.893	(R)-N2-[3-(дігідроксіпропіламінокарбонілметилен оксі)-феніл]-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R940307)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіаміну, (R)-N2-[3-(N-2,3-дігідроксипропіламіно)карбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N4-(3-ізопропілфеніл)-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та (R)-3-аміно-1,2-пропандіолу **R940307**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9.96 (1H, s), 9,80 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J*= 4,5 Гц), 7,98 (1H, t, *J*= 5,5 Гц), 7,77 (1H, d, *J*= 7,2 Гц), 7,57 (1H, s), 7,37 (1H, t, *J*= 7,8 Гц), 7,30-7,22 (3H, m), 7,12 (1H, d, *J*= 7,8 Гц), 6,70 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 4,47 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,15 (1H, m), 2,94 (1H, quint, *J*= 6,9 Гц), 1,27 (6H, d, 6,9 Гц); чистота: 99%; МС (м/з): 469 (M), 470 (MH^+).

7.3.894	N4-(3-*трет*-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,1-діметил-2-гідроксіетиламінокарбонілметиленоксі)-феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940308)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-метиламінокарбоніл-4-метоксифеніл)-N2-метил-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-*трет*-бутилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,1-діметил-2-гідроксіетиламінокарбонілметиленоксі)-феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-*трет*-бутилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та 2-аміно-2-метил-1-пропанолу **R940308**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,38 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 7,99 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 7,60 (1H, t, *J*= 2,1 Гц), 7,46 (1H, s), 7,37 (2H, t, *J*= 7,9 Гц), 7,30 (1H, s), 7,19 (2H, t, *J*= 7,9 Гц), 6,56 (1H, dd, *J*= 7,5 Гц, *J*= 1,5 Гц), 5,06 (1H, t, *J*= 5,7 Гц), 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-амінометиленфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940309)	Суміш N4-[3-(N-*трет*-бутоксікарбоніл-N-амінометилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну у MeOH нагрівають у герметично закритій колбі при 100 °С 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-амінометиленфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін **R940309**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,41 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 8,00 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, d, *J*= 7,2 Гц), 7,46 (1H, s), 7,42-7,33 (2H, m), 7,21 (1H, t, *J*= 7,8 Гц), 7,14 (1H, d, *J*= 7,8 Гц), 6,59 (1H, dd, *J*= 8,1 Гц, *J*= 2,4 Гц), 4,42 (2H, s), 3,79 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,8 Гц); чистота: 98%; МС (м/з): 397 (MH^+).
7.3.896	N4-[3-(2-(N4-(3-амінометиленфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін)-N-метиламінометилен)-феніл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідинамін (R940311)	Суміш N4-[3-(N-метиламінометилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (0,05 г, 0,18 ммоль)та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (0,04 г, 0,22 ммоль)у EtOH (0,5 мл) піддають мікрохвильовому нагріванню при 175 °С протягом 35 хвилин. Після водної обробки отримують бажану речовину N4-[3-(2-(N4-(3-амінометиленфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін)-N-метиламінометилен)-феніл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідинамін **R940311**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,48 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3,6 Гц), 8,10-8,05 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,41 (1H, t, *J*= 8,1 Гц), 7,36 (2H, m), 7,22 (1H, t, *J*= 8,4 Гц), 7,17 (1H, t, *J*= 8,4 Гц), 7,06 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 6,59 (1H, dd, *J*= 8,4 Гц, *J*= 2,4 Гц), 6,54 (1H, dd, *J*= 7,8 Гц, *J*= 2,4 Гц), 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-метоксифеніл)-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-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін **R940312** отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(3-N-*ізо*-пропіламінометилен-4-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 3-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(R940312)	(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,09 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J*= 4,8 Гц), 8,07 (1H, d, *J*= 2,7 Гц), 8,05 (1H, m), 7,81 (1H, dd, *J*= 9 Гц, *J*= 2,7 Гц), 7,63 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,17 (1H, t, *J*= 8,25 Гц), 6,91 (1H, d, *J*= 9 Гц), 6,68 (1H, d, *J*= 8,1 Гц), 4,42 (2H, s), 3,85 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,72 (3H, d, *J*= 4,2 Гц), 1,30 (6H, d, *J*= 6 Гц); чистота: 97%; МС (м/з): 483 (MH^+).
7.3.898	5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-N4-[3-(N-морфоліінометилен)-4-метоксифеніл]-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-морфоліінометилен)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін **R940314** отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфоліінометилен)-4-метоксифеніл]-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,33 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*= 3,6 Гц), 8,04 (1H, d, *J*= 4,8 Гц), 7,82 (1H, dd, *J*= 9 Гц, *J*= 2,7 Гц), 7,57 (1H, d, *J*= 3 Гц), 7,47 (1H, t, *J*= 1,95 Гц), 7,34 (1H, m), 7,18 (1H, t, *J*= 8,1 Гц), 7,04 (1H, d, *J*= 9 Гц), 6,56 (1H, dd, *J*= 8,4 Гц, *J*= 2,1 Гц), 4,40 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,63 (4H, t, *J*= 4,5 Гц), 3,53 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,5 Гц), 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-морфоліінометилен)-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-морфоліінометилен)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін R940316 отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфоліінометилен)-4-метоксифеніл]-4-піримідинаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,28 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,11 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 7,76 (1H, dd, *J*= 9 Гц, *J*= 3 Гц), 7,61 (1H, d, *J*= 2,4 Гц), 7,50 (1H, d, *J*= 2,7 Гц), 7,30 (1H, d, *J*= 2,1 Гц), 7,04 (1H, d, *J*= 8,7 Гц), 3,87 (3H, s), 3,63 (4H, t, *J*= 4,3 Гц), 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-метиламінометиленфеніл)-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-метиламінометиленфеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін R940317 отримують в результаті реакції N4-[3-(N-*трет*-бутоксікарбоніл-N-метиламінометилен)-феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,41 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,29 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*= 3 Гц), 8,05 (1H, m), 7,80 (1H, d, *J*= 7,8 Гц), 7,74 (1H, s), 7,45-7,35 (3H, m), 7,21 (1H, t, *J*= 8,1 Гц), 7,13 (1H, d, *J*= 7,5 Гц), 6,59 (1H, d, *J*= 9,6 Гц), 4,43 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,75 (3H, d, *J*= 4,2 Гц), 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-піперазинометилен)-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-піперазинометилен)-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін **R940318** отримують в результаті реакції N4-[3-(N-піперазинометилен)-4-метоксифеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,27 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,10 (1H, d, *J*= 3,6 Гц), 7,75 (1H, dd, *J*= 8,7 Гц, *J*= 2,7 Гц), 7,61 (1H, d, *J*= 2,4 Гц), 7,49 (1H, d, *J*= 2,4 Гц), 7,31 (1H, d, *J*= 2,4 Гц), 7,03 (1H, d, *J*= 9 Гц), 3,86 (3H, s), 3,49 (2H, s), 2,75 (4H, t, *J*= 4,65 Гц), 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*-пропіламінометилен)-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*-пропіламінометилен)-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін **R940319** отримують в результаті реакції N4-(3-(N-*трет*-бутоксікарбоніл-N-*ізо*-пропіламінометилен)-4-метоксифеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*= 3,6 Гц), 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*= 7,9 Гц), 7,02 (1H, d, *J*= 9,3 Гц), 6,57 (1H, d, *J*= 7,8 Гц), 4,44 (2H, s), 4,42 (1H, m), 4,33 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,8 Гц), 1,52-1,30 (9H, m), 1,16 (6H, d, *J*= 6,9 Гц); чистота: 98%; МС (м/з): 569 (MH^+).
7.3.903	N4-(3-N,N-діметиламінометилен-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-діметиламінометилен-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін **R940321** отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-N,N-діметиламінометилен-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,32 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 8,05 (1H, m), 7,83 (1H, dd, *J*= 8,7 Гц, *J*= 2,4 Гц), 7,55 (1H, d, *J*= 2,4 Гц), 7,45 (1H, s), 7,36 (1H, d, *J*= 8,4 Гц), 7,18 (1H, t, *J*= 8,1 Гц), 7,03 (1H, d, *J*= 9 Гц), 6,56 (1H, dd, *J*= 7,2 Гц, *J*= 1,5 Гц), 4,41 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,73 (3H, d, *J*= 4,5 Гц), 2,24 (6H, s); чистота: 91,8%; МС (м/з): 455 (MH^+).
7.3.904	N4-[(2,2-діметил-4H-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-діметил-4H-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-діметил-4H-бензо[1,4]оксазін-3-моно)-6-іл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,70 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,17 (1H, d, *J*= 3,9 Гц), 8,05 (1H, m), 7,43-7,34 (4H, m), 7,17 (1H, t, *J*= 8,25 Гц), 6,98 (1H, d, *J*= 8,4 Гц), 6,56 (1H, dd, *J*= 7,8 Гц, *J*= 2,1 Гц), 4,25 (2H, s), 2,74 (3H, d, *J*= 4,5 Гц), 1,5 (6H, s); чистота: 98,7%; МС (м/з):

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.54	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927065)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метокси-5-трифторметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,57 (s, 1Н), 9,41 (s, 1Н), 9,38 (s, 1Н), 8,11 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,65 (s, 1Н), 7,59 (s, 1Н), 7,30 (m, 1Н), 7,18 (s, 1Н), 6,85 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,69 (s, 1Н), 3,70 (s, 3Н), 1,39 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 478 ($МН^+$).
7.4.55	N2-(2,6-діметоксіпірид-3-іл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927068)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметоксіпірид-3-іл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-аміно-2,6-діметоксіпіридину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,56 (s, 1Н), 9,28 (s, 1Н), 7,87 (m, 2Н), 7,67 (s, 1Н), 7,34 (s, 1Н), 7,16 (dd, 1Н, J= 2,1 та 8,4 Гц), 6,79 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,26 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 3,87 (s, 3Н), 3,82 (s, 3Н), 1,39 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 441 ($МН^+$).
7.4.56	N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927069)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,74 (s, 1Н), 10,40 (bs, 1Н), 10,10 (bs, 1Н), 8,25 (bd, 1Н), 7,24 9dd, 1Н, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,14 (s, 1Н), 7,09 (bs, 2Н), 6,92 (d, 1Н, J= 9,0 Гц), 6,68 (bs, 1Н), 2,16 (s, 6Н), 1,40 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 408 ($МН^+$).
7.4.57	N4-(2-амінопірид-6-іл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927078)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірид-6-іл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірид-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,33 (bs, 1Н), 7,78 (t, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,29 (bs, 2Н), 6,77 (bd, 1Н, J= 5,4 Гц), 6,61 (bs, 1Н), 6,47 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 2,22 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 325 ($МН^+$).
7.4.58	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927079)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н

		ЯМР (DMSO-d6): δ 9,57 (s, 1Н), 9,18 (s, 1Н), 8,16 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 8,04 (d, 1Н, J= 2,7 Гц), 7,81 (dd, 1Н, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,52 (d, 1Н, J= 9,0 Гц), 7,22 (s, 2Н), 6,54 (d, 1Н, J= 1,2 Гц), 2,17 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 377 ($М^+$).
7.4.59	N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927086)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,11 (s, 1Н), 9,01 (s, 1Н), 8,02 (d, 1Н, J= 3,9 Гц), 7,26 (m, 3Н), 7,18 (m, 1Н), 6,78 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,49 (bs, 1Н), 4,21 (s, 4Н), 2,16 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 367 ($МН^+$).
7.4.60	N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927088)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,12 (bs, 1Н), 7,95 (bs, 1Н), 7,92 (d, 1Н, J= 3,3 Гц), 7,60 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,19 (t, 1Н, J= 2,7 Гц), 7,15 (s, 2Н), 7,07 (dd, 1Н, J= 1,5 та 8,1 Гц), 6,93 (s, 1Н), 6,86 (bs, 1Н), 6,65 (s, 1Н), 6,54 (m, 1Н), 2,19 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 348 ($МН^+$).
7.4.61	N4-[2-(N-ацетиламіно)пірид-6-іл]-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927092)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-(N-ацетиламіно)пірид-6-іл]-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[2-(N-ацетиламіно)пірид-6-іл]-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,23 (s, 1Н), 9,18 (s, 1Н), 8,99 (bs, 1Н), 8,17 (m, 1Н), 7,73 (m, 2Н), 7,28 (s, 1Н), 7,25 (s, 2Н), 6,55 (m, 1Н), 2,20 (s, 3Н), 2,17 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 367 ($МН^+$).
7.4.62	N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопірид-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927098)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопірид-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопірид-6-іл]-2,4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,73 (s, 1Н), 9,26 (s, 1Н), 9,21 (s, 1Н), 8,77 (bs, 1Н0, 8,21 (d, 1Н, J= 3,3 Гц), 7,79 (d, 1Н, J= 7,5 Гц), 7,57 (t, 1Н, J= 7,8 Гц), 7,27 (s, 2Н), 6,62 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 6,55 (s, 1Н), 2,74 (d, 3Н, J= 4,2 Гц), 2,20 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 382 ($МН^+$).
7.4.63	N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламіно)карбоніліндол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927099)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопірид-6-іл]-2,4-піримідинаміну, N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R927099)	(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та трифосгену. РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 405 ($МН^+$).
7.4.64	N4-(2-амінопірід-6-іл)-N2-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927081)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірід-6-іл)-N2-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-трифторметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,66 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 8,12 (bd, 1H), 7,65 (bd, 1H, J= 9,0 Гц), 7,39 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 5,84 (bs, 2H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 415 ($МН^+$).
7.4.65	N2-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927085)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-трифторметоксіаніліну. 1Н ЯМР (DMSO-d6): d 9,56 (s, 1H), 9,28 (s, 1H0, 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,05 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,60 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,0 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 1,2 та 9,0 Гц), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 4,22 (s, 4H); РХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 457 ($МН^+$).
7.4.66	N4-(2-амінопірід-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927082)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірід-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,86 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,46 (bd, 1H, J= 9,6 Гц), 7,34 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,17 9d, 1H, J= 7,2 Гц), 5,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 361 ($МН^+$).
7.4.67	N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927084)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-стилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,80 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,48 (dd, 1H, J= 2,4 та 6,3 Гц), 7,26 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,16 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,00 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,22 (bs, 4H), 3,78 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 403 ($МН^+$).
7.4.68	N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927091)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції

	(R927091)	2-хлор-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): □ 8,25 (bs, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,89 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,82 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,59 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,20 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,02 (bs, 1H), 6,96 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,4 Гц), 6,92 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,52 (m, 1H), 3,89 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 380 ($МН^+$).
7.4.69	N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідинліамін (R927100)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)амінопірід-6-іл]-2,4-піримідинаміну, N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-[N1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та трифосгену з наступним погашенням метиламіном. РХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 441 ($МН^+$).
7.4.70	N4-(2-амінопірід-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927083)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірід-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірід-6-іх)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,42 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 7,18 (bs, 1H), 7,14 (bd, 1H, J= 7,2 Гц), 6,98 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 6,31 (dd, 1H, J= 1,2 та 6,9 Гц), 6,17 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 5,77 (m. 1H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 313 ($МН^+$).
7.4.71	N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927094)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)амінопірід-6-іл]-2,4-піримідинаміну, N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та трифосгену з наступним погашенням метиламіном. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): d 11,09 (s, 1H), 9,70 (d, 1H, 4,2 Гц), 9,49 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,54 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,41 (t, 1H, J= 2,7 Гц), 7,30 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,15 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,0 Гц), 6,72 (dd, 1H), J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,54 (s, 1H), 5,74 (d, 1H, J= 9,6 Гц), 3,62 (s, 3H), 2,77 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 441 ($МН^+$).
7.4.72	N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927097)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-3-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,60 (s, 1H), 9,31 (s, 1H0, 9,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,81 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,45 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,23 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 7,16 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,93 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 3,76 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); РХ/МС: чистота:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		97%; МС (м/з): 444 ($МН^+$).
7.4.73	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927059)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4піримідинаміну та 6-аміно-2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,64 (s, 1Н), 10,10 (s, 1Н), 9,72 (s, 1Н), 8,22 (d, 1Н, J= 3,9 Гц), 8,10 (bs, 1Н), 7,74 (bd, 1Н, J= 9,0 Гц), 7,52 (d, 1Н, J= 9 Гц); РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 448 ($МН^+$).
7.4.74	N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927117)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-хлор-3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,16 (bs, 2Н), 8,04 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,45 (s, 2Н), 7,25 (m, 1Н), 6,80 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 4,21 (bs, 4Н), 2,22 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 401 ($МН^+$).
7.4.75	N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927118)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-хлор-3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,62 (s, 1Н), 9,32 (s, 1Н), 9,11 (s, 1Н), 8,06 (d, 1Н, J= 3,9 Гц), 7,46 (s, 2Н), 7,26 (dd, 1Н, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,18 (m, 1Н), 6,89 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 2,20 (s, 6Н), 1,40 (s, 6Н); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 441 ($М^+$).
7.4.76	(±)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927049)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,96 (s, 1Н), 9,48 (s, 1Н), 8,92 (s, 1Н), 8,06 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 8,01 (d, 1Н, J= 4,5 Гц), 7,56 (m, 1Н), 7,49 (bs, 1Н), 7,40 (s, 1Н), 7,23 (m, 2Н), 6,67 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 5,04 (dd, 1Н, J= 5,7 та 6,6 Гц), 3,58 (dd, 1Н), 3,11 (dd, 1Н, J= 5,7 та 6,6 Гц), 2,59 (d, 3Н, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 487 ($МН^+$).
7.4.77	(±)-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927052)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1Н), 8,98 (s, 1Н), 8,01 (d, 1Н, J= 3,3 Гц), 7,74 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 7,64 (dd, 1Н, J= 2,1 та 9,0 Гц), 7,49 (s, 1Н), 7,19 (d, 1Н, 8,7 Гц), 7,10 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,64 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 5,54 (dd, 1Н, J= 8,7 та 7,8 Гц), 3,84 (s, 3Н), 3,30 (m, 2Н), 3,08 (s, 3Н), 2,86 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 458 (МН+).
7.4.78	(±)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927053)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,59 (s, 1Н), 9,10 (s, 1Н), 8,12 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 8,09 (s, 1Н), 7,83 (bd, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,48 (m, 2Н), 7,20 (bd, 1Н, J= J= 8,4 Гц), 6,67 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 5,58 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 3,30 (m, 2Н), 3,08 (s, 3Н), 3,86 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 512 ($МН^+$).
7.4.79	(±)-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N2-[2-(N-метиламінометилен)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927045)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, в результаті відновлення (±)-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну боран:метил сульфідом отримують (±)-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N2-[2-(N-метиламінометилен)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,22 (s, 1Н), 8,92 (s, 1Н), 8,01 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,78 (t, 1Н, J= 3,0 Гц), 7,64 (m, 1Н), 7,43 (bs, 1Н), 7,16 (dd, 1Н, J= 2,4 та 10,5 Гц), 7,08 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 6,57 (d, 1Н, J= 8,1 Гц), 4,77 (m, 1Н), 3,82 (s, 3Н), 3,11 (dd, 1Н, J= 9,3 та 8,7 Гц), 2,85 (dd, 1Н, J= 7,5 Гц), 2,66 m, 2Н), 2,30 (d, 3Н); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 429 ($М^+$); 430 ($МН^+$).
7.4.80	5-фтор-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927062)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(4-ізопропоксіфеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміно-2[(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}]-2,3-дигідробензофурану. РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 563 ($МН^+$).
7.4.81	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбоніяметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R927063)	хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну з 5-аміно-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідро]бензофураном. РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 612 ($МН^+$).
	Приготування солей на основі продуктів біс-SNAr	
7.4.82	Сіль п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927070)	Сухий реактор з магнітною мішалкою, гумовою мембраною та отвором для подачі N_2 заповнюють N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (0,220 г, 0,5 ммоль) та MeOH (15 мл). До цієї суспензії додають моногідрат п-толуолсульфокислоти (0,095 г, 0,5 ммоль) при 0 °C протягом 2-3 хвилин. Після додання моногідрату п-толуолсульфокислоти, суспензія перейшла у прозорий розчин. Після перемішування розчину протягом 5 хвилин, його концентрують, використовуючи ротарний випарник, а осад перекристалізовують з EtOH:EtOAc:н-гексани (1:1:5 мл; за об'ємом)для отримання солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. Альтернативно, осад опускають у EtOH та осаджують з допомогою н-гексанів або етилового ефіру для отримання солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді аморфної твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,60 (s, 1H), 10,07 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,44 (dd, 2H, J= 1,2 та 6,0 Гц), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, 2H, J= 1,2 та 6,0 Гц), 6,85 (, d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,74 (t, 2H, 2,8 Гц), 6,19 (t, 1H, J= 2,8 Гц), 3,64 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$ як вихідна основа).
7.4.83	Сіль метансульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927071)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль метансульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамінуотримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метансульфокислоти. РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.84	Сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927072)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну,сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з бензолсульфокислотою. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,61 (s, 1H), 10,00 (bs, 1H), 9,57 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,57 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,16 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,76 (bs, 1H), 6,17 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 3,64 (s, 6H), 1,41 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.85	Гідрохлорид N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927073)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, гідрохлорид N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з хлористим воднем (4M, діоксан). РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.86	Сіль DL-камфорсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927074)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль DL-камфорсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з DL-камфорсульфокислоти. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,59 (s, 1H), 10,10 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,27 (m, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,4 H), 6,74 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,19 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,89 (d, 1H, J= 11,7 Гц), 2,66 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,40 (d, 1H, J= 14,7 Гц), 2,23 (dt, 1H, J= 3,3 та 18,3 Гц), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.87	Сіль п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927075)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з п-толуолсульфокислотою. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,65 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,45 (d, 2H, J= 7,8 Гц), 7,26 (m, 1H), 7,14 (bs, 1H), 7,09 (d, 2H, J= 7,8 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,63 (bs, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 408 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.88	Сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927076)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з бензолсульфокислотою. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,67 (s, 1H), 10,12

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(bs, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,57 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (bs, 3H), 6,90 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,66 (bs, 1H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 408 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.89	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну (R927087)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та солі п-толуолсульфокислоти. РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 384 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.90	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R927090)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та солі п-толуолсульфокислоти. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,99 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,97 (bd, 1H, J= 5,1 Гц), 7,44 (dd, 2H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,80 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,64 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 2,64 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,28 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 426 ($МН^+$; як вихідна основа).
	Синтез анілінів та продуктів моно SNAr	
7.4.91	2-ізопропоксі-5-нітропіридин	Розчин 2-бром-5-нітропіридину (1,0 г, 4,9 ммоль), т-бутилат калію (6,9 мл, 6,9 ммоль, 1N розчин у ТГФ), та ізопропілового спирту (75 мл) нагрівають при температурі 75°С протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, а осад суспендують у воді та обробляють ультразвука при кімнатній температурі на протязі декількох хвилин. Продукт у вигляді бежевої твердої речовини збирають фільтрацією. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,06 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,31 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 6,73 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 5,43 (quintet, J= 5,7 Гц, 1H), та 1,37 (d, J= 6,3 Гц, 1H).
7.4.92	5-аміно-2-ізопропоксіпіридин	Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, проводять гідрування 2-ізопропоксі-5-нітропіридину для отримання 5-аміно-2-ізопропоксіпіридину. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,65 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,01 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 6,54 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 5,13 (quintet, J= 6,6 Гц, 1H), 3,20 (bs, 2H), та 1,32 (d, J= 6,6 Гц, 6H).
7.4.93	2-хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2-ізопропоксіпіридину. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,30 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 6,81 (bs, 1H), 6,75 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 5,27 (quintet, J= 6,6 Гц, 1H), та 1,35 (d, J= 6,6 Гц, 6H).
7.4.94	3-хлор-4-(N-морфоліно)нітробензол	Суміш 2-хлор-4-фторнітробензолу (1,36 г, 7,72 ммоль) та морфоліну (8,0 мл, 90 ммоль) нагрівають при 80°С протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають у воду (150 мл), та продукт у вигляді жовтої твердої речовини збирають фільтрацією. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,26 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J= 3,0 ad 9,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,91-3,87 (m, 4H), та 3,23-3,19 (m, 4H).
7.4.95	3-хлор-4-(N-морфоліно)анілін	До розчину 3-хлор-4-(N-морфоліно)нітробензолу (1,0 г, 4,1 ммоль) у етанолі/воді (70 мл, 2:1) додають спочатку залізний порошок (1,4 г, 25 ммоль), а потім NH_4Cl (0,46 г, 8,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин, потім нагрівають при температурі 70°С протягом 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтровують через целіт, і утворений осад на фільтрі промивають метанолом. В результаті концентрації фільтрату у вакуумі отримують білу тверду речовину, яку розчиняють у етилацетаті та промивають $NaHCO_3$ (aq) та розсолом. Органічний шар сушать ($MgSO_4$), відфільтровують, та концентрують у вакуумі з утворенням продукту у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,98-6,91 (m, H), 6,82 (bs, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 4H), та 3,02-2,90 (m, 4H).
7.4.96	2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-(N-морфоліно)аніліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,09 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J= 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,92 (bs, 1H), 3,99-3,92 (m, 4H), та 3,21-3,14 (m, 4H).
7.4.97	3-хлор-4-ізопропоксінітробензол	Аналогічно приготуванню 2-ізопроноксі-5-нітропіридин, 3-хлор-4-ізопропоксінітробензол отримують в результаті реакції 3-хлор-4-фторнітробензолу з ізопропанолом та т-бутилатом калію. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,26 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 4,71 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H), та 1,43 (d, J= 6,0 Гц, 6H).
7.4.98	3-хлор-4-ізопропоксіанілін	Аналогічно приготуванню 3-хлор-4-(N-морфоліно)аніліну, 3-хлор-4-ізопропоксінітробензол відновлюють для отримання 3-хлор-4-ізопропоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 6,80 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,43 (dd, J= 3,0, 8,7 Гц,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H), 4,92 (bs, 2H), 4,24 (quintet, J= 5,7 Гц, 1H), та 1,18 (d, J= 5,7 Гц, 6H).
7.4.99	2-хлор-N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-ізопропоксіаніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,04 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,52 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H), 1,37 (d, J= 6,0 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): -158,12; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 317 (MH^+).
7.4.100	5-Аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран	Боран-метил сульфідний комплекс (4,0 мл, 43 ммоль) додають до суспензії 2-[(N,N-діметиламіно)карбоніл]-5-нітробензофурану (1,0 г, 43 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження, розчинник видаляють у вакуумі з утворенням гелеподібної твердої речовини. Холодний (0 °C) метанол (50 мл) додають обережно по краплям, а отриману суміш нагрівають при 80 °C протягом 30 хвилин, отримуючи прозорий жовтий розчин. Розчинник видаляють у вакуумі, отриману тверду речовину суспендують у метанолі (50 мл) та додають HCl (1,5 мл, 4N у діоксані). Після нагрівання при температурі 80 °C на протязі 30 хвилин, розчинник видаляють під зниженим тиском з утворенням аморфної твердої речовини. Тверду речовину розчиняють у метанолі (20 мл) та додають аміак (2N у метанолі) доти, доки розчин не стане лужним. Після розчинення діхлорметаном формується осад (50 мл). В результаті фільтрації та концентрації отримують проміжний 2-(N,N-діметиламінометил)-5-нітробензофуран у вигляді жовтого масла (1,0 г), який використовують без подальшого очищення. До суспензії проміжного 2-(N,N-діметиламінометил)-5-нітробензофурану (1.0 г) у метанолі (дегазований, 60 мл) додають $Na_2S_2O_4$ (0,50 g) та 10% Pd/C (100 мг). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню на протязі 10 годин. Тверду речовину видаляють з допомогою фільтрації через допоміжний фільтруючий матеріал целіт®, а утворений осад на фільтрі промивають декілька разів метанолом. В результаті концетрації отримують масло темно-жовтого кольору. Продукт, 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран, отримують після очищення методом колонної хроматографії на силікагелі (мобільна фаза: 0% to 5% метанол (містить 2N NH_3)/діхлорметан). ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,24 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,91 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,76 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,48 (s, 6H).
	Реакції біс-SNAr та наступні реакції	
7.4.101	(±) N2-(2-карбоксіл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926957)	В результаті реакції N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та гідрооксиду літію (LiOH) у ТГФ:H_2O при кімнатній температурі з наступним окисленням водним розчином 2N HCl отримують N2-(2-карбоксіл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,11 (dd, J= 3,6 та 7,5 Гц, 2H), 7,81 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,22 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 3,48 (dd, J= 10,5 та 15,6 Гц, 1H), 3,17 (dd, J= 6,0 та 15,6 Гц, 1H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 486 (MH^+).
7.4.102	(±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2,3-дигідроксіпропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926958)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, в результаті реакції рацемічного N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та рацемічного 2,3-дигідроксіпропіламіну отримують суміш двох рацематів N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,06 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J= 2,4 та 4,2 Гц, 1H), 7,68 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,82 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,21 (dd, J= 7,2 та 13,5 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,15, -60,23; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 559 (MH^+).
7.4.103	(±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926959)	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-(N-2-гідроксіетиламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції рацемічного N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та етаноламіну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,65-8,05 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,68 (dd, J=3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, J= 1,2 та 8,7 Гц, 1H), 6,82 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 5,18-5,10 (m, 1H), 3,64-3,21 (m, 7H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,19, -60,24; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 529 (MH^+).
7.4.104	(±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетил-N-метиламіно]карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926960)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, рацемічний N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та N-метилетаноламін отримують в результаті реакції to provide (±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетил-N-метиламіно]карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 543 (MH^+).
7.4.105	N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-ізопропіламіно)карбоніл-	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін, (±) N4-(3-хлор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926961)	трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-ізопропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції рацемічного N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та ізопропіламіну. РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 526 (MH^+).
7.4.106	5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926962)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у ізопропанолі. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,60-8,56 (m, 1H), 8,07 (d, 3,6 Гц, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,36 (bs, 1H), 7,25 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,08 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,46 (dd, J= 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 5,17 (quintet, J= 6,3 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, J= 3,9 Гц, 3H), 1,27 (d, J= 6,6 Гц, 6H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 427 (MH^+).
7.4.107	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926963)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та етаноламіну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,54 (dd, J= 2,1 та 8,7 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,17-7,14 (m , 2H), 7,03 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, J= 5,7 Гц, 2H), 3,40 (t, J= 5,7 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -168,65; РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 462 (MH^+).
7.4.108	(±) N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2,3-дигідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926964)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±) N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2,3-дигідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та рацемічного 2,3-дигідроксіпропіламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,09 (d, J= 4,2Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,70 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,48 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,55-3,21 (m, 5H), 3,08-2,98 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 493(MH^+).
7.4.109	N2,N4-біс(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926965)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-бензилоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,76 (dd, J= 2,1 та 5,4 Гц, 2H), 7,62 (dd, J= 2,4 та 9,6 Гц, 1H), 7,48-7,29 (m, 11H), 7,17 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,12 (s, 2H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 562 (MH^+).
7.4.110	N4-(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926966)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,64 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J= 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,48-7,07 (m, 9H), 6,52 (dd, J= 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,62 (d, J= 4,8 Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 509(MH^+).
7.4.111	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926967)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклопропіламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,65 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 6,57-6,52 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,47-0,43 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 459 (MH^+).
7.4.112	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926968)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,49 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,07 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,46 (bs, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,09 (d, J= 9,0, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 410 (MH^+).
7.4.113	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926969)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклобутиламіну. ^{1}H

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,21 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J= 2,4 та 9,6 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,50 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,24 (q, 8,1 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 473(MH^+).
7.4.114	N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926970)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,12 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,05 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 3,61 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -164,56, -76,64; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 448 (MH^+).
7.4.115	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926971)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,95 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 2,07 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -165,46, -76,51; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 453 (MH^+).
7.4.116	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926972)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метокси-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J= 2,4, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 424 (MH^+).
7.4.117	N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926973)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,69 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,49-6,44 (m, 1H), 4,57 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 1,26 (d, J= 6,0 Гц, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 461 (MH^+).
7.4.118	N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926974)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,01 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 447(MH^+).
7.4.119	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926975)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-амінoіндолу. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,99 (d, J= 2,4, 1H), 7,91 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,06 (dd, J= 1,8 Гц, 1H), 6,40 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,48; РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 390 (MH^+).
7.4.120	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926976)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)- 5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-амінoіндолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,30 (bs, 1H), 3,81 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 384(MH^+).
7.4.121	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926977)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-амінoіндолу.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,91 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,68 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,32-6,28 (m, 1H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 427 (MH^+).
7.4.122	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926978)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофурану. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,07 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,21 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 443 (MH^+).
7.4.123	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926979)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофурану. РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 483 (MH^+).
7.4.124	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926980)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофурану. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,99 (bs, 1H), 7,89 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J= 8,7 Гц,, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,26 (dd, J= 1,8 та 8,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,38 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): -47438; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 445 (M-1).
7.4.125	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926981)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 12,07 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,20 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 453 (MH^+).
7.4.126	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926982)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,81 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,83 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,28 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 419 (MH^+).
7.4.127	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926983)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 12,09 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,15 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,26 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 501(MH^+).
7.4.128	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926984)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метокси-5-трифторметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,92 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,18 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,71 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -163,55, -76,50, -61,83; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 486 (MH^+).
7.4.129	N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926985)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлораніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,95 (bs, 1H), 9,65 (d, J= 3,3 Гц, 2H), 8,19 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J= 1,8 Гц, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,27 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 6,99 (t, J= 1,8 Гц,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -163,24, -76,23; РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 457 (MH^+).
7.4.130	N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926986)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-N2-(3,5-діметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,80 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,10 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,81 (bs, 2H),6,16-6,11 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 4H), 3,63 (s, 6H), 2,96-2,91 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 460 (MH^+).
7.4.131	N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926987)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метокси-5-трифторметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,16 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,10 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,72 (bs, 1H), 3,76-3,70 (m, 7H), 2,95-2,91 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -163,57, -61,62; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 498 (MH^+).
7.4.132	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R926989)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-4H-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та моногідрату п-толуолсульфокислоти. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,91 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,16 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,78 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J= 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,22-7,06 (m, 6H), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,63 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H).
7.4.133	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926990)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-дихлораніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,68 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 1,8 Гц, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,13 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,01 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 415 (MH^+).
7.4.134	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926991)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,10 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 8,21 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,09 (bs, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,16 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 374 (MH^+).
7.4.135	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926992)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метокси-5-трифторметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J= 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 444 (MH^+).
7.4.136	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926993)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,23 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,07 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,03 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 388 (MH^+).
7.4.137	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926994)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,57 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J= 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 6,86 (d, J= 8,7 Гц, 1 H), 2,11 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 422 (MH^+).
7.4.138	5-фтор-N4-[1-(N-	До суспензії 5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		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-етилендіоксифеніл)-5-феніл-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-6-хлор-2,4-піримідиндіаміном и фенілборною кислотою з утворенням N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-6-феніл-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 22,13 хв.; чистота: 90 %; МС (*маса/заряд*): 371 (MH^+).
7.3.1123	N2-(3-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-этилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926747)	В результаті гідролізу N2-(3-цианометиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну утворюється N2-(3-амінокарбонілметиленоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: тривалість утримання: 16,76 хв.; чистота: 93 %; МС (*маса/заряд*): 412 (MH^+).
7.3.1124	N2,N4-біс(3-натрійфеноксі)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926461)	В результаті реакції N2,N4-біс(3-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з двома еквівалентами метоксіду натрію в метанолі отримуємо шукану сполуку N2,N4-біс(3-натрійфеноксі)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (D_2O): □ 7,65 (bd, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H, J= 1,2 і 6,3 Гц), 6,31 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 6,23 (bd, 1H, J= 8,7 Гц); ^{19}F ЯМР (D_2O): -47016; РХ/МС: тривалість утримання: 15,68 хв.; чистота: 99%; МС (*маса/заряд*): 313 (MH^+).
7.3.1125	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідил)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945169)	В результаті реакції N2-(4-цианометиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну і HCl в етанолі, а потім 1,3-діамінопропану в метанолі при 100 °С, утворюється 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідил)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 2,05 (p, J= 5,7 Гц, 2H), 3,49 (t, J= 5,7 Гц, 4H), 4,84 (s, 2H), 6,56 (ddd, J= 2,1, 3,6 і 5,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,55 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,87 (d, J= 3,9 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): δ -168,66; РХ/МС: тривалість утримання: 12,77 хв.; чистота: 97,61%; МС (*маса/заряд*): 409,08 (MH^+).
7.3.1126	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-[(4,4-диметил-3-оксазолін-2-іл)метиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926702)	В результаті реакції між N2-[4-(цианометиленоксі)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміном і 2-аміно-2-метилпропанолом утворюється 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-[(4,4-диметил-3-оксазолін-2-іл)метиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): □ 7,87 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,37 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,34 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,14 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,94 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 6,78 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,4 Гц), 6,74 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 6,62 (ddd, 1H, J= 1,2, 2,4, та 8,4 Гц), 4,67 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,25 (s, 6H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): -47399; РХ/МС: тривалість утримання: 13,82 хв.; чистота: 98%; МС (*маса/заряд*): 425 (M+2H).
7.3.1127	N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950290)	В результаті реакції суміші еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну в МеОН у трубці високого тиску при температурі 110°С протягом 24 годин, або в EtOH з мікрохвильовим нагріванням до 175°С протягом 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо N4-(3-гідроксікарбоніл-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 97,8%; МС (*маса/заряд*): 443,20 (MH^+).
7.3.1128	N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-карбоксіметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950291)	В результаті реакції між N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміном (0,1 г) и LiOH (10 еквівалентів) у МеОН:вода (1:1, об/об) протягом однієї години при кімнатній температурі з наступною обробкою водним розчином HCl утворюється сухий залишок. Одержаний залишок відфільтровують, промивають водою і висушують для одержання N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-карбоксіметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 91,5%; МС (*маса/заряд*): 415,16 (MH^+).
7.3.1129	N4-(3-метоксікарбоніл-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбоніл метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950293)	Розчин N4-(3-карбоксі-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в сухому МеОН обробляють 4 М розчином HCl в діоксані. Суміш перемішують протягом однієї години при 22°С, потім випаровують досуха і очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання сухого білого залишку N4-(3-метоксікарбоніл-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (*DMSO*): □ 10,30 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 7,96 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,71 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 6,95-7,11 (m, 4H), 6,51 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,14 (j, J = 7,2 Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 96,8%; МС (*маса/заряд*): 457,25 (MH^+).
7.3.1130	N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950294)	В результаті реакції суміші 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°С протягом 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (*маса/заряд*): 469,26 (MH^+).
7.3.1131	N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950295)	В результаті реакції суміші еквімолярних часток 2-хлор-N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-етоксікарбонілметиленоксіаніліну в МеОН у трубці високого тиску при температурі 110°С протягом 24 годин з наступною водною обробкою отримуємо N4-(4-метоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 87,6%; МС (*маса/заряд*): 455,26 (MH^+).
7.3.1132	N4-(4-етоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-	Розчин N4-(4-етоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-етоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в EtOH обробляють

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950296)	гідрохлоридом метиламіну. Суміш перемішують протягом 4 годин при температурі 100°С, випаровують досуха і очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення білого сухого залишку N4-(4-етоксі-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 87,4%; МС (*маса/заряд*): 468,29 ($МН^+$).
7.3.1133	N4-(4-карбоксіетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950344)	В результаті реакції суміші еквімолярних часток 2-хлор-N4-(4-карбоксіетиленоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксианіліну в в МеОН у трубці високого тиску при температурі 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо N4-(4-карбоксіетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифені]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 97,8%; МС (*маса/заряд*): 456,32 ($МН^+$).
7.3.1134	N4-(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950345)	Розчин N4-(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в ТФОН (трифторметансульфокислота) нагрівають до 100°С протягом 2 годин. В результаті водної обробки з наступною флеш-хроматографію на силікагелі отримуємо білий сухий залишок N4-(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,2%; МС (*маса/заряд*): 435,95 ($МН^+$).
7.3.1135	N4-(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950346)	Розчин N4-(4-карбоксіетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в сухому МеОН обробляють 4 М розчином HCl в діоксані. Суміш перемішують протягом години при 22°С, випаровують досуха і очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання білого сухого залишку N4-(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 85,2%; МС (*маса/заряд*): 468,01 ($МН^+$).
7.3.1136	N4-(4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950347)	В результаті реакції N4-(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну і LiOH (10 еквівалентів) в МеОН:вода (1:1, об/об) протягом 1 години при кімнатній температурі з наступною обробкою водним розчином HCl утворюється блідо-жовтий залишок. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою і висушують для одержання N4-(4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 94,7%; МС (*маса/заряд*): 382,03 ($МН^+$).
7.1137	N4-(2,3-дигідро-4-оксім-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-	В результаті реакції суміші N4-(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20

	метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950348)	еквівалентів) в піридині при температурі 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(2,3-дигідро-4-оксім-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 89,5%; МС (*маса/заряд*): 451,00 ($МН^+$).
7.3.1138	N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950349)	Розчин N4-(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в сухому МеОН обробляють цианборгідридом натрію. Суміш перемішують протягом години при 22°С, випаровують досуха і очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі для одержання білого сухого залишку N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,28-7,93 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J = 7,2 Гц), 6,71 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 6,44 (dd, 1H, J = 2,6, 7,2 Гц), 5,31 (d, 1H, J = 5,1 Гц), 4,14-4,59 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Гц), 1,82-2,03 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (*маса/заряд*): 440,15 ($МН^+$).
7.3.1139	N4-(2,3-дигідро-4-О-метилоксім-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950356)	В результаті реакції суміші N4-(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну і метоксіаміну (20 еквівалентів) в піридині при 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримують білий сухий залишок N4-(2,3-дигідро-4-оксім-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 85,5%; МС (*маса/заряд*): 465,10 ($МН^+$).
7.3.1140	N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950368)	Суміш N4-(4-азідо-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну і Pd/C (10%) в МеОН гідрогенізують при температурі 22°С протягом 6 годин (2,7 атм). Суміш відфільтровують і випаровують досуха для одержання білого сухого залишку N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 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 = 7,2 Гц), 7,11 (t, 1H, J = 7,2 Гц), 6,82 (d, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Гц), 2,09-2,29 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 97,6%; МС (*маса/заряд*): 438,98 ($МН^+$).
7.3.1141	N4-(3-метилкарбоніларфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950371)	В результаті реакції суміші еквімолярних часток 2-хлюр-N4-(3-метилкарбоніларфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксианіліну в МеОН в трубці високого тиску, при 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримують білий сухий залишок N4-(3-метилкарбоніларфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 10,16

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,15 (s, 1H), 7,91-8,07 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J= 7,0 Гц), 7,49 (t, 1H, J = 7,2 Гц), 7,08-7,21 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 4,30 (s, 3H), 2,62 (d, 3H, J = 4,8 Гц), 2,48 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93,8%; МС (*маса/заряд*): 410,50 (MH^+).
7.3.1142	N4-(3-фенілкарбонілфенія)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950372)	В результаті реакції суміші еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в МеОН в трубці високого тиску, при 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 86,0%; МС (*маса/заряд*): 472,50 (MH^+).
7.3.1143	N4-(3-метилкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950373)	В результаті реакції суміші N4-(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) в піридині при 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(3-метилкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 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 = 7,0 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92,4%; МС (*маса/заряд*): 425,28 (MH^+).
7.3.1144	N4-(3-фенілкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950374)	В результаті реакції суміші N4-(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) в піридині при 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(3-фенілкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 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 = 7,0 Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 92,4%; МС (*маса/заряд*): 487,31 (MH^+).
7.3.1145	N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950376)	В результаті реакції суміші 2,4-дихлор-5-фторпіридину і трьох еквівалентів 3-ацетофенону в МеОН у трубці високого тиску, при 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,1%; МС (*маса/заряд*): 365,19 (MH^+).
7.3.1146	N2,N4-біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950377)	В результаті реакції суміші 2,4-дихлор-5-фторпіридину і трьох еквівалентів 3-бензофенону в МеОН в трубці високого тиску, при 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N2,N4-біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 95,7%; МС (*маса/заряд*): 489,29 (MH^+).

7.3.1147	N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950378)	Розчин N2,N4-біс(4-метоксікарбонілетиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну в TfOH (трифторметансульфоновій кислоті) нагрівають до 100°С протягом 2 годин. Водна обробка з наступною флеш-хроматографією на силікагелі дає можливість одержати білу суху речовину N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,72-7,99 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,42-4,52 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 94,3%; МС (*маса/заряд*): 484,50 (MH^+).
7.3.1148	N2,N4-біс(3-метилкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950379)	В результаті реакції суміші N2,N4-біс(3-метилкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіна (20 еквівалентів) в піридині при 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримуємо N2,N4-біс(3-метилкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у формі білого сухого залишку. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 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 = 7,0 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (*маса/заряд*): 393,06 (M-H).
7.3.1149	N2,N4-біс(3-фенілкарбоніloксімфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950380)	В результаті реакції суміші N2,N4-біс(3-фенілкарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) у піридині при 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N2,N4-біс(3-фенілкарбонілоксімфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (*маса/заряд*): 486,05 (M-H).
7.3.1150	N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-оксім-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950381)	В результаті реакції суміші N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-бензопіранон-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну і гідроксіламіну (20 еквівалентів) у піридині при 22°С протягом 16 годин з наступною водною обробкою отримуємо N2,N4-біс(2,3-дигідро-4-оксім-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін у формі білого сухого залишку. РХ/МС: чистота: 98,1%; МС (*маса/заряд*): 449,03 (M-H).
7.3.1151	N4-(4-ацетилоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950382)	Розчин N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в піридині обробляють оцтовим ангідридом при температурі 22°С протягом 16 годин. Після водної обробки утворюється білий сухий залишок N4-(4-ацетилоксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): □ 10,43 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,10-7,83 (m, 7H), 6,83 (d, 1H, J = 7,4 Гц), 6,52 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 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 (M-H).
7.3.1152	N4-(4-азідо-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбоніл	Розчин N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у сухому тетрагідрофурані обробляють 2 еквівалентами ДФФА (дифенілфосфорілазід) та ДБУ(1,8-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950383)	діазабіцикло[5.4.0]ундец)-7-ен). Суміш перемішують протягом 3 годин при 22°С, випаровують досуха і очищають 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. ^{1}Н ЯМР (DMSO): δ 10,09 (bs, 1Н), 9,83 (bs, 1Н), 8,18 (d, 1Н, J = 2,4 Гц), 7,97 (m, 1Н), 7,11-7,61 (m, 6Н), 6,82 (d, 1Н, J = 7,8 Гц), 6,62 (d, 1Н, J = 7,2 Гц), 4,78 (s, 2Н), 4,03-4,33 (m, 3Н), 2,62 (s, 3Н), 1,93-2,13 (m, 2Н); РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (*маса/заряд*): 463,07 ($МН^+$).
7.3.1153	N4-(4-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950385)	Розчин N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в тетрагідрофурані обробляють ефіратом трифтористого бору при 80°С протягом 8 годин. Після водної обробки утворюється білий сухий залишок N4-(4-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): δ 9,18 (s, 1Н), 9,14 (s, 1Н), 8,03 (d, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,93 (bs, 1Н), 5,86-7,48 (m, 9Н) 4,73-4,74 (m, 2Н), 4,33 (s, 2Н), 2,62 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 96,5%; МС (*маса/заряд*): 420,07 (М-Н).
7.3.1154	N4-(3-гідроксіметилен-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950386)	В результаті реакції суміші еквімолярних часток 2-хлор-N4-(3-гідроксіметилен-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксіаніліну в МеОН у трубці високого тиску, при 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(3-гідроксіметилен-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)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950388)	В результаті реакції суміші 2-хлор-N4-(3-аміно-4-етоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридина і 3 еквівалентів 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в МеОН у трубці високого тиску, при 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(3-аміно-4-этоксифеніл)-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-гідроксісульфонілфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950389)	Розчин N4-(4-гідроксі-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в НОАс (оцтова кислота) обробляють нітратом натрію, потім додають концентровану соляну кислоту і двохлористу мідь. Суміш перемішують протягом 2 годин при 22°С протягом 8 годин і очищають водною обробкою з наступною колонною хроматографією на силікагелі для одержання N4-(4-етоксі-3-гідроксісульфонілфеніл)-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)	В результаті реакції суміші 2,4-диклор-5-фторпіридину і трьох еквівалентів 3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксіаніліна в МеОН в трубці високого тиску, при температурі 110°С на 10-20 хв. з наступною водною обробкою отримуємо білий сухий залишок N2,N4-біс(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO): δ 9,96 (s, 1Н), 9,82 (s, 1Н), 8,16-8,26 (m, 4Н), 7,91 (dd, 1Н, J = 3,0, 7,2 Гц), 7,42 (d, 1Н, J= 7,2 Гц), 7,31 (d, 1Н, J= 7,2 Гц), 3,77 (s, 3Н), 3,75 (s, 3Н); РХ/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)	В результаті реакції суміші еквімолярних частин 2-хлор-N4-(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіридину і 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну в МеОН у трубці високого тиску, при нагріванні до 110°С протягом 24 годин або в EtOH при мікрохвильовому нагріванні до 175°С на протязі 10-12 хв. з наступною обробкою отримуємо білий сухий залишок N4-(3-метоксікарбоніл-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/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)карбоніл метиленоксифеніл]-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 обробляють концентрованою сірчаною кислотою. Суміш перемішують протягом 3 годин при 22°С, випаровують досуха і очищають 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. ^{1}Н ЯМР (DMSO): δ 10,46 (bs, 1Н), 9,52 (bs, 1Н), 7,98 (d, 1Н, J = 2,4 Гц), 7,12-7,73 (m, 7Н), 6,66 (d, 1Н, J = 7,2 Гц), 6,49 (d, 1Н, J = 7,2 Гц), 4,75 (s, 2Н), 4,03-4,32 (m, 2Н), 3,80 (m, 1Н), 2,64 (s, 3Н), 2,143 (s, 3Н), 1,90-2,11 (m, 2Н); РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (*маса/заряд*): 393,06 (М-Н). РХ/МС: чистота: 96,2%; МС (*маса/заряд*): 479,13 (М-Н).
7.3.1160	Гідрохлорид N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-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 МеОН обробляють одним еквівалентом 1 N водяного розчину HCl. Прозорий розчин випаровують досуха і промивають одержаний сухий залишок безводним ацетоном для одержання гідрохлориду N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у формі білого сухого залишку. РХ/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)карбонілметилен	Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в МеОН обробляють одним еквівалентом янтарної кислоти. Прозорий розчин випаровують досуха, кристалізують

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	оксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950400)	одержаний сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі янтарної кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 98,1%; МС (*маса/заряд*): 438,98 ($МН^+$).
7.3.1162	Сіль малеїнової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950401)	Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в МеОН обробляють одним еквівалентом малеїнової кислоти. Прозорий розчин випаровують досуха, кристалізують одержаний сухий залишок з сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі малеїнової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (*маса/заряд*): 438,98 ($МН^+$).
7.3.1163	Сіль фумарової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950402)	Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в МеОН обробляють одним еквівалентом фумарової кислоти. Прозорий розчин випаровують досуха, кристалізують одержаний сухий залишок із сухого ацетону для одержання білого сухого залишку солі фумарової кислоти N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (*маса/заряд*): 438,98 ($МН^+$).
7.3.1164	Сіль лимонної кислоти N4-(4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950403)	Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну в МеОН обробляють одним еквівалентом лимонної кислоти. Прозорий розчин випаровують досуха, кристалізують 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)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (*маса/заряд*): 438,98 ($МН^+$).
7.3.1165	Сіль HNO_3 N4-(4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R950404)	Розчин N4-(4-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін в МеОН обробляють одним еквівалентом 1 N водяного розчину HNO_3, прозорий розчин випаровують досуха, кристалізують 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)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 98,2%; МС (*маса/заряд*): 438,98 ($МН^+$).
7.4	Синтез проліків	Типові проліки згідно із структурною формулою (II) синтезували відповідно до наведеного нижче опису.

7.4.1	N-2(4)-ацетил-N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926233)	Суміш N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, ацетил хлориду (4 еквіваленти), піридину (4 еквіваленти) в CH_2Cl_2 перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Після водної обробки осад піддають хроматографії на силікагелі для одержання N-2(4)-ацетил-N2,N4-біс(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,23 (d, 1H, J= 5,4 Гц), 7,03 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,90-7,80 (m, 3H), 6,76 (m, 2H), 4,28 (bs, 4H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): -42125; РХ/МС: тривалість утримання: 27,94 хв.; чистота: 99%; МС (*маса/заряд*): 439 ($МН^+$).
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 нагрівають зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують і піддають осад колоночній хроматографії на силікагелі ($CHCl_3$:ацетон, 2:1) для одержання N2,N4-біс(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 17,03 хв.; чистота: 87,0%; МС (*маса/заряд*): 478,89 ($МН^+$).
7.4.3	N4-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-N2-(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламін (R950245)	N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін, диметиламінопіридин (ДМАП) і оцтовий ангідрид нагрівають зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують і піддають осад колонній хроматографії на силікагелі ($CHCl_3$:ацетон, 2:1) для одержання N4-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-N2-(3-N-ацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 19,27 хв.; чистота: 92,6%; МС (*маса/заряд*): 521,01 ($МН^+$).
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 нагрівають зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують і піддають осад колонній хроматографії на силікагелі ($CHCl_3$:ацетон, 2:1) для одержання N4-[3-N-ацетиламінофеніл]-N2-(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 18,89 хв.; чистота: 83,0%; МС (*маса/заряд*): 520,97 ($МН^+$).
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 нагрівають зі зворотним холодильником в піридині протягом 1 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують і піддають осад колонній хроматографії на силікагелі ($CHCl_3$:ацетон, 2:1) для одержання N2,N4-біс(3-N,N-діацетиламінофеніл)-5-фтор-N2,N4-піримідиндіацетиламіну. РХ/МС: тривалість утримання: 21,51 хв.; чистота: 91,8%; МС (*маса/заряд*): 563,00 ($МН^+$).
	Синтез анілінів	
7.4.6	3-хлор-4-	Сухий реактор з магнітною мішалкою, зрошувальним конденсатором та отвором для

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(метоксікарбонілметиленоксі)нітробензол	подачі N2 заповнюють комерційно доступним 2-хлор-4-нітрофенолом (3,48 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (3,03 г, 21,81 ммоль) та сухим ацетоном (100 мл) в атмосфері N_2. До цієї суміші додають метил бромацетат (1,72 мл, 18,18 ммоль) та нагрівають із зворотним холодильником протягом 6 годин. Після охолодження, реакційну суміш розчиняють льодовою водою (1 літр), а отриманий твердий залишок відфільтровують, промивають водою (2 x 50 мл), та сушать для одержання 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)нітробензолу. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,33 (d, 1H, J= 3 Гц), 8,13 (dd, 1H, J= 2,7 and 9,3 Гц), 6,87 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 4,84 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 87%; MS (м/з): 287 (M+ ацетонітрил),
7.4.7	3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)анілін	До розчину 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)нітробензолу (1,00 г) у MeOH (50 мл) додають 0,050 г of 10% Pd/C, дегазують та гідрогенізують у балоні, наповненому воднем (біля 1 атмосфери) протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровують через силікагелеву прокладку, концентрують, а отриманий осад піддають дії ультразвуку у присутності етилацетату та відфільтровують. Одержаний фільтрат концентрують та сушать у глибокому вакуумі, отримуючи 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)анілін. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,79 (d, 1H, J= 9 Гц), 6,73 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,50 (dd, 1H, J= 2,7 and 9,3 Гц), 4,60 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 87%; MS (м/з): 216 (MH^+).
7.4.8	3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)нітробензол	Сухий реактор з магнітною мішалкою, зрошувальним конденсатором, отвором для подачі N2 та гумовою мембраною заповнюють 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)нітробензолом (1,23 г, 5 ммоль) та CH_2Cl_2 (50 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш охолоджують до –78 °C та додають до неї діізобутиллітійалюмінійгідрид (1,0 М у толуолі, 15 мл, 15 ммоль) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують при температурі –78 °C на протязі 2 годин та при кімнатній температурі протягом 1 години, охолоджують швидким поглинанням у насичений розчин сегнетової солі, та знову перемішують протягом 2 годин. В результаті екстрагування з допомогою CH_2Cl_2, сушіння над безводним Na_2SO_4 та випарування розчинника, 3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)нітробензол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1H, J= 3 Гц), 8,15 (dd, 1H, J= 2,4 та 9 Гц), 7,02 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,25 (t, 2H, J= 4,8 Гц), 4,07 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 92%.
7.4.9	3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)анілін	Аналогічно приготуванню 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну, в результаті гідрогенізування 3-хлор-4(2-гідроксіетиленоксі)нітробензолу з балоном, наповненим воднем, (біля 1 атмосфери) у присутності 10% Pd/C як каталіста отримуємо 3-хлор-4-[2-гідроксіетиленоксі)анілін. РХ/МС: MS (м/з): 187 (M^+)
7.4.10	2-(N-метиламінокарбоніл)-5-нітробензофуран	Сухий реактор з магнітною мішалкою, гумовою мембраною та отвором для подачі заповнюють 2-карбоксі-5-нітробензофураном (2,07 г, 10 ммоль), N,N-диметилформамідом

		(ДМФ) (0,100 мл) та CH_2Cl_2 (50 мл) у атмосфері N_2. Реакційну суміш охолоджують до температури 0 °C та поступово додають оксоаліл хлорид [$(COCl)_2$] (2,65 мл, 30 ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин до кімнатної температури та також до утворення прозорого розчину. Суміш концентрують та сушать у високому вакуумі для одержання проміжного хлорангідриду. Отриманий хлорангідрид охолоджують до температури 0 °C та додають CH_2Cl_2 (50 мл), піридин (2,96 мл, 30 ммоль), а потім гідрохлорид метиламіну (1,34 г, 20 ммоль). Після розмішування на протязі 24 годин при кімнатній температурі, розчинник видаляють під зниженим тиском, а осад суспендують у воді (200 мл). Отриману тверду фазу відфільтровують, ретельно промивають водою та сушать для отримання 2-(N-метиламінокарбоніл)-5-нітробензофурану. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,63 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,33 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,3 Гц), 7,60 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 7,59 (s, 1H), 3,07 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 221 (MH^+).
7.4.11	(±)-5-аміно-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідро]бензофуран	Суспензію 2-(N-метиламінокарбоніл)-5-нітробензофурану (1,5 г), 10% Pd/C (1,5 g), Na_2SO_4 (1,5 g) у MeOH (200 мл) гідрогенізують під тиском 3,7 атм на протязі 3 днів. Отриманий розчин відфільтровують через силікагелеву прокладку, та концентрують для отримання (±)-5-аміно-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідро]бензофурану. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,65 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 5,01 (dd, 1H, J= 6,0 та 6,6 Гц), 3,46 (dd, 1H, J= 9,9 та 10,2 Гц), 3,18 (dd, 1H, J= 6,0 та 4,2 Гц), 2,75 (d, 3H).
7.4.12	2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-5-нітробензофуран	Аналогічно приготуванню 2-(N-метиламінокарбоніл)-5-нітробензофурану, в результаті реакції 2-карбоксі-5-нітробензофурану та хлориду оксаліду з наступним доданням гідрохлориду діметиламін отримуємо 2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-5-нітробензофуран. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,61 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,31 (dd, 1H, J= 2,4 та 9,3 Гц), 7,63 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,40 9s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 235 (MH^+).
7.4.13	(±)-5-аміно-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідро]бензофуран	Аналогічно приготуванню (±)-5-аміно-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідро]бензофурану, в результаті гідрогенізації 2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-5-нітробензофурану отримуємо (±)-5-аміно-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідро]бензофуран. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 6,44 (m, 2H), 6,27 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 5,42 (dd, 1H, J= 6,5 та 7,5 Гц), 4,54 (bd, J= 5,4 Гц), 3,23 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 70%; МС (м/з): 207 (MH^+).
7.4.14	2-[(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл)-5-нітробензофуран	Аналогічно приготуванню 2-(N-метиламінокарбоніл)-5-нітробензофурану, в результаті реакції 2-карбоксі-5-нітробензофурану з хлоридом оксаліду та наступною обробкою (1R, 2S, 5R)-(-)-ментолом отримуємо 2-[(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл)-5-нітробензофуран. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,63 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 8,35 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,69 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,62 (s, 1H), 5,00 (dt, 1H, J= 4,8 та 10,5 Гц), 2,14 (bd, 1H, J= 9,3 Гц), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		2H), 1,56 (m, 3H), 1,11 (m, 2H), 0,94 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,82 (d, 3H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 99,67%.
7.4.15	5-Аміно-[2(R)-(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл-2,3-дигідро]бензофуран	Аналогічно приготуванню (±)-5-аміно-[2-(N-метиламіно)карбоніл]-2,3-дигідробензофуран, в результаті гідрогенізації 2-[(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл)-5-нітробензофурану отримуємо діастереомерну суміш 5-аміно-[2-(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл-2,3-дигідро]бензофурану, з якої 5-аміно-[2(R)-(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл-2,3-дигідро]бензофуран відокремлюють як кристалічний діастереоізомер, використовуючи метод дифузії розчинника * (CH_2Cl_2:н-н-гексани) при кристалізації. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,77 (bd, 1H), 6,73 (bs, 1H), 6,68 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 5,11 (dd, 1H, J= 6,9 та 7,5 Гц), 4,76 (dt, 4,5 та 11,1 Гц), 3,49 (dd, 1H, J= 9,9 та 10,5 Гц), 3,25 (dd, 1H, J= 7,2 та 7,8 Гц), 1,99 (bd, 1H), 1,86 (dpent, 1H, J= 3,0 та 6,9 Гц), 1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,90 (d, 3H, 7,2 Гц), 0,89 (d, 3H, J= 6,6 Гц), 0,75 (d, 3H, J= 6,9 Гц); МС (м/з): 318 ($МН^+$), * Метод дифузії розчинника: Органічну молекулу розчиняють у мінімальній кількості CH_2Cl_2 та посудину розміщають у склянці, що містить антирозчинник (н-гексани), закривають кришкою з метою запобігання втратам розчинника та залишають для встановлення рівноваги до наявності кристалізації. Отримані кристали відокремлюють шляхом декантації розчинника.
7.4.16	3,5-діхлор-4-метоксіанілін	До розчину комерційно доступного 3,5-діхлор-4-метоксінітробензолу (1,00 г, 4,5 ммоль) у MeOH (100 мл) додають 10% Pd/C (0,100 г), проводять дегазацію та гідрогенізацію з використанням заповненого воднем балону (приблизно 1 атмосфера), на протязі 2 годин. В результаті фільтрації через целіт та концентрації отримуємо 3,5-діхлор-4-метоксіанілін, який відокремлюють як гідрохлорид 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну шляхом окислення еквівалентною кількістю HCl (4М, діоксан). Альтернативно, таке перетворення можна отримати в результаті перемішування 3,5-діхлор-4-метоксінітробензолу (1,00 г, 4,5 ммоль) з $Na_2S_2O_4$ (3,91 г, 22,5 ммоль) та K_2CO_3 (3,12 г, 22,5 ммоль) у MeOH:H_2O (50 мл, кожний) при кімнатній температурі на протязі 24 годин. В результаті екстракції етилацетом з наступним видаленням розчинника отримуємо 3,5-діхлор-4-метоксіанілін. РХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 233 (М+ ацетонітрил).
7.4.17	4-хлор-3-метоксіанілін	До розчину комерційно доступного 3,5-діхлор-4-метоксінітробензолу (1,00 г, 4,5 ммоль) у MeOH (100 мл) додають 10% Pd/C (0,100 г), потім проводять дегазацію та гідрогенізацію з використанням заповненого воднем балону (приблизно 1 атмосфера), на протязі 2 годин. В результаті фільтрації через целіт та концентрації отримуємо 3,5-діхлор-4-метоксіанілін, який відокремлюють як гідрохлорид 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну шляхом окислення еквівалентною кількістю HCl (4М, діоксан)). Альтернативно, таке перетворення можна отримати в результаті перемішування 3,5-діхлор-4-метоксінітробензолу (1,00 г, 4,5 ммоль) з $Na_2S_2O_4$ (3,91 г, 22,5 ммоль) та K_2CO_3 (3,12 г, 22,5 ммоль) у MeOH:H_2O (50 мл, кожний) при кімнатній температурі на протязі 24 годин. В результаті екстракції етилацетом з наступним видаленням розчинника отримуємо 3,5-діхлор-4-метоксіанілін. РХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 233 (М+ ацетонітрил).
7.4.18	4-хлор-3,5-діметиланілін	До суспензії комерційно доступного 4-хлор-3,5-діметилнітробензолу (0,185 г, 1 ммоль) у EtOH: H_2O (5 мл, кожний) при кімнатній температурі додають хлорид амонію (0,265 г, 5 ммоль) та залізний порошок (0,280 г, 5 ммоль), перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі, а потім 10 хвилин при 60 °С. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтровують через целіт, промивають етанолом та концентрують фільтрат. Отриманий осад розчиняють водою, насичують хлористим натрієм та екстрагують етилацетатом. Органічний розчинник видаляють під зниженим тиском з метою одержання бажаного 4-хлор-3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,34 (s, 2H), 3,42 (bs, 2H), 2,20 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 82%; МС: 156 ($МН^+$).
7.4.19	3,4,5-триметиланілін	Аналогічно до гідрогенізації 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну, в результаті гідрогенізації комерційно доступного 3,4,5-триметилнітробензолу отримуємо 3,4,5-триметиланілін. РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 136 ($МН^+$).
	Синтез продуктів моно-SNAr (синтез речовин на основі реакції ароматичного нуклеофільного заміщення)	
7.4.20	N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-fluoro-4-піримідинамін	Суміш 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (0,305 г, 1,8 ммоль) та 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну (0,332 г, 1,2 ммоль) перемішують у MeOH:H_2O (4 мл, кожний) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняють водою (200 мл), обробляють ультразвуком протягом декількох хвилин, залишають при кімнатній температурі на 30 хвилин з метою сублімації (перегону) 2,4-діхлор-5-фторпіримідину, а отриману тверду фазу відфільтровують для одержання N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): □ 8,07 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,66 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,53 (dd, 1H, J= 2,1 та 9,3 Гц), 6,90 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 346 ($МН^+$).
7.4.21	N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4(2-гідроксіетиленоксі)аніліну. РХ/МС: чистота: 84%; МС (м/з): 318 ($МН^+$).
7.4.22	2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксіфенія)-5-фтор-4-піримідинамін	Суміш 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (0,305 г, 1,8 ммоль) та 3-хлор-4-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну (0,332 г, 1,2 ммоль) перемішують у MeOH:H_2O (4

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		мл, кожний) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розчиняють водою (200 мл), обробляють ультразвуком на протязі декількох хвилин, залишають при кімнатній температурі на 30 хвилин з метою сублімації залишку 2,4-діхлор-5-фторпіримідину, а отриману тверду фазу відфільтровують для одержання N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): □ 8,07 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,66 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,53 (dd, 1H, J= 2,1 та 9,3 Гц), 6,90 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 346 (MH^+).
7.4.23	N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4(2-гідроксіетиленоксі)аніліну. РХ/МС: чистота: 84%; МС (м/з): 318 (MH^+).
7.4.24	2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4(2-гідроксіетиленоксі)аніліну. РХ/МС: чистота: 84%; МС (м/з): 318 (MH^+).
7.4.25	2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-амінопіримідин отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-хлор-3-метоксіаніліну. РХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 288 (MH^+).
7.4.26	2-хлор-N4-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину з гідрохлоридом 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,15 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J= 3,4 Гц), 7,86 (d, 2H, J= 3,0 Гц); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 321 (MH^+).
7.4.27	N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін	Суміш 2,6-діамінопіридину (0,109 г, 1 ммоль) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (0,167 г, 1 ммоль) у MeOH (2 мл) струшують у герметично закритій трубці при температурі 60 °C протягом 48 годин. Осад концентрують, а потім адсорбують на силікагелі та піддають хроматографії (силікагель; CH_2Cl_2 потім 1% of 2N NH_3/MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,46 (m, 2H), 6,32 (dd, 1H, J= 3,9 та 5,1 Гц); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 240 (MH^+).
7.4.28	N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін	Сухий реактор з магнітною мішалкою, гумовою мембраною та отвором для подачі N_2 заповнюють N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміном (0,120 г, 0,5 ммоль) та CH_2Cl_2. Після охолодження до 0 °C додають піридин (0,100 мл, 1,0 ммоль) та
		згодом хлорид ацетилу (0,042 мл, 0,6 ммоль) та помішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують швидким поглинанням у воду, екстрагують CH_2Cl_2, сушать над безводним Na_2SO_4, а розчинник випаровують для одержання N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну. РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 282 (MH^+).
7.4.29	2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)амінопірід-6-іл]-2,4-піримідинамін	До суспензії N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (0,06 г, 0,25 ммоль) у ТГФ (1 мл) при 0 °C додають триетиламін (0,050 мл, 0,35 ммоль), 4-N,N-діметиламінопіридин (0,5 мг) та трифосген (0,037 г, 0,125 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 1 години, охолоджують швидким поглинанням у водний розчин метиламіну (40%, 2 мл), струшують протягом 5 хвилин та розчиняють водою. Водний розчин екстрагують етилацетатом, розчинник випаровують, а осад піддають хроматографії (силікагель; CH_2Cl_2 потім 2-5% of 2M NH_3/MeOH у CH_2Cl_2) з утворенням 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)амінопірід-6-іл]-2,4-піримідинаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,34 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,45 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,68 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 2,77 (d, 3H, J= 3,3 Гц); РХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 297 (MH^+).
	Синтез продуктів біс-SNAr	
7.4.30	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927042)	Герметично закриту трубку заповнюють 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміном (0,109 г, 0,38 ммоль), 3-[N-(метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліном (0,068 г, 0,38 ммоль) та MeOH (2 мл), потім нагрівають при температурі 100 °C протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розчиняють водою, підкислюють, а отриману тверду фазу відфільтровують, сушать та очищають методом колонної хроматографії (силікагель, CH_2Cl_2 потім 2N NH_3/MeOH до 2-5% у CH_2Cl_2), отримуючи N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. Альтернативно, отриману реакцію розчиняють етилацетатом, тверду фазу відокремлюють, використовуючи метод центрифуги та піддають очищенню вказаним вище методом. Таким чином, більшість непрореагувавшого продукту моно-SNAr та вторинний анілін переходять у етилацетат, а бажаний продукт біс-SNAr залишається у твердій фазі. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,89 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,95 (bd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 7,26 (bs, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,57 (bd, 1H, J= 7,8 Гц), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 432 (MH^+).
7.4.31	N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін	метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[N-(метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. РХ/МС: чистота: 81%; МС (м/з): 490 ($МН^+$).
7.4.32	N4-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927043)	Герметично закриту трубку заповнюють N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміном (0,123 г, 0,25 ммоль), гідрохлоридом метиламіну (0,084 г, 1,25 ммоль), діізопропілетиламіном (0,217 мл, 1,25 ммоль) та MeOH (4 мл) та підігрівають при 100 °С протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розчиняють водою (50 мл), екстрагують етилацетатом (3 х 25 мл), а органічний розчинник випаровують. Отриманий осад очищають з допомогою колонної хроматографії (силікагель, CH_2Cl_2 потім 2N NH_3/MeOH до 2% у CH_2Cl_2), отримуючи N4-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,35 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,94 (bd, 1H), 7,87 (bd, 1H, J= 4,2 Гц), 7,83 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 7,72 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,99 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,47 (dd, 1H, J= 1,8 та 10,5 Гц), 4,53 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,66 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 489 ($МН^+$).
7.4.33	N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927047)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксіетиленоксі)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[N-(метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,94 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,68 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,31 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 7,10 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (t, 2H, J= 5,4 Гц), 3,71 (t, 2H, J= 5,1 Гц), 2,62 (d, 3H, J= 4,8 Гц); РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 462 ($МН^+$)
7.4.34	N4-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927057)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[N-(метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,98 (bd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,56 (bd, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 3,3 Гц); РХ/МС:

		чистота: 96%; МС (м/з): 394 ($МН^+$).
7.4.35	N4-(2-амінопірід-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927080)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірід-6-ул)-5-фтор-N2-[3-(N-(метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[N-(метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (CD_3OD): δ 7,96 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,58 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 7,40 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,27 (bd, 1H, J= 7,8 Гц), 4,47 (s, 2H), 2,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 384 ($МН^+$).
7.4.36	N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R927093)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[N-(метиламіно)карбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,22 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,96 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,38 (bs, 1H), 7,29 (bd, 1H, J= 8,4 Гц), 7,11 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,49 (bdd, 1H, J= 8,4 Гц), 4,37 (s, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,18 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 426 ($МН^+$)
7.4.37	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927044)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,46 (s, 1H), 9,34 (s, 1), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,66 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 3,82 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 430 ($МН^+$).
7.4.38	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927046)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,70 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,01 (t, 1H, J= 3 Гц), 7,85 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (bdd, 1H, J= 8,1 Гц); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 484 ($МН^+$).
7.4.39	N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927048)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(R927048)	бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,96 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,65 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J= 9 Гц); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 472 (MH^+).
7.4.40	N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927051)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-гідроксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,61 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,66 (bs, 2H), 7,23 (bd, 1H, J= 8,1 Гц), 7,12 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 1,39 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 464 (MH^+).
7.4.41	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927054)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та гідрохлориду 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,46 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3 Гц), 7,73 (s, 2H), 7,65 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,60 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 7,12 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 443 (MH^+).
7.4.42	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927055)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та гідрохлориду 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,77 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,00 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 7,84 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,0 Гц), 7,75 (d, 2H, J= 1,5 Гц), 7,50 (bd, 1H, J= 9,3 Гц), 3,74 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 75%; МС (м/з): 499 (MH^+).
7.4.43	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927058)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та гідрохлориду 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 449 (MH^+).
7.4.44	N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927056)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та гідрохлориду 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 478 (MH^+).
7.4.45	N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927061)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та гідрохлориду 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,95 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,74 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,71 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 486 (MH^+).
7.4.46	N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-3-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927050)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-3-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,53 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,26 (m, 2H0, 6,93 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,03 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 3,61 (s, 6H), 1,39 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 440 (MH^+).
7.4.47	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пірнмідиндіамін (R927060)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,60 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,08 (t, 1H, J= 3,0 Гц), 7,85 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,89 (t, 2H, J= 2,4 Гц), 6,08 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 3,64 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 409 (MH^+).
7.4.48	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927066)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,74 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,90 (d, 2H, J= 2,1 Гц) 6,05 (t, 1H, J= 2,4 Гц), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 405 (MH^+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.49	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927067)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,67 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,09 (t, 1H, J= 1,2 Гц), 7,91 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,0 Гц), 7,45 (bd, 1H, J= 9,0 Гц), 6,89 (d, 2H, J= 1,8 Гц), 6,08 (s, 1H), 3,64 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 459 (MH^+).
7.4.50	N4-[2-амінопіридін-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927077)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-амінопіридін-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопіридін-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,00 (bs, 1H), 7,75 (bd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,05 (bs, 1H), 6,80 (bs, 2H), 6,20 (m, 2H), 4,35 (bs, 2H), 3,75 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 357 (MH^+).
7.4.51	N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927089)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,60 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,56 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,22 (m, 2H), 6,95 (bd, 1H), 6,88 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,4 Гц), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (bt, 1H), 6,25 (t, 1H, J= 1,8 Гц), 3,74 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 380 (MH^+).
7.4.52	N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927096)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[2-(N-ацетиламіно)пірід-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. РХ/МС: чистота: 82%; МС (м/з): 399 (MH^+).
7.4.53	N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927064)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-дихлораніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 1,38 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 448 (MH^+).

7.4.54	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927065)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метокси-5-трифторметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,57 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,69 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,39 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 478 (MH^+).
7.4.55	N2-(2,6-діметоксіпірід-3-іл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927068)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметоксіпірід-3-іл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-аміно-2,6-діметоксіпіридину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,56 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,4 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,26 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,39 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 441 (MH^+).
7.4.56	N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927069)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,74 (s, 1H), 10,40 (bs, 1H), 10,10 (bs, 1H), 8,25 (bd, 1H), 7,24 9dd, 1H, J= 2,4 та 8,1 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,09 (bs, 2H), 6,92 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,68 (bs, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 408 (MH^+).
7.4.57	N4-(2-амінопіридін-6-іл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927078)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопіридін-6-іл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопіридін-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,33 (bs, 1H), 7,78 (t, 1H, J= 8,7 Гц), 7,29 (bs, 2H), 6,77 (bd, 1H, J= 5,4 Гц), 6,61 (bs, 1H), 6,47 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 2,22 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 325 (MH^+).
7.4.58	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927079)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		ЯМР (DMSO-d6): δ 9,57 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,04 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,81 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,22 (s, 2H), 6,54 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 2,17 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 377 (M^+).
7.4.59	N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927086)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,26 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,49 (bs, 1H), 4,21 (s, 4H), 2,16 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 367 (MH^+).
7.4.60	N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927088)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,6-діметилфеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,12 (bs, 1H). 7,95 (bs, 1H), 7,92 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,60 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,19 (t, 1H, J= 2,7 Гц), 7,15 (s, 2H), 7,07 (dd, 1H, J= 1,5 та 8,1 Гц), 6,93 (s, 1H), 6,86 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 2,19 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 348 (MH^+).
7.4.61	N4-[2-(N-ацетиламіно)піридин-6-іл]-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927092)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[2-(N-ацетиламіно)піридин-6-іл]-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-[2-(N-ацетиламіно)піридин-6-іл]-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,99 (bs, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 367 (MH^+).
7.4.62	N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопіридин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927098)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопіридин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопіридин-6-іл]-2,4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,77 (bs, 1H0, 8,21 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,79 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 7,57 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 7,27 (s, 2H), 6,62 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,55 (s, 1H), 2,74 (d, 3H, J= 4,2 Гц), 2,20 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 382 (MH^+).
7.4.63	N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламіно)карбоніліндол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927099)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламіно)карбоніламінопірид-6-іл]-2,4-піримідинаміну, N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-

	піримідиндіамін (R927099)	(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та трифосгену. РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 405 (MH^+).
7.4.64	N4-(2-амінопірид-6-іл)-N2-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927081)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірид-6-іл)-N2-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірид-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-трифторметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,66 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 8,12 (bd, 1H), 7,65 (bd, 1H, J= 9,0 Гц), 7,39 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 5,84 (bs, 2H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 415 (MH^+).
7.4.65	N2-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927085)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-трифторметоксіаніліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): d 9,56 (s, 1H), 9,28 (s, 1H0, 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,05 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,60 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,0 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 1,2 та 9,0 Гц), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,12 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 4,22 (s, 4H); РХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 457 (MH^+).
7.4.66	N4-(2-амінопірид-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927082)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірид-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірид-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,86 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,46 (bd, 1H, J= 9,6 Гц), 7,34 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,17 9d, 1H, J= 7,2 Гц), 5,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 361 (MH^+).
7.4.67	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927084)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,80 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,48 (dd, 1H, J= 2,4 та 6,3 Гц), 7,26 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,16 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,00 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,22 (bs, 4H), 3,78 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 403 (MH^+).
7.4.68	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R927091)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	(R927091)	2-хлор-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): □ 8,25 (bs, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,89 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,82 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,59 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,20 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,02 (bs, 1H), 6,96 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,4 Гц), 6,92 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,52 (m, 1H), 3,89 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 380 (MH^+).
7.4.69	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927100)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)амінопірід-6-іл]-2,4-піримідинаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-[N1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та трифосгену з наступним погашенням метиламіном. РХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 441 (MH^+).
7.4.70	N4-(2-амінопірід-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927083)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2-амінопірід-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2-амінопірід-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-гідроксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,42 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 7,18 (bs, 1H), 7,14 (bd, 1H, J= 7,2 Гц), 6,98 (t, 1H, J= 7,8 Гц), 6,31 (dd, 1H, J= 1,2 та 6,9 Гц), 6,17 (d, 1H, J= 7,5 Гц), 5,77 (m, 1H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 313 (MH^+).
7.4.71	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R927094)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламінокарбоніл)амінопірід-6-іл]-2,4-піримідинаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та трифосгену з наступним погашенням метиламіном. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): d 11,09 (s, 1H), 9,70 (d, 1H, 4,2 Гц), 9,49 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,54 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,41 (t, 1H, J= 2,7 Гц), 7,30 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 7,15 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,0 Гц), 6,72 (dd, 1H), J= 1,8 та 8,1 Гц), 6,54 (s, 1H), 5,74 (d, 1H, J= 9,6 Гц), 3,62 (s, 3H), 2,77 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 441 (MH^+).
7.4.72	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927097)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-3-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,60 (s, 1H), 9,31 (s, 1H0, 9,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,81 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,45 (dd, 1H, J= 2,7 та 9,3 Гц), 7,23 (dd, 1H, J= 2,1 та 8,7 Гц), 7,16 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,93 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 3,76 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); РХ/МС: чистота:

		97%; МС (м/з): 444 (MH^+).
7.4.73	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927059)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4піримідинаміну та 6-аміно-2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,64 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 8,10 (bs, 1H), 7,74 (bd, 1H, J= 9,0 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 9 Гц); РХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 448 (MH^+).
7.4.74	N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927117)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-хлор-3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,16 (bs, 2H), 8,04 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,45 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,21 (bs, 4H), 2,22 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 401 (MH^+).
7.4.75	N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927118)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-хлор-3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-хлор-3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,62 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,9 Гц), 7,46 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 7,18 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 2,20 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 441 (M^+).
7.4.76	(±)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927049)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,96 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,01 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,56 (m, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,04 (dd, 1H, J= 5,7 та 6,6 Гц), 3,58 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H, J= 5,7 та 6,6 Гц), 2,59 (d, 3H, J= 4,5 Гц); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 487 (MH^+).
7.4.77	(±)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3-хлор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927052)	метоксифеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 7,74 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,64 (dd, 1H, J= 2,1 та 9,0 Гц), 7,49 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, 8,7 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,64 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,54 (dd, 1H, J= 8,7 та 7,8 Гц), 3,84 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 458 (МН+).
7.4.78	(±)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927053)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±)-5-аміно-2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,59 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 8,09 (s, 1H), 7,83 (bd, 1H, J= 8,7 Гц), 7,48 (m, 2H), 7,20 (bd, 1H, J= J= 8,4 Гц), 6,67 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 5,58 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 3,30 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 512 ($МН^+$).
7.4.79	(±)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[2-(N-метиламінометилен)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927045)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфоліно)етиленокси]феніл]-2,4-піримідиндіаміну, в результаті відновлення (±)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну боран:метил сульфідом отримують (±)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[2-(N-метиламінометилен)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J= 3,6 Гц), 7,78 (t, 1H, J= 3,0 Гц), 7,64 (m, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,16 (dd, 1H, J= 2,4 та 10,5 Гц), 7,08 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,57 (d, 1H, J= 8,1 Гц), 4,77 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, J= 9,3 та 8,7 Гц), 2,85 (dd, 1H, J= 7,5 Гц), 2,66 m, 2H), 2,30 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 429 ($М^+$); 430 ($МН^+$).
7.4.80	5-фтор-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-N4-(4-ізопропоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R927062)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-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(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}]-2,3-дигідробензофурану. РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 563 ($МН^+$).
7.4.81	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927063)	Аналогічно приготуванню N4-(3-хлор-4-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну з 5-аміно-[2(R)-{(1R, 2S, 5R)-ментилоксікарбоніл}-2,3-дигідро]бензофураном. РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 612 ($МН^+$).
	Приготування солей на основі продуктів біс-SNAr	
7.4.82	Сіль п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927070)	Сухий реактор з магнітною мішалкою, гумовою мембраною та отвором для подачі N_2 заповнюють N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном (0,220 г, 0,5 ммоль) та MeOH (15 мл). До цієї суспензії додають моногідрат п-толуолсульфокислоти (0,095 г, 0,5 ммоль) при 0 °C протягом 2-3 хвилин. Після додання моногідрату п-толуолсульфокислоти, суспензія перейшла у прозорий розчин. Після перемішування розчину протягом 5 хвилин, його концентрують, використовуючи ротарний випарник, а осад перекристалізовують з EtOH:EtOAc:н-гексани (1:1:5 мл; за об'ємом)для отримання солі п-толулсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. Альтернативно, осад опускають у EtOH та осаджують з допомогою н-гексанів або етилового ефіру для отримання солі п-толулсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді аморфної твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,60 (s, 1H), 10,07 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,44 (dd, 2H, J= 1,2 та 6,0 Гц), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, 2H, J= 1,2 та 6,0 Гц), 6,85 (, d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,74 (t, 2H, 2,8 Гц), 6,19 (t, 1H, J= 2,8 Гц), 3,64 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$ як вихідна основа).
7.4.83	Сіль метансульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927071)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль метансульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамінуотримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та метансульфокислоти. РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.84	Сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927072)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну,сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з бензолсульфокислотою. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,61 (s, 1H), 10,00

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(bs, 1H), 9,57 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,57 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,16 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,76 (bs, 1H), 6,17 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 3,64 (s, 6H), 1,41 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.85	Гідрохлорид N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927073)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, гідрохлорид N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з хлористим воднем (4М, діоксан). РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.86	Сіль DL-камфорсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927074)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль DL-камфорсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з DL-камфорсульфокислоти. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,59 (s, 1H), 10,10 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,27 (m, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,4 Н), 6,74 (d, 1H, J= 2,1 Гц), 6,19 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,89 (d, 1H, J= 11,7 Гц), 2,66 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,40 (d, 1H, J= 14,7 Гц), 2,23 (dt, 1H, J= 3,3 та 18,3 Гц), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,75 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.87	Сіль п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927075)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з п-толуолсульфокислотою. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,65 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,45 (d, 2H, J= 7,8 Гц), 7,26 (m, 1H), 7,14 (bs, 1H), 7,09 (d, 2H, J= 7,8 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,63 (bs, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 408 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.88	Сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (R927076)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль бензолсульфокислоти N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з бензолсульфокислотою. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,67 (s, 1H), 10,12
		(bs, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,57 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (bs, 3H), 6,90 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,66 (bs, 1H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 408 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.89	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну (R927087)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та солі п-толуолсульфокислоти. РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 384 ($МН^+$; як вихідна основа).
7.4.90	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R927090)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та солі п-толуолсульфокислоти. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,99 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,97 (bd, 1H, J= 5,1 Гц), 7,44 (dd, 2H, J= 2,4 та 9,0 Гц), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,80 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 6,64 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 2,64 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,28 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 426 ($МН^+$; як вихідна основа).
	Синтез анілінів та продуктів моно SNAr	
7.4.91	2-ізопропокси-5-нітропіридин	Розчин 2-бром-5-нітропіридину (1,0 г, 4,9 ммоль), т-бутилат калію (6,9 мл, 6,9 ммоль, 1N розчин у ТГФ), та ізопропілового спирту (75 мл) нагрівають при температурі 75°С протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, а осад суспендують у воді та обробляють ультразвука при кімнатній температурі на протязі декількох хвилин. Продукт у вигляді бежевої твердої речовини збирають фільтрацією. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,06 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,31 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 6,73 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 5,43 (quintet, J= 5,7 Гц, 1H), та 1,37 (d, J= 6,3 Гц, 1H).
7.4.92	5-аміно-2-ізопропоксіпіридин	Аналогічно приготуванню етил 4-амінофеноксіацетату, проводять гідрування 2-ізопропокси-5-нітропіридину для отримання 5-аміно-2-ізопропоксіпіридину. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,65 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,01 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 6,54 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 5,13 (quintet, J= 6,6 Гц, 1H), 3,20 (bs, 2H), та 1,32 (d, J= 6,6 Гц, 6H).
7.4.93	2-хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-4-	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідинамін	реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 5-аміно-2-ізопропоксіпіридину. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,30 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 6,81 (bs, 1H), 6,75 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 5,27 (quintet, J= 6,6 Гц, 1H), та 1,35 (d, J= 6,6 Гц, 6H).
7.4.94	3-хлор-4-(N-морфоліно)нітробензол	Суміш 2-хлор-4-фторнітробензолу (1,36 г, 7,72 ммоль) та морфоліну (8,0 мл, 90 ммоль) нагрівають при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають у воду (150 мл), та продукт у вигляді жовтої твердої речовини збирають фільтрацією. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,26 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J= 3,0 ad 9,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,91-3,87 (m, 4H), та 3,23-3,19 (m, 4H).
7.4.95	3-хлор-4-(N-морфоліно)аніліи	До розчину 3-хлор-4-(N-морфоліно)нітробензолу (1,0 г, 4,1 ммоль) у етанолі/воді (70 мл, 2:1) додають спочатку залізний порошок (1,4 г, 25 ммоль), а потім NH_4Cl (0,46 г, 8,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 10 хвилин, потім нагрівають при температурі 70°C протягом 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтровують через целіт, і утворений осад на фільтрі промивають метанолом. В результаті концентрації фільтрату у вакуумі отримують білу тверду речовину, яку розчиняють у етилацетаті та промивають $NaHCO_3$ (aq) та розсолом. Органічний шар сушать ($MgSO_4$), відфільтровують, та концентрують у вакуумі з утворенням продукту у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,98-6,91 (m, H), 6,82 (bs, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 4H), та 3,02-2,90 (m, 4H).
7.4.96	2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-(N-морфоліно)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,09 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J= 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,92 (bs, 1H), 3,99-3,92 (m, 4H), та 3,21-3,14 (m, 4H).
7.4.97	3-хлор-4-ізопропоксінітробензол	Аналогічно приготуванню 2-ізопропоксі-5-нітропіридин, 3-хлор-4-ізопропоксінітробензол отримують в результаті реакції 3-хлор-4-фторнітробензолу з ізопропанолом та т-бутилатом калію. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,26 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 4,71 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H), та 1,43 (d, J= 6,0 Гц, 6H).
7.4.98	3-хлор-4-ізопропоксіанілін	Аналогічно приготуванню 3-хлор-4-(N-морфоліно)аніліну, 3-хлор-4-ізопропоксінітробензол відновлюють для отримання 3-хлор-4-ізопропоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 6,80 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,43 (dd, J= 3,0, 8,7 Гц, 1H), 4,92 (bs, 2H), 4,24 (quintet, J= 5,7 Гц, 1H), та 1,18 (d, J= 5,7 Гц, 6H).
7.4.99	2-хлор-N4-(3-хлор-4-ізопропоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-ізопропоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-ізопропоксіаніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,04 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 4,52 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H), 1,37 (d, J= 6,0 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): -158,12; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 317 (MH^+).
7.4.100	5-Аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран	Боран-метил сульфідний комплекс (4,0 мл, 43 ммоль) додають до суспензії 2-[(N,N-діметиламіно)карбоніл]-5-нітробензофурану (1,0 г, 43 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження, розчинник видаляють у вакуумі з утворенням гелеподібної твердої речовини. Холодний (0 °C) метанол (50 мл) додають обережно по краплям, а отриману суміш нагрівають при 80 °C протягом 30 хвилин, отримуючи прозорий жовтий розчин. Розчинник видаляють у вакуумі, отриману тверду речовину суспендують у метанолі (50 мл) та додають HCl (1,5 мл, 4N у діоксані). Після нагрівання при температурі 80 °C на протязі 30 хвилин, розчинник видаляють під зниженим тиском з утворенням аморфної твердої речовини. Тверду речовину розчиняють у метанолі (20 мл) та додають аміак (2N у метанолі) доти, доки розчин не стане лужним. Після розчинення дихлорметаном формується осад (50 мл). В результаті фільтрації та концентрації отримують проміжний 2-(N,N-діметиламінометил)-5-нітробензофуран у вигляді жовтого масла (1,0 г), який використовують без подальшого очищення. До суспензії проміжного 2-(N,N-діметиламінометил)-5-нітробензофурану (1.0 г) у метанолі (дегазований, 60 мл) додають $Na_2S_2O_4$ (0,50 g) та 10% Pd/C (100 мг). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню на протязі 10 годин. Тверду речовину видаляють з допомогою фільтрації через допоміжний фільтруючий матеріал целіт®, а утворений осад на фільтрі промивають декілька разів метанолом. В результаті концетрації отримують масло темно-жовтого кольору. Продукт, 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран, отримують після очищення методом колонної хроматографії на силікагелі (мобільна фаза: 0% to 5% метанол (містить 2N NH_3)/діхлорметан). ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,24 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,91 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 6,76 (dd, 1H, J= 2,4 та 8,7 Гц), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,48 (s, 6H).
	Реакції біс-SNAr та наступні реакції	
7.4.101	(±) N2-(2-карбоксіл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-	В результаті реакції N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та гідрооксиду літію (LiOH) у ТГФ:H_2O при кімнатній температурі з наступним окисленням водним розчином 2N HCl отримують

UA 82196 C2
UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R926957)	N2-(2-карбоксіл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,11 (dd, J= 3,6 та 7,5 Гц, 2H), 7,81 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,22 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 3,48 (dd, J= 10,5 та 15,6 Гц, 1H), 3,17 (dd, J= 6,0 та 15,6 Гц, 1H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН$^+$).
7.4.102	(±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2,3-дигідроксіпропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926958)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, в результаті реакції рацемічного N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та рацемічного 2,3-дигідроксіпропіламіну отримують суміш двох рацематів N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,06 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J= 2,4 та 4,2 Гц, 1H), 7,68 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,82 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,21 (dd, J= 7,2 та 13,5 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,15, -60,23; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 559 (МН$^+$).
7.4.103	(±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетиламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926959)	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-(N-2-гідроксіетиламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції рацемічного N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та етаноламіну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,65-8,05 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,68 (dd, J=3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, J= 1,2 та 8,7 Гц, 1H), 6,82 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 5,18-5,10 (m, 1H), 3,64-3,21 (m, 7H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,19, -60,24; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 529 (МН$^+$).
7.4.104	(±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетил-N-метиламіно]карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926960)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, рацемічний N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіамін та N-метилетаноламін отримують в результаті реакції to provide (±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксіетил-N-метиламіно]карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін. РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 543 (МН$^+$).
7.4.105	N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-ізопропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R926961)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін, (±) N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-ізопропіламіно)карбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції рацемічного N4-(3-хлор-4-трифторметоксіфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксікарбоніл-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2,4-піримідиндіаміну та ізопропіламіну. РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 526 (МН$^+$).
7.4.106	5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926962)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксіпіридин-5-іл)-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у ізопропанолі. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,60-8,56 (m, 1H), 8,07 (d, 3,6 Гц, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,36 (bs, 1H), 7,25 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,08 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,46 (dd, J= 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 5,17 (quintet, J= 6,3 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, J= 3,9 Гц, 3H), 1,27 (d, J= 6,6 Гц, 6H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 427 (МН$^+$).
7.4.107	N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926963)	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-[3-(N-2-гідроксіетиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та етаноламіну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,54 (dd, J= 2,1 та 8,7 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,17-7,14 (m , 2H), 7,03 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, J= 5,7 Гц, 2H), 3,40 (t, J= 5,7 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -168,65; РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 462 (МН$^+$).
7.4.108	(±) N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-2,3-дигідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926964)	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-[3-(N-2,3-дігідроксіпропіламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну та рацемічного 2,3-дигідроксіпропіламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,09 (d, J= 4,2Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,70 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,48 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,55-3,21 (m, 5H), 3,08-2,98 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 493(МН$^+$).
7.4.109	N2,N4-біс(4-бензилоксі-3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926965)	Аналогічно приготуванню N2,N4-біс(3-гідроксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2,N4-біс(4-бензилоксі-3-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-бензилоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,76 (dd, J= 2,1 та 5,4 Гц, 2H), 7,62 (dd, J= 2,4 та 9,6 Гц, 1H), 7,48-7,29 (m, 11H), 7,17 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,12 (s, 2H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 562 (MH^+).
7.4.110	N4-(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926966)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-бензилокси-3-хлорфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-[(N-метиламіно)карбонілметиленокси]аніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,64 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,13 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J= 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,48-7,07 (m, 9H), 6,52 (dd, J= 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,62 (d, J= 4,8 Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 509(MH^+).
7.4.111	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926967)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклопропіламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,17 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,65 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 6,57-6,52 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,69-2,61 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,47-0,43 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 459 (MH^+).
7.4.112	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926968)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,49 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,07 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,46 (bs, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,09 (d, J= 9,0, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 410 (MH^+).
7.4.113	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926969)	Аналогічно приготуванню N4-(3,5-діхлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-морфоліно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну та циклобутиламіну. ^{1}H

		ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,21 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J= 2,4 та 9,6 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,50 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,24 (q, 8,1 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 473(MH^+).
7.4.114	N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926970)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,12 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,22 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,05 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 3,61 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -164,56, -76,64; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 448 (MH^+).
7.4.115	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926971)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-пірнмідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,95 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 2,07 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): --165,46, -76,51; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 453 (MH^+).
7.4.116	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926972)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метокси-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,38 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J= 2,4, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 424 (MH^+).
7.4.117	N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R926973)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-ізопропоксифеніл)-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,69 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,49-6,44 (m, 1H), 4,57 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,63 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 1,26 (d, J= 6,0 Гц, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 461 (MH^+).
7.4.118	N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленоксі]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926974)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлюр-3-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 8,01 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 447(MH^+).
7.4.119	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926975)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу. ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 7,99 (d, J= 2,4, 1H), 7,91 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J= 3,0 та 8,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,06 (dd, J= 1,8 Гц, 1H), 6,40 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,48; РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 390 (MH^+).
7.4.120	N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926976)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксіфенія)- 5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,30 (bs, 1H), 3,81 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 384(MH^+).
7.4.121	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926977)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу.

		^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,91 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,68 (dd, J= 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,32-6,28 (m, 1H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 427 (MH^+).
7.4.122	N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926978)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофурану. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,07 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,21 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 443 (MH^+).
7.4.123	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926979)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофурану. РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 483 (MH^+).
7.4.124	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926980)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2-(N,N-діметиламінометил)бензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінометил)бензофурану. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,99 (bs, 1H), 7,89 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J= 8,7 Гц,, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,26 (dd, J= 1,8 та 8,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,38 (s, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): -47438; РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 445 (M-1).
7.4.125	N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926981)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксіфеніл)-N2-[4-(3-фенія-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксіфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 12,07 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,20 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 453

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(МН⁺).
7.4.126	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R926982)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,81 (s, 1Н), 10,54 (s, 1Н), 9,24 (s, 1Н), 8,81 (s, 1Н), 8,03 (d, J= 3,3 Гц, 1Н), 7,81 (bs, 1Н), 7,45-7,38 (m, 1Н), 7,34-7,31 (m, 2Н), 7,21-7,14 (m, 2Н), 6,83 (d, J= 9,0 Гц, 1Н), 6,28 (d, J= 2,4 Гц, 1Н), 1,38 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 419 (МН⁺).
7.4.127	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926983)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(N,N-діметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофурану. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 12,09 (s, 1Н), 10,15 (s, 1Н), 9,59 (s, 1Н), 8,15 (d, J= 3,9 Гц, 1Н), 7,52-7,39 (m, 3Н), 7,26 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,13 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 6,69 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 5,64-5,57 (m, 1Н), 3,43-3,27 (m, 2Н), 3,06 (s, 3Н), 2,85 (s, 3Н); РХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 501(МН⁺).
7.4.128	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926984)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метоксі-5-трифторметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,92 (s, 1Н), 9,61 (s, 1Н), 9,50 (s, 1Н), 8,18 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 7,65 (s, 1Н), 7,59 (s, 1Н), 7,48-7,41 (m, 2Н), 7,22 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,71 (bs, 1Н), 3,70 (s, 3Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -163,55, -76,50, -61,83; РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН⁺).
7.4.129	N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926985)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлораніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,95 (bs, 1Н), 9,65 (d, J= 3,3 Гц, 2Н), 8,19 (d, J= 3,9 Гц, 1Н), 7,71 (d, J= 1,8 Гц, 2Н), 7,41-7,35 (m, 2Н), 7,27 (d, J= 9,3 Гц, 1Н), 6,99 (t, J= 1,8 Гц, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -163,24, -76,23; РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 457 (МН⁺).
7.4.130	N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926986)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-N2-(3,5-діметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,80 (bs, 1Н), 9,53 (bs, 1Н), 8,16 (d, J= 4,2 Гц, 1Н), 7,78-7,71 (m, 2Н), 7,10 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,81 (bs, 2Н),6,16-6,11 (m, 1Н), 3,75-3,71 (m, 4Н), 3,63 (s, 6Н), 2,96-2,91 (m, 4Н); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 460 (МН⁺).
7.4.131	N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-N2-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926987)	Аналогічно приготуванню 5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-N2-(3-метоксі-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфоліно)феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метоксі-5-трифторметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1Н), 9,45 (s, 1Н), 8,16 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 7,77-7,73 (m, 2Н), 7,64-7,57 (m, 2Н), 7,10 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 6,72 (bs, 1Н), 3,76-3,70 (m, 7Н), 2,95-2,91 (m, 4Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): -163,57, -61,62; РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 498 (МН⁺).
7.4.132	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (R926989)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну та моногідрату п-толуолсульфокислоти. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,91 (bs, 1Н), 9,65 (bs, 1Н), 8,16 (d, J= 4,5 Гц, 1Н), 8,02-7,94 (m, 1Н), 7,78 (d, J= 2,7 Гц, 1Н), 7,64 (dd, J= 2,7 та 9,0 Гц, 1Н), 7,45 (d, J= 8,1 Гц, 2Н), 7,22-7,06 (m, 6Н), 6,63-6,56 (m, 1Н), 4,34 (s, 2Н), 3,83 (s, 3Н), 2,63 (d, J= 4,5 Гц, 3Н), 2,28 (s, 3Н).
7.4.133	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926990)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлораніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,68 (s, 1Н), 9,53 (s, 1Н), 8,16 (d, J= 3,9 Гц, 1Н), 7,69 (d, J= 1,8 Гц,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,13 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,01 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 415 (MH^+).
7.4.134	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926991)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,10 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 8,21 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,09 (bs, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,16 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 374 (MH^+).
7.4.135	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926992)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-метокси-5-трифторметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J= 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 444 (MH^+).
7.4.136	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926993)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,23 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,07 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,03 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 388 (MH^+).
7.4.137	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926994)	Аналогічно приготуванню N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4,5-триметиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,57 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J= 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 6,86 (d, J= 8,7 Гц, 1 H), 2,11 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 422 (MH^+).
7.4.138	5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R926995)	До суспензії 5-фтор-N4-[(1H)-індол-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (0,045мг, 0,12 ммоль), у ТГФ (0,75 мл) при температурі 0 °C додають триетиламін (0,025 мл, 0,12 ммоль), 4-N,N-диметиламінопіридин (0,5 mg) та діфосген (8,5 µL, 0,071 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, охолоджують швидким поглинанням у водний розчин метиламіну (40%, 1,5 мл), перемішують протягом 5 хвилин та розводять водою. Водний розчин екстрагують етилацетатом, розчинник випаровують, а залишок піддають хроматографії (силікагель; CH_2Cl_2 потім 2-5% 2M NH_3/MeOH у CH_2Cl_2) для отримання 5-фтор-N4-[1-(N-метиламінокарбоніл)індол-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,90 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 9,49-9,42 (m, 1H), 8,08 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,35 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,30 (t, J= 2,7 Гц, 1H), 7,09 (dd, J= 1,5 та 8,7 Гц, 1H), 6,49 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 6,41-6,36 (m, 1H), 6,29 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 3,69 (s, 6H), 2,47 (d, J= 4,2 Гц, 3H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 437 (MH^+).
	Синтез анілінів	
7.4.139	2-хлор-6-метил-4-нітрофенол	До суспензії комерційно доступного 6-метил-4-нітрофенолу (5g, 32,6 ммоль) у воді (300 мл) при кімнатній температурі додають N-хлорсукцинімід (8,7 г, 32,6 ммоль), а потім водний розчин гідроокису калію 5N (13 мл, 65,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі на протязі 2 годин, отриману суміш окислюють 2N HCl (pH >2) та екстрагують етилацетатом (3 x 200 мл). Органічну фазу відокремлюють, промивають розсолом, сушать (Na_2SO_4), концентрують та отриманий залишок очищають методом флеш-хроматографії (EtOAc:н-гексани 15 : 85; за об'ємом), отримуючи 2-хлор-6-метил-4-нітрофенол (3,7 g, 60%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,84 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 3,3 Гц), 8,13 (1H, dt, J= 2,7 Гц, J= 0,6 Гц), 2,39 (3H, s); РХ/МС: чистота: 96,69%.
7.4.140	4-аміно-2-хлор-6-метилфенол	2-хлор-6-метил-4-нітрофенол (2,5 g, 13,32 ммоль) розчиняють у кристалізованому AcOH (22 мл), та додають залізний порошок (2,23 г, 40 ммоль). Суміш нагрівають при температурі 90 °C при механічному помішуванні протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розводять EtOAc (200 мл). Суміш відфільтровують через прокладку з целіту. Фільтрат промивають розсолом, сушать (Na_2SO_4) та концентрують у вакуумі. Утворений залишок очищають методом хроматографії на силікагелі з CH_2Cl_2 для отримання 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу (1,03 г, 50%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,02 (1H, d, J= 0,9 Гц), 6,47 (1H, d, J= 2,1 Гц), 6,38 (1H, d, J= 2,4 Гц), 4,74 (2H, s), 2,16 (3H, s).
7.4.141	3-хлор-4-метокси-5-метилнітробензол	До розчину of 2-хлор-6-метил-4-нітрофенолу (1,2 г, 6,5 ммоль) у ацетоні (10 мл), додають вуглекислий калій (1,34 г, 9,75 ммоль), а потім діметил сульфат (1,33 мл, 7,8 ммоль). Суміш перемішують в умовах зворотного холодильника протягом 2 годин. Потім додають гідроокис амонію (1 мл) та суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, а розчинник

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		видаляють у вакуумі. Залишок виливають у воду, насичують хлористим натрієм, а отриману тверду речовину відфільтровують, отримуючи бажану речовину 3-хлор-4-метоксі-5-метилнітробензол (1,1 г, 84%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,28 (1H, d, J= 2,7 Гц), 8,24 (1H, dt, J= 2,7 Гц, J= 0,75 Гц), 3,95 (3H, d, J= 0,9 Гц), 2,48 (3H, d, J= 0,9 Гц); РХ/МС: чистота: 98%.
7.4.142	3-хлор-4-метоксі-5-метиланілін	3-хлор-4-метоксі-5-метилнітробензол (1,1 г, 5,4 ммоль) розчиняють у кристалізованому AcOH (9 мл), та додають залізний порошок (0,917 г, 16,4 ммоль). Суміш нагрівають при температурі 90 °C в умовах механічного переміщування протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та розводять EtOAc (200 мл). Суміш was відфільтровують через целіт. Фільтрат промивають розсолом, сушать (Na_2SO_4) та концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з CH_2Cl_2 для отримання 3-хлор-4-метоксі-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 6,51 (1H, d, J= 2,7 Гц), 6,41 (1H, dd, J= 1,8 Гц, J= 0,9 Гц), 5,11 (2H, s), 3,68 (3H, d, J= 0,9 Гц), 2,21 (3H, s); РХ/МС: чистота: 95%.
7.4.143	(±) 2-етоксікарбоніл-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	Суміш фториду калію (ФК) (1,8 г, 32,4 ммоль), ДМФ (10 мл), діетил-2-бром-2-метилмалонату (3,2 г, 12,9 ммоль), та 4-нітро-2-амінофенолу (2 г, 12,9 ммоль) перемішують на протязі 16 годин, потім виливають у воду, та екстрагують EtOAc. Екстракт промивають розсолом, сушать, та концентрують для отримання бажаної речовини (±) 2-етоксікарбоніл-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину, яку перекристалізовують з EtOH (2,2 г, 62%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,47 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J= 9 Гц, J= 2,7 Гц), 7,85 (1H, d, J= 2,7 Гц), 7,36 (1H, d, J= 8,7 Гц), 4,23 (2H, q, J= 7 Гц), 1,85 (3H, s), 1,17 (3H, t, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 98 %; МС (м/з): 281 (MH^+).
7.4.144	(±) 6-аміно-2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	Розчин of (±) 2-етоксікарбоніл-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину (0,5 г, 1,78 ммоль) у метанолі гідрогенізують при тиску 2 атм на протязі 1 години у присутності 10% Pd/C (0,05 г, 10% за вагою). Після фільтрації через прокладку з целіту, розчинник видаляють зниженим тиском для отримання (±) 6-аміно-2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,73 (1H, s), 6,76 (1H, d, J= 12 Гц), 6,23-6,20 (2H, m), 5,0 (2H, s), 4,16 (2H, q, J= 6,9 Гц), 1,69 (3H, s), 1,15 (3H, t, J= 6,9 Гц); РХ/МС: чистота: 99 %; МС (м/з): 251 (MH^+).
7.4.145	3,5-діметил-4-метоксінітробензол	До розчину 2,6-діметил-4-нітрофенолу (1 г, 5,9 ммоль) у ацетоні (9 мл), додають вуглекислий калій (1,22 г, 8,85 ммоль), а потім діметилсульфат (0,68 мл, 7,1 ммоль). Суміш нагрівають із зворотним холодильником та перемішують протягом 2 годин. Додають гідроксид амонію (1 мл), та знов нагрівають суміш із зворотним холодильником на протязі 30 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, а розчинник видаляють у вакуумі. Залишок виливають у воду, насичують хлористим натрієм,

		отриману тверду речовину відфільтровують для отримання 3,5-діметил-4-метоксінітробензолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,06 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,42 (6H, s); РХ/МС: чистота: 91%.
7.4.146	3,5-діметил-4-метоксіанілін	Розчин 3,5-діметил-4-метоксінітробензолу (0,83 г, 4,5 ммоль) у метанолі гідрогенізують під тиском 2 атм на протязі 1 години у присутності 10% Pd/C (0,1 г, 10% за вагою). Після фільтрації через прокладку з целіту, розчинник видаляють під зниженим тиском для отримання 3,5-діметил-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 6,28 (2H, s), 4,69 (2H, brads), 3,60 (3H, d, J= 0,9 Гц), 2,16 (6H, s); РХ/МС: чистота: 100 %.
7.4.147	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940358	До розчину 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (0,1 г, 0,3 ммоль) у (2 мл) додають 4-аміно-2-хлор-6-метилфенол (0,146 г, 0,9 ммоль). Суміш нагрівають у герметично закритій трубці при температурі 100 °C протягом 24 годин. Отриману суміш розводять H_2O (10 мл), підкислюють 2N HCl (pH >2), насичують хлористим натрієм, а отриману тверду речовину відфільтровують для утворення N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. Очищення можна проводити з допомогою фільтрації через прокладку з силікагелю, використовуючи 1-5% MeOH у CH_2Cl_2, або з допомогою кристалізації, використовуючи відповідну систему розчинників. Альтернативно, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-3-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну з 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолом у MeOH під високим тиском при температурі 110 °C протягом 24 годин або у EtOH при мікрохвильовому нагріванні при температурі 175 °C протягом 30-60 хвилин з наступним вилученням води. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,78 (1H, s), 10,00 (1H, s), 9,58 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,23 (1H, d, J= 4,8 Гц), 7,57 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J= 8,7 Гц, J= 2,1 Гц), 7,27 (2H, m), 6,98 (1H, d, J= 8,7 Гц), 2,22 (3H, s), 1,50 (6H, s); РХ/МС: чистота: 98 %; МС (м/з): 444 (MH^+).
7.4.148	N2-(3-хлор-4-метоксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940361	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксі-5-метиланіліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,72 (1H, s), 9,55 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 4,2 Гц), 7,75 (1H, d, J= 2,4 Гц), 7,46 (1H, d, J= 2,1 Гц), 7,36 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,00 (1H, d, J= 8,7 Гц), 3,76 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,50 (6H, s); РХ/МС: чистота: 98,99 %; МС (м/з): 458 (MH^+).
7.4.149	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін R940363	4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,71 (1Н, s), 9,64 (1Н, s), 9,42 (1Н, s), 8,24 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 8,09 (1Н, s), 8,01 (1Н, s), 7,66 (1Н, d, J= 9 Гц), 7,52 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,37 (2Н, m), 7,00 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 1,50 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 96,09 %; МС (м/з): 420 ($МН^+$).
7.4.150	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін R940364	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,07 (1Н, s), 9,73 (1Н, s), 9,40 (1Н, s), 8,29 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 8,12 (1Н, s), 8,00 (1Н, s), 7,78 (1Н, dd, J= 8,7 Гц, J= 2,4 Гц), 7,60 (1Н, s), 7,36 (2Н, m); РХ/МС: чистота: 94,39 %; МС (м/з): 428 ($МН^+$).
7.4.151	(±) 2-хлор-N4-(2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін	Реактор з магнітною мішалкою, гумовою мембраною та отвором для подачі N_2 заповнюють (±) 6-аміно-2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазином (0,45 г, 1,8 ммоль), МеОН (4мл), H_2O (2 мл) та 2,4-діхлор-5-фторпіримідином (0,36 г, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 60 °С протягом 1 години, розводять H_2O (50 мл), підкислюють 2N HCl (6 мл) та обробляють ультразвуком. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають H_2O та сушать. Потім, сиру речовину перекристалізовують з EtOAc:н-гексанів для утворення (±) 2-хлор-N4-(2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,21 (1Н, s), 10,05 (1Н, s), 8,39 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,41-7,34 (2Н, m), 7,13 (1Н, d, J= 9Гц), 4,20 (2Н, q, J= 7,2 Гц), 1,78 (3Н, s), 1,17 (3Н, t, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 95 %; МС (м/з): 381 ($МН^+$).
7.4.152	(±) N4-(2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, (±) N4-(2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(метоксікарбонілметиленоксі)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну.
7.4.153	5-фтор-N4-[2-метил-2-(N-метиламінокарбоніл)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-	Суміш of N4-(2-етоксікарбоніл-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (0,069 г, 1,3 ммоль), гідрохлориду метиламіну (0,088 г, 1,3 ммоль) та діізопропілетиламіну (230 мкл, 1,3 ммоль) у МеОН (2 мл) перемішують у скляній під високим тиском при температурі 90 °С

	2,4-піримідиндіамін R940365	на протязі 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розводять водою (20 мл), утворену тверду речовину відфільтровують, промивають водою та сушать. Отриманий залишок очищають з допомогою хроматографії на силікагелі (CH_2Cl_2: МеОН; 95:5 за об'ємом) для отримання бажаного 5-фтор-N4-[2-метил-2-(N-метиламінокарбоніл)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,80 (1Н, s), 9,44 (1Н, s), 9,21 (1Н, s), 8,22 (1Н, m), 8,18 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 8,06 (1Н, m), 7,51-7,41 (3Н, m), 7,31 (1Н, m), 7,20 (1Н, t, J= 8,2 Гц), 7,11 (1Н, d, J= 9 Гц), 5,57 (1Н, dd, J= 8,1 Гц, J= 2,7 Гц), 4,46 (2Н, s), 2,74 (3Н, d, J= 4,8 Гц), 2,62 (3Н, d, J= 4,8 Гц), 1,72 (3Н, s); РХ/МС: чистота: 94 %; МС (м/з): 510 ($МН^+$).
7.4.154	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(N1-метиліндазолін-6-іл) -2,4-піримідиндіамін R940366	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(N1-метиліндазолін-6-іл) -2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-N1-метиліндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,74 (1Н, s), 9,48 (1Н, s), 9,42 (1Н, s), 8,24 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 8,16 (1Н, s), 7,94 (1Н, s), 7,63 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,46 (1Н, dd, J= 8,4 Гц, J= 2,4 Гц), 7,36-7,32 (2Н, m), 6,99 (1Н, d, J= 9 Гц), 3,86 (3Н, s), 1,50 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 96,80 %; МС (м/з): 434 ($МН^+$).
7.4.155	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940367	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]-оксазин-3-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,04 (1Н, s), 10,64 (1Н, s), 9,61 (1Н, s), 9,12 (1Н, s), 8,17 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,54 (1Н, dd, J= 9 Гц, J= 2,7 Гц), 7,55 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 7,32-7,26 (3Н, m), 6,87 (1Н, d, J= 9,3 Гц), 1,46 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 92,68 %; МС (м/з): 487 ($МН^+$).
7.4.156	N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін R940368	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл) -2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-метиліндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6):δ 12,09 (1Н, s), 9,71 (1Н, s), 9,49 (1Н, s), 8,31 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 8,18 (1Н, s), 7,95 (1Н, s), 7,72-7,69 (1Н, m), 7,65 (1Н, d, J= 9 Гц), 7,59 (1Н, m), 7,36 (2Н, t, J= 8,7 Гц), 3,85 (3Н, s); РХ/МС: чистота: 94,55 %; МС (м/з): 442 ($МН^+$).
7.4.157	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940371	4Н-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксианіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,20 (1Н, s), 9,39 (1Н, s), 9,34 (1Н, s), 8,22 (1Н, d, J= 3,3 Гц), 7,90 (1Н, s), 7,62-7,54 (2Н, m), 7,47 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,08 (1Н, d, J= 9 Гц), 3,87 (3Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 97,92 %; МС (м/з): 445 ($МН^+$).
7.4.158	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940372	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,15 (1Н, s), 9,34 (1Н, s), 9,30 (1Н, s), 8,23 (1Н, d, J= 3,3 Гц), 7,74 (1Н, dd, J= 8,7 Гц, J= 3,9 Гц), 7,43 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,02 (2Н, s), 6,16 (1Н, s), 3,75 (6Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 441 ($МН^+$).
7.4.159	N2-(3,4-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940373	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-діхлораніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,20 (1Н, s), 9,68 (1Н, s), 9,54 (1Н, s), 8,27 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 8,14 (1Н, d, J= 2,1 Гц), 7,64 (1Н, dd, J= 8,7 Гц, J= 2,1 Гц), 7,53-7,47 (3Н, m), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 449 ($М^+$).
7.4.160	N4-[(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін R940380	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-амініндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,16 (1Н, s), 9,48 (1Н, s), 9,28 (1Н, s), 8,27 (1Н, d, J= 3,3 Гц), 8,17 (1Н, s), 7,98 (1Н, s), 7,84 (1Н, m), 7,65 (1Н, d, J= 9 Гц), 7,47 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,36 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 421 ($МН^+$).
7.4.161	N2-(3-*трет*-бутилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940381	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-*трет*-бутилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-*трет*-бутиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,16 (1Н, s), 9,27 (1Н, s), 9,23 (1Н, s), 8,22 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,74 (1Н, m), 7,70 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,57 (1Н, s), 7,44 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,205 (1Н, t, J= 7,9 Гц), 7,01 (1Н, d, J= 7,8 Гц), 1,53 (6Н, s), 1,33 (9Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 437 ($МН^+$).
7.4.162	N4-[(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін R940382	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-амінофенолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,16 (1Н, s), 9,29 (1Н, s), 9,25 (1Н, s), 9,23 (1Н, s), 8,20 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,74 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,44 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,23 (1Н, t, J= 1,25 Гц), 7,16 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,04 (1Н, t, J= 7,9 Гц), 6,40 (1Н, dd, J= 6,9 Гц, J= 1,2 Гц), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 397 ($МН^+$).
7.4.163	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940384	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-фтор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,20 (1Н, s), 9,42 (1Н, s), 9,35 (1Н, s), 8,21 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,75 (1Н, dd, J= 14,4 Гц, J= 2,4 Гц), 7,56 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,46 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,37 (1Н, d, J= 9,6 Гц), 7,08 (1Н, t, J= 9,3 Гц), 3,85 (3Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 97 %; МС (м/з): 429 ($МН^+$).
7.4.164	N2-(3-хлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940386	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлораніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,10 (1Н, s), 9,50 (1Н, s), 9,43 (1Н, s), 8,16 (1Н, d, J= 3,3 Гц), 7,85 (1Н, t, J= 1,95 Гц), 7,47 (2Н, d, J =8,7 Гц), 7,38 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,18 (1Н, t, J= 8,1 Гц), 6,89 (1Н, ddd, J= 7,8 Гц, J= 2,1 Гц, J= 1,2 Гц), 1,43 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 415 ($МН^+$).
7.4.165	N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940387	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлорфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлораніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,10 (1Н, s), 9,66 (1Н, s), 9,49 (1Н, s), 8,19 (1Н, m), 7,70 (2Н, m), 7,39 (2Н, m), 6,99 (1Н, t, J= 1,95 Гц), 1,42 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 96 %; МС (м/з): 450 ($МН^+$).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.166	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл) -2,4-піримідиндіамін R940389	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-метиліндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,22 (1Н, s), 9,60 (1Н, s), 9,43 (1Н, s), 8,29 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 8,13 (1Н, s), 7,95 (1Н, s), 7,72 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,64 (1Н, d, J= 9 Гц), 7,47 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,34 (1Н, dd, J= 8,7 Гц, J= 1,8 Гц), 3,19 (3Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 435 ($МН^+$).
7.4.167	N2-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940390	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-хлор-4-трифторметоксифеніл]-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-трифторметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,24 (1Н, s), 9,76 (1Н, s), 9,60 (1Н, s), 8,28 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 8,14 (1Н, d, J= 2,4 Гц), 7,70 (1Н, dd, J= 9 Гц, J= 2,7 Гц), 7,54-7,43 (3Н, m), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 94,6 %; МС (м/з): 499 ($МН^+$).
7.4.168	N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940391	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метокси-5-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,20 (1Н, s), 9,24 (1Н, s), 9,40 (1Н, s), 8,23 (1Н, dd, J= 3,3 Гц, J= 0,9 Гц), 7,76 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 7,61 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,47 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,42 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 3,76 (3Н, d, J= 1,2 Гц), 2,27 (3Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 459 ($МН^+$).
7.4.169	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін R940392	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)5-фтор-N2-[3-метоксікарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(метоксікарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,16 (1Н, s), 9,36 (1Н, s), 9,34 (1Н, s), 8,23 (1Н, d, J= 3,3 Гц), 7,69 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,47 (1Н, d, J= 8,7 Гц), 7,42 (1Н, s), 7,37 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,17 (1Н, t, J= 8,1 Гц), 6,53 (1Н, dd, J= 8,4 Гц, J= 2,4 Гц), 4,78 (2Н, s), 3,79 (3Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 94,69 %; МС (м/з): 469 ($МН^+$).
7.4.170	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-

	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940393	4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,19 (1Н, d, J= 1,5 Гц), 9,05 (1Н, s), 8,64 (1Н, s), 8,10 (1Н, d, J= 3,9 Гц), 7,62 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 7,36 (1Н, d, J= 1,8 Гц), 7,31 (1Н, m), 7,27 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 6,87 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 4,31 (4Н, s), 2,22 (3Н, s); РХ/МС: чистота: 96,98%; МС (м/з): 403 ($МН^+$).
7.4.171	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940394	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,16 (1Н, s), 9,27 (1Н, s), 9,15 (1Н, s), 8,67 (1Н, s), 8,19 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,64 (2Н, m), 7,42 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,29 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 2,22 (3Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 97,69%; МС (м/з): 444 ($М^+$).
7.4.172	N2-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940395	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметил-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 11,16 (1Н, s), 9,23 (1Н, s), 9,11 (1Н, s), 8,19 (1Н, d, J= 3,6 Гц), 7,69 (1Н, d, J= 8,1 Гц), 7,44 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 7,33 (2Н, s), 3,68 (3Н, s), 2,23 (6Н, s), 1,53 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 439 ($МН^+$).
7.4.173	N2-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940396	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметил-4-метоксифеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметил-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,06 (1Н, s), 9,85 (1Н, s), 8,25 (1Н, d, J= 4,8 Гц), 7,33 (1Н, d, J= 2,4 Гц), 7,24 (2Н, s), 7,20 (1Н, d, J= 2,7 Гц), 6,91 (1Н, d, J= 8,4 Гц), 4,32 (4Н, s), 3,71 (3Н, s), 2,25 (6Н, s); РХ/МС: чистота: 96,69%; МС (м/з): 397 ($МН^+$).
7.4.174	N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін R940397	Аналогічно приготуванню N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-5-метил-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,88 (2Н, broad s), 8,26 (1Н, d, J= 4,2

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		Гц), 7,64 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,30-7,28 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 6,92 (1H, d, J= 10,2 Гц), 4,32 (4H, s), 3,79 (3H, s), 2,29 (3H, s); РХ/МС: чистота: 94,81%; МС (м/з): 417 ($МН^+$).
7.4.175	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-(N-морфоліно)карбоніл-4-трифторметоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950411)	Розчин N4-(3-карбоксі-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ обробляють PyBroP (бромо-трис-піролідин-фосфоній-гексафторфосфат) та морфоліном. Суміш перемішують на протязі 1 години при температурі 22 °С та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-(N-морфоліно)карбоніл-4-трифторметоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,62 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,77-8,17 (m, 7H), 7,12 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,48 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,02-4,36 (m, 8H), 2,64 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 92,9%; МС (м/з): 565,34 ($МН^+$).
7.4.176	N4-[3-(N-2-аміноетиламіно)карбоніл-3-трифторметоксифеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950406)	Розчин of N4-(3-карбоксі-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ обробляють PyBroP та 1,2-діаміноетаном. Суміш перемішують на протязі 1 години при температурі 22 °С та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення N4-[3-(N-2-аміноетиламіно)карбоніл-3-трифторметоксифеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 538,5 ($МН^+$).
7.4.177	5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбоніл-4-трифторметоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950407)	Розчин N4-(3-карбоксі-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ обробляють PyBroP та N-метиламіном. Суміш перемішують на протязі 1 години при температурі 22 °С та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення 5-фтор-N4-[3-(N-метиламіно)карбоніл-4-трифторметоксифеніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 496,27 ($МН^+$).
7.4.178	5-фтор-N4-(3-[N-(2-(N-метиламіно)етиленаміно)карбонія-4-трифторметоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950408)	Розчин of N4-(3-карбоксі-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ обробляють PyBroP та N1-метиламіно-2-аміноетаном. Суміш перемішують на протязі 1 години при температурі 22 °С та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення 5-фтор-N4-(3-[N-(2-(N-метиламіно)етиленаміно)карбонія-4-трифторметоксифеніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 81,6%; МС (м/з): 552,37 ($МН^+$).
7.4.179	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-(N-піперідинокарбоніл-4-трифторметоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950409)	Розчин N4-(3-карбоксі-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ДМФ обробляють PyBroP та піперідином. Суміш перемішують на протязі 1 години при температурі 22 °С та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-(N-піперідинокарбоніл-4-трифторметоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 90,4%; МС (м/з): 563,36 ($МН^+$).
7.4.180	(R)-N4-(3-[N-(1,2-дігідроксіпропіламіно)карбоніл-4-трифторметоксифенія]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950410)	Розчин N4-(3-карбоксі-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у ДМФ обробляють PyBroP та (R)-1,2-дігідроксіпропіламіном. Суміш перемішують на протязі 1 години при температурі 22 °С та очищають методом флеш-хроматографії на силікагелі для утворення (R)-N4-(3-[N-(1,2-дігідроксіргоуріламіно)карбоніл-4-трифторметоксифеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 82,6%; МС (м/з): 569,34 ($МН^+$).
7.4.181	(±) 4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-6-нітро-1-бензопіран	Розчин of (±) 4-аміно-6-нітро-1-бензопірану у діоксані-воді обробляють ді-трет-бутилкарбонатом та бікарбонатом натрію. Суміш перемішують на протязі 2 годин при температурі 0 °С та розводять гексаном. Суміш відфільтровують, та тверді залишки обережно промивають гексаном та сушать під зниженим тиском для утворення (±) 4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-6-нітро-1-бензопірану у вигляді блідо жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,23 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 8,04 (dd, 1H, J= 2,7, 9,6 Гц), 6,88 (d, 1H, J= 9,6 Гц), 4,89 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 2,03-2,26 (m, 2H).
7.4.182	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинамін	Суміш (±) 4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-6-нітро-1-бензопірану та Pd/C (10%) у МеОН гідрогенізують при температурі 22 °С протягом 3 годин (тиск 2,7 атм). Суміш відфільтровують та концентрують до сухого стану для отримання 6-аміно-4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану у вигляді масла коричневого кольору. Проводять реакцію утвореного масла 6-аміно-4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану з 2,4-діхлор-5-фтор-піримідином у МеОН при температурі 70 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розводять водою, а утворений осад відфільтровують для отримання (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну у вигляді блідо жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,38 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J= 9,6 Гц), 4,15-4,72 (m, 3H), 1,88-2,01 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 92,3%; МС (м/з): 397,02 ($МН^+$).
7.4.183	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950405)	Розчин еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у МеОН нагрівають у герметично закритій трубці при температурі 110 °С протягом 24 годин. Отриману реакційну суміш розводять водою, а тверду речовину видаляють з допомогою фільтрації, отримуючи (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,93 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 7,60 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,07 (t, 1H, J= 8,4 Гц), 6,69 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,56 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,88-2,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 93,7%; МС (м/з): 537,28 (M$^+$).
7.4.184	(±) 4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-6-нітро-1-бензопіран	Розчин 4-аміно-6-нітро-1-бензопірану у ТГФ обробляють гідридом натрію, а потім йодистим метилом. Суміш перемішують протягом 24 годин при температурі 0 °С. Суміш розводять водою та екстрагують діхлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском для отримання (±) 4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-6-нітро-1-бензопірану у вигляді блідо жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,98 (dd, 1H, J= 3,4, 9,3 Гц), 7,90 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 5,65 (bs, 1H), 4,18-4,44 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).
7.4.185	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинамін	Суміш (±) 4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-6-нітро-1-бензопірану та Pd/C (10%) у МеОН гідрогенізують при температурі 22 °С на протязі 3 годин (тиск 2,7 атм). Суміш відфільтровують та концентрують до сухого стану, отримуючи 6-аміно-4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран у вигляді коричневого масла. Проводять реакцію отриманого (±) 6-аміно-4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопірану з 2,4-діхлор-5-фтор-піримідином у МеОН при температурі 70 °С на протязі 2 годин. Суміш розводять водою, а утворений осад відфільтровують для отримання (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну у вигляді блідо жовтої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 88,0%; МС (м/з): 408,14 (M$^+$).
7.4.186	(±) 5-фтор-N4-[4-(N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950412)	Розчин еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у МеОН нагрівають у герметично закритій трубці в присутності каталітичної кількості трифтороцтової кислоти при температурі 110 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш розводять водою, тверду речовину виділяють з допомогою фільтрації для отримання (±) 5-фтор-N4-[(4-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,62 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,71 (bs, 3H), 8,01-8,12 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39(m, 1H), 7,27 (d, 1H, J= 7,2 Гц), 7,11 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 6,86 (d, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (m, 1H), 4,20-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,64 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,55 (s, 3H), 2,05-2,19 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 94,8%; МС (м/з): 451,17 (M$^+$).
7.4.187	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-	Розчин еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну у МеОН нагрівають у герметично закритій
	метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950415)	трубці при температурі 80 °С протягом 7 днів. В результаті водної обробки отримують (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл-N-метил)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,22-10,34 (m, 2H), 8,23 (d, 1H, J= 5,1 Гц), 7,99 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 6,98-7,56 (m 3H), 6,74 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 6,65 (d, 1H, J= 7,8 Гц), 5,41 (bs, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,15-4,36 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 1,90-2,20 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 97,3%; МС (м/з): 551,25 (M$^+$).
7.4.188	(±) 4-(N-ацетил)аміно-6-нітро-1-бензопіран	Розчин 4-гідроксі-6-нітро-1-бензопірану у сухому ацетонітрилі обробляють концентрованою сірчаною кислотою. Суміш перемішують протягом 1 години при температурі 22 °С для отримання (±) 4-(N-ацетил)аміно-6-нітро-1-бензопірану у вигляді блідо коричневого осаду, який відфільтровують та сушать. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,13 (d, 1H, J= 2,8 Гц), 8,04 (dd, 1H, J= 2,8, 8,7 Гц), 6,88 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 5,87 (bs, 1H), 5,17-5,24 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 2,04-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).
7.4.189	(±) 4-аміно-6-нітро-1-бензопіран	Розчин (±) 4-(N-ацетил)аміно-6-нітро-1-бензопірану у концентрованій HCl нагрівають із зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрують до сухого стану під зниженим тиском та переводять у лужну суміш доданням карбонату калію. Додають воду, та водну фазу екстрагують метилен хлоридом, сушать над сульфатом магнію. В результаті видалення летких речовин під зниженим тиском отримують (±) 4-аміно-6-нітро-1-бензопіран у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовують у наступних операціях без додаткового очищення. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,23 (d, 1H, J= 3,0 Гц), 7,96 (dd, 1H, J= 3,0, 9,0 Гц), 6,80 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 4,04-4,41 (m, 3H), 1,78-2,14 (m, 2H).
7.4.190	(S)-4-аміно-6-нітро-1-бензопіран (L)-(+)-виннокам"яної кислоти сіль	Розчин (±)-4-аміно-6-нітро-1-бензопіран у етанолі-воді обробляють L-(+)-виннокам"яною кислотою та нагрівають для утворення чистого розчину. Суміш зберігають на протязі 3 днів при температурі 22 °С, та утворений осад відфільтровують та обережно промивають етанолом для отримання енантіомерно чистої (S)-4-аміно-6-нітробензо-1-піран (L)-(+)-виннокам"яної кислоти солі. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,44 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 8,08 (dd, 1H, J= 2,7, 9,3 Гц), 7,01 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 4,32-4,39 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 1,90-2,26 (m, 2H).
7.4.191	(R)-4-аміно-6-нітро-1-бензопіран (D)-(-)-виннокам"яної кислоти сіль	Розчин (±)-4-аміно-6-нітробензопірану у етанолі-воді обробляють D-(-)-виннокам"яною кислотою та нагрівають для утворення чистого розчину. Суміш зберігають на протязі 3 днів при температурі 22 °С, та утворений осад відфільтровують та обережно промивають етанолом для отримання енантіомерно чистої (R)-4-аміно-6-нітро-1-бензопіран (D)-(-)-виннокам"яної кислоти солі. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,44 (d, 1H, J= 2,7 Гц), 8,08 (dd, 1H, J= 2,7, 9,3 Гц), 7,01 (d, 1H, J= 9,3 Гц), 4,32-4,39 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 1,90-2,26 (m, 2H).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.192	(S)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (R950413)	Розчин (S)-4-аміно-6-нітро-1-бензопіран у діоксані-воді обробляють бензилхлорформатом та бікарбонатом натрію. Суміш перемішують протягом 1 години при температурі 0 °C та розводять гексаном. Суміш відфільтровують, а твердий залишок обережно промивають гексаном та сушать під зниженим вакуумом для отримання (S)-4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-6-нітро-1-бензопірану у вигляді блідо жовтої твердої речовини. Сиру речовину розчиняють у EtOH та обробляють залізним порошком та хлоридом амонію. Суміш перемішують на протязі 2 годин при температурі 85 °C та відфільтровують для утворення чистого розчину, який розводять водою. Водну фазу екстрагують діхлорметаном, органічну фазу сушать над сульфатом магнію. В результаті видалення летких речовин під зниженим тиском отримують (S)-6-аміно-4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран у вигляді коричневого масла. В результаті реакції (S)-6-аміно-4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину у MeOH на протязі 2 годин при температурі 70 °C з наступним розведенням водою та фільтрацією утвореного залишку отримують (S)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін у вигляді блідо жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,87 (s, 1H), 9,23 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,85 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,25-7,45 (m, 7H), 6,77 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 5,08 (s, 2H), 4,78 (bs, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 97,2%; МС (м/з): 429,4 (MH^+).
7.4.193	(R)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін (R950413)	Розчин (R)-4-аміно-6-нітро-1-бензопірану у діоксані-воді обробляють бензилхлорформатомformiate та бікарбонатом натрію. Суміш перемішують протягом 1 години при температурі 0 °C та розводять гексаном. Суміш відфільтровують, а утворену тверду речовину обережно промивають гексаном та сушать під зниженим тиском для отримання (R)-4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-6-нітро-1-бензопірану у вигляді блідо жовтої твердої речовини. Сиру речовину розчиняють у EtOH та обробляють залізним порошком та хлоридом амонію. Суміш перемішують на протязі при 85 °C та відфільтровують для отримання чистого розчину, який розводять водою. Водну фазу екстрагують діхлорметаном та органічну фазу сушать над сульфатом магнію. Видаляють летки речовини під зниженим тиском та отримують (R)-6-аміно-4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран у вигляді коричневого масла. В результаті реакції (R)-6-аміно-4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану та 2,4-діхлор-5-фторпіримідину у MeOH на протязі 2 годин при 70 °C з наступним розведенням водою та фільтрацією утвореного залишку отримують (R)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін у вигляді блідо жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,87 (s, 1H), 9,23 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,85 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 7,25-7,45 (m, 7H), 6,77 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 5,08 (s, 2H), 4,78 (bs, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 96,1%; МС (м/з): 429,4 (MH^+).

7.4.194	(S)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950417)	(S)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін та еквімолярну кількість 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксианіліну розчиняють у MeOH та нагрівають у герметично закритій трубці при 110 °C на протязі 24 годин. В результаті водної обробки отримують (S)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,83 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,94 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,56 (m, 1H), 7,11-7,36 (m, 8H), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,56 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,91-2,08 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93,6%; МС (м/з): 571,26 (M^-).
7.4.195	(R)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950418)	(R)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін та еквімолярну кількість of 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксианілін розчиняють in MeOH та нагрівають у герметично закритій трубці при 110 °C на протязі 24 годин. В результаті водної обробки отримують (R)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,83 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,94 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 7,56 (m, 1H), 7,11-7,36 (m, 8H), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,56 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,91-2,08 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 92,5%; МС (м/з): 571,26 (M^-).
7.4.196	(S)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950420)	(S)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін та Pd/C 10% (50% вміст води) суспендують у MeOH та гідрогенізують в апараті Парра на протязі 14 годин (22 °C, тиск 2,7 атм). Суспензію відфільтровують через целіт та промивають MeOH. Комбіновані фільтрати концентрують під зниженим тиском для отримання (S)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): 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= 7,2 Гц), 7,11 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 6,82 (d, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,09-2,29 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 98,1%; МС (м/з): 437,20 (M^-).
7.4.197	(R)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950421)	(R)-N4-[4-(N-бензилоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін та Pd/C 10% (50% вміст води) суспендують у MeOH та гідрогенізують в апараті Парра на протязі 14 годин (22 °C, тиск 2,7 атм). Суспензію відфільтровують через целіт та промивають MeOH. Комбіновані фільтрати концентрують під зниженим тиском для отримання (R)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): 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= 7,2 Гц), 7,11 (t, 1H, J= 7,2 Гц), 6,82 (d, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (m, 1H), 4,23-4,46 (m, 3H), 4,31 (s, 3H), 2,63 (d, 3H, J= 4,8 Гц), 2,09-2,29 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 98,6%; МС (м/з): 437,20 (М$^+$).
7.4.198	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950422)	Суміш еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазолу у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі з утворенням (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 92,7%; МС (м/з): 490,23 (М$^+$).
7.4.199	(±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950423)	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення (±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 89,0%; МС (м/з): 390,21 (М$^+$).
7.4.200	(±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950424)	Суміш еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та гідрохлориду 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі з утворенням (±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,76 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 2,7, 8,4 Гц), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 3,72-4,23 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,85-2,18 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 97,3%; МС (м/з): 448,12 (М$^+$).
7.4.201	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950425)	Суміш еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,61 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,68 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,03 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); РХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 510,24 (М$^+$).
7.4.202	(±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950426)	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 93,1%; МС (м/з): 410,23 (М$^+$).
7.4.203	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950427)	Суміш еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 93,7%; МС (м/з): 514,21 (М$^+$).
7.4.204	(±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950428)	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення (±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 91,4%; МС (м/з): 414,13 (М$^+$).
7.4.205	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор 2,4-піримідиндіамін (R950429)	Суміш еквімолярної кількості (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,4-дихлораніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор 2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 86,7%; МС (м/з): 518,17 (М$^+$).
7.4.206	(±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950430)	(±) N4-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтоцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення (±) N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 88,3%; МС (м/з): 418,16 (М$^+$).
7.4.207	(±) N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950432)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±) 6-аміно-4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±) N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 97,2%; МС (м/з): 510,3 (М$^+$).
7.4.208	(±) N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-пірнмідиндіамін (R950433)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та (±) 6-аміно-4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±) N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,51 (s, 1Н), 9,12 (s, 1Н), 8,12 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 8,06 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,82 (m, 1Н), 7,49 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 7,43 (m, 1Н), 7,32 (d, 1Н, J= 9,0 Гц), 7,25 (m, 1Н), 6,67 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 4,12-4,65 (m, 3Н), 1,84-1,99 (m, 2Н), 1,40 (s, 9Н); РХ/МС: чистота: 97,2%; МС (м/з): 518,3 (М$^+$).
7.4.209	N2-[4(R,S)-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N4-[2-(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R950434)	Суміш еквімолярної кількості (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та (±) 6-аміно-4-(N-трет-бугоксікарбоніл)аміно-1-бензопірану у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 24 годин при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[4-(R,S)-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N4-[2-(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 89,3%; МС (м/з): 537,42 (МН$^+$).
7.4.210	(±) N2-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пірнмідиндіамін (R950436)	(±) N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють with трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення (±) N2-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 410,17 (М$^+$).
7.4.211	(±) N2-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950437)	(±) N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення (±) N2-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор 2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,51 (s, 1Н), 8,99 (s, 1Н), 8,09 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 8,07 (d, 1Н, J= 3,6 Гц), 7,45-7,81 (m, 2Н), 7,30 (dd, 1Н, J= 2,4, 9,0 Гц), 6,62 (d, 1Н, J= 8,7 Гц), 3,78-4,20 (m, 3Н), 1,73-2,05 (m, 2Н); РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 420,29 (М$^+$, 100).
7.4.213	N2-[4(R,S)-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N4-(2(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R950438)	N2-[4 (R,S)-(N-трет-бутоксікарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]5-фтор-N4-(2 (S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтоцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення N2-[4(R,S)-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N4-(2(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 435,37 (М$^+$).
7.4.214	N2-[(1R,2R)-2-Аміноциклогекс-1-іл)-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950439)	Суміш 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5 еквівалентів (R,R)-1,2-діаміноциклогексану у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі з утворенням N2-[(1R,2R)-2-аміноциклohex-1-іл)-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 94,6%; МС (м/з): 360,20 (М$^+$).
7.4.215	N2-[(1R,2R)-2-аміноциклогекс-1-іл)-N4-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950440)	Суміш N4-(3,4-діхлорфеніл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 5 еквівалентів (R,R)-1,2-діаміноциклогексану у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[(1R,2R)-2-аміноциклогекс-1-іл)-N4-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,49 (s, 1Н), 9,26 (s, 1Н), 8,02, 7,44-7,54 (m, 3Н), 6,81 (d, 1Н, J= 9,0 Гц), 3,31 (m, 1Н), 2,78 (m, 1Н), 1,15-1,98 (m, 8Н); РХ/МС: чистота: 98,3%; МС (м/з): 368,07 (М$^+$, 100).
7.4.216	N2-((1R,2R)-2-аміноциклогекс-1-іл)-5-фтор-N4-[(2S)-2-метнл-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950441)	Суміш (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 5 еквівалентів (R,R)-1,2-діаміноциклогексану у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-((1R,2R)-2-аміноциклогекс-1-іл)-5-фтор-N4-[(2S)-2-метнл-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 91,8%; МС (м/з): 385,15

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		(M+).
7.4.217	(R,R)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-(2-аміноциклогексан-1-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950442)	Суміш N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 5 еквівалентів (R,R)-1,2-діаміноциклогексану у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (R,R)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-(2-аміноциклогексан-1-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 411,14 (M+).
7.4.218	N2-((1R,2R)-2-аміноциклогекс-1-іл)-5-фтор-N4-[(2R,S)-2-(2-гідроксі)етил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R950443)	Суміш of (±)-2-хлор-N4-[2-(2-гідроксі)етил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинаміну та 5 еквівалентів (R,R)-1,2-діаміноциклогексану у MeOH was перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для увореення N2-((1R,2R)-2-аміноциклогекс-1-іл)-5-фтор-N4-[(2R,S)-2-(2-гідроксі)етил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 86,1%; МС (м/з): 415,17 (M+).
7.4.219	N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950444)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-[(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбоніл]аніліну у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(3,5-діметоксифеніл)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор- 2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 89,1%; МС (м/з): 481,19 (M+).
7.4.220	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор 2,4-піримідиндіамін (R950445)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-[(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбоніл]аніліну у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,2%; МС (м/з): 489,12 (M+).
7.4.221	(S)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950446)	Суміш еквімолярної кількості (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 4-[(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбоніл]аніліну у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (S)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 506,15 (M+).
7.4.222	N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-[4-(N,N-діетиламіноетиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R950447)	Суміш еквімолярної кількості N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-аміно-4-(N,N-діетиламіноетиленамінокарбоніл)бензолу у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-[4-(N,N-діетиламіноетиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,32 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,67-8,24 (m, 7H), 3,59 (m, 2H), 3,17 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,22 (t, 6H, J= 7,2 Гц); РХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 532,21 (M+).
7.4.223	(±)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-[(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R950448)	Суміш еквімолярної кількості (±)-2-хлор-5-фтор-N4-[(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинаміну та 4-[(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбоніл]аніліну у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±)-N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-[(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,7%; МС (м/з): 536,17 (M+).
7.4.224	N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950449)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинаміну та 4-[(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбоніл]аніліну у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[4-(2-N,N-діетиламіноетиленаміно)карбонілфеніл]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 86,8%; МС (м/з): 528,18 (M+).
7.4.225	N2-(4-амінокарбонілфеніл)-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950450)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-амінокарбоніланіліну у MeOH перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °C. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-(4-амінокарбонілфеніл)-N4-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,34 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,75 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 7,62 (d, 2H, J= 8,7 Гц), 7,25-7,35 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); РХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 382,16 (M+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.226	N2-(4-амінокарбонілфеніл)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950451)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-амінокарбоніланіліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-(4-амінокарбонілфеніл)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 390,09 (М+).
7.4.227	(S)-N2-(4-амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950452)	Суміш еквімолярної кількості (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 4-амінокарбоніланіліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (S)-N2-(4-амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,3%; МС (м/з): 407,18 (М+).
7.4.228	N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-(4-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (R950453)	Суміш еквімолярної кількості N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-аміно-4-амінокарбонілбензолу у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-(4-амінокарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 433,17 (М+).
7.4.229	(±)-N2-(4-амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-[(2-гідроксіетилен)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R950454)	Суміш еквімолярної кількості (±)-2-хлор-N4-[(2-гідроксіетилен)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинаміну та 4-амінокарбоніланіліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (±)-N2-(4-амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-[(2-гідроксіетилен)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 90,4%; МС (м/з): 437,14 (М+).
7.4.230	N2-(4-амінокарбонілфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950455)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4}оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-амінокарбоніланіліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-(4-амінокарбонілфеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 90,8%; МС (м/з): 429,14 (М+).
7.4.231	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950456)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(трет-бутоксікарбоніламінометилен)аніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 84,3%; МС (м/з): 468,26 (М+).
7.4.232	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950458)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(трет-бутоксікарбоніламінометилен)аніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 91,3%; МС (м/з): 476,13 (М+).
7.4.233	(S)-N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950460)	Суміш еквімолярної кількості (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 4-(трет-бутоксікарбоніламінометилен)аніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (S)-N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,5%; МС (м/з): 493,22 (М+).
7.4.234	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950462)	Суміш еквімолярної кількості N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-аміно-N-трет-бутоксікарбонілбензиламіну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 519,21 (М+, 100).
7.4.235	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламінометилен)феніл]-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950464)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 4-(трет-бутоксікарбоніламінометилен)аніліну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламінометилен)феніл]-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 515,18 (М+).
7.4.236	N2-(4-амінометиленфеніл)-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950457)	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у дихлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонату натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 368,20 (М+).
7.4.237	N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950459)	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метилензеніл]-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 94,0%; МС (м/з): 376,06 (М+).
7.4.238	(S)-N2-(4-амінометилензеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950461)	(S)-N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламіно)метилензеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення (S)-N2-(4-амінометилензеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 393,15 (М+).
7.4.239	N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950463)	N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламінометилен)феніл]-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 92,3%; МС (м/з): 419,49 (М+).
7.4.240	N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(2,2-діфтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950465)	N2-[4-(N-трет-бутоксікарбоніламінометилен)феніл]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін суспендують у діхлорметані та обробляють трифтороцтовою кислотою. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °С та концентрують до сухого стану під зниженим тиском. Залишок нейтралізують бікарбонатом натрію та кристалізують з МеОН-води для утворення N2-(4-амінометилензеніл)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 415,3 (М+).
7.4.241	N4-(3,5-діметоксіфеніл)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950469)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,5-діметоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-N,N-діетиламінопропіламіну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(3,5-діметоксіфеніл)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну.

		РХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 378,33 ($МН^+$).
7.4.242	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950470)	Суміш еквімолярної кількості 2-хлор-N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-N,N-діетиламінопропіламіну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 386,18 ($МН^+$).
7.4.243	(S)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950471)	Суміш еквімолярної кількості (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідинаміну та 3-N,N-діетиламінопропіламіну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення (S)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 86,3%; МС (м/з): 403,34 ($МН^+$).
7.4.244	N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R950472)	Суміш еквімолярної кількості N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-N,N-діетиламінопропіламіну у МеОН перемішують у герметично закритій трубці на протязі 3 днів при 100 °С. В результаті водної обробки отримують коричневу тверду речовину, яку очищають методом колонної хроматографії на силікагелі для утворення N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-N2-(3-N,N-діетиламінопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: чистота: 95,9%; МС (м/з): 429,51 ($МН^+$).
7.4.245	(±)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-[4-(N-п-толуолсульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950493)	Розчин (±)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну у ТГФ:ДМФ обробляють п-толуолсульфохлоридом та триетиламіном. Суміш перемішують на протязі 1 години при 0 °С та розводять гексаном. Реакційну суміш відфільтровують, а тверді залишки сушать та піддають колонній хроматографії для утворення (±)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[4-(N-п-толуолсульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,24 (s, 1Н), 9,00 (s, 1Н), 8,01 (d, 1Н, J= 2,4 Гц), 8,16 (d, 1Н, J= 7,8 Гц), 7,63-8,05 (m, 4Н), 7,21-7,37 (m, 5Н), 7,08 (t, 1Н, J= 7,8 Гц), 6,69 (d, 1Н, J= 8,4 Гц), 6,46 (d, 1Н, J= 6,9 Гц), 4,40 (m, 1Н0, 4,29 (s, 1Н), 4,10 (m, 2Н), 3,33 (s, 3Н), 2,64 (s, 3Н), 1,88-2,08 (m, 2Н); РХ/МС: чистота: 94,0%; МС (м/з): 591,16 (М+).
7.4.246	(±)-2-хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метансульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-4-піримідиниамін	Розчин (±)-4-аміно-6-нітро-1-бензопірану у ДМФ обробляють триетиламіном та метансульфохлоридом. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 0 °С та розводять діхлорметаном. В результаті водної обробки отримують бажаний (±)-4-(N-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		метансульфоніл)аміно-6-нітро-1-бензопіран у вигляді жовтої твердої речовини. Цю тверду речовину та Pd/C (10%) суспендують у MeOH та утворену суміш гідрогенізують при 22 °C на протязі 3 годин (тиск 2,7 атм). Суміш відфільтровують та концентрують до сухого стану для утворення (±)-4-(N-метансульфоніл)аміно-6-аміно-1-бензопірану у вигляді коричневої олії, з якою проводять реакцію з 2,4-діхлор-5-фторпіримідином у MeOH на протязі 2 годин при 70 °C. Суміш розводять водою та утворений осад відфільтровують для утворення (±)-2-хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метансульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-4-піримідинаміну у вигляді блідо жовтої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 91,3%; МС (м/з): 373,02 (MH^+).
7.4.247	(±)-5-фтор N4-[4-(N-метансульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950494)	Розчин еквімолярної кількості (±)-2-хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метансульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну розчиняють у MeOH та нагрівають у герметично закритій трубці при 110 °C на протязі 24 годин. В результаті водної обробки отримують (±)-5-фтор N4-[4-(N-метансульфоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,33 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 2,4 Гц), 7,94 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,66 (d, 1H, J= 8,4 Гц), 7,22-7,62 (m, 3H), 7,09 (t, 1H, J= 8,1 Гц), 6,72 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 6,45 (m 1H), 4,56 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,75-2,16 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 95,6%; МС (м/з): 515,05 (M^+).
7.4.248	(±)-N4-[4-N-(N,N-діметиламінометиленкарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950416)	Розчин (±)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та N,N-діаміногліцину у ДМФ обробляють PyBroP, а потім дізопропілетиламіном. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °C та розводять гексаном. Суміш відфільтровують, а твердий залишок сушать та піддають колонній хроматографії для утворення (±)-N4-[4-N-(N,N-діметиламінометиленкарбоніл)аміно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: чистота: 95,6%; МС (м/з): 522,26 (M^+).
7.4.249	(±)-N4-[4-N-(N,N-діметиламінометиленкарбоніл)-N-метиламіно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін (R950419)	Розчин (±)-N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну та N,N-діаміногліцину у ДМФ обробляють PyBroP, а потім дізопропілетиламіном. Суміш перемішують на протязі 30 хвилин при 22 °C та розводять гексаном. Суміш відфільтровують, та твердий залишок сушать та піддають колонній хроматографії для утворення (±)-N4-[4-N-(N,N-діметиламінометиленкарбоніл)-N-метиламіно-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 2 ротамери): δ 9,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,01-8,04 (14H), 6,74 (d, 2H, J= 9,0 Гц), 6,45 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,08-4,31 (m, 8H), 3,15-3,39 (m, 4H), 3,32 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,27 (m, 3H), 2,64 (s, 6H), 1,90-2,12 (m, 4H); РХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 536,30 (M^+).
7.4.250	N4-циклопропіл-5-фтор-N2-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945356)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (100 мг, 0,6 ммоль) та циклопропіламіну (50 мг). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклопропіл-5-фтор-N2-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-морфоліноаніліну (150 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,63 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,10 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,86 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 5,16 (s, 1H), 6,89 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,55 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,74 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 169,88; РХ/МС: тривалість утримання: 7,13 хв.; чистота: 91,61%; МС (м/з): 330,26 (MH^+).
7.4.251	N2-циклопропіл-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945357)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції при кімнатній температурі 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (300 мг, 1,8 ммоль) та 4-морфоліноаніліну (200 мг). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-циклопропіл-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклопропіламіну (200 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,52 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,12 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,85 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 5,16 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,89 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,60 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,84 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 170,72; РХ/МС: тривалість утримання: 6,77 хв.; чистота: 88,87%; МС (м/з): 330,22 (MH^+).
7.4.252	N2-циклобутил-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945358)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-циклобутил-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклобутиламіну (200 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,68-1,90 (m, 4H), 2,34-2,43 (m, 2H), 3,14 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,87 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,32 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,53 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,78 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 171,07; РХ/МС: тривалість утримання: 8,05 хв.; чистота: 79,69%; МС (м/з): 344,22 (MH^+).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.253	N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксі феніл]-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945360)	3-(Метоксікарбонілметиленоксі)нітробензол (2 г), циклопропіламін (1 г) та триетиламін (1 мл) розчиняють у метанолі (10 мл) та нагрівають у герметично закритій трубці при 100 °С протягом ночі. Потім реакційний розчин розводять водним розчином 1N HCl (80 мл). Білий осад збирають фільтрацією та промивають водою, сушать для утворення 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)нітробензолу. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,60 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,80 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,61 (br, 1H, NH), 7,23 (ddd, J= 0,6 та 2,7 та 8,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,77 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,90 (ddd, J= 0,9 та 2,1 та 8,1 Гц, 1H). 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)нітробензол відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі при тиску 2,7 атм на протязі 2 годин. Каталіст відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,38 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 2,56 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 6,08 (m, 2H), 6,15 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 6,83 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,09 (br, 1H, NH). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)аніліну (200 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,55 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,77 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 3,14 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,87 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,40 (s, 2H), 6,52 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,61 (br, 1H, NH), 6,79 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,02 (dt, J= 0,9 та 8,1 Гц, 1H), 7,11 (br, 1H, NH), 7,18 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,92 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ -166,86; РХ/МС: тривалість утримання: 8.57 хв.; чистота: 88,55%; МС (м/з): 479,31 (MH^+).
7.4.254	5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945361)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції у метанолі 3-[(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметиленоксі]аніліну (200 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3,15 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,55 (ddd, J= 0,9 та 2,7 та 8,1 Гц, 1H), 6,76 (br, 1H, NH), 6,94 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,06 (ddd, J= 0,9 та 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,17 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,20 (br, 1H, NH), 7,33 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,90 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 167,19; РХ/МС: тривалість утримання: 9,32 хв.; чистота: 97,10%; МС (м/з): 454,27 (MH^+).
7.4.255	N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксі феніл]-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945362)	Аналогічно приготуванню 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)нітробензолу, 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленоксі)нітробензол отримують в результаті реакції 3-(метоксікарбонілметиленоксі)нітробензолу (2 г) та циклобутиламіну (1 г). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,69-1,80 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 4,50 (m, J= 8,7 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,62 (br, 1H, NH), 7,26 (ddd, J= 0,9 та 3,6 та 9,0 Гц, 1H), 7,50 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,80 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J= 0,9 та 2,1 та 8,4 Гц, 1H). 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленоксі)нітробензол відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі при тиску 2,7 атм на протязі 2 годин. Каталіст відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленоксі)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,60-1,70 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,36 (m, J= 8,4 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,23 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,28 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 6,85 (br, 1H, NH), 6,99 (t, J= 8,1 Гц, 1H). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (200 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолінофеніл)-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,65-1,76 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 3,12 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,86 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,46 (q, J= 8,1 Гц, 1H), 6,54 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 6,85 (dd, J= 3,0 та 5,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,04 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 7,8 Гц, 1H), 7,16 (br, 1H, NH), 7,17 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,40 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 167,01; РХ/МС: тривалість утримання: 9,54 хв.; чистота: 88,80%; МС (м/з): 493,34 (MH^+).
7.4.256	N4-циклопропіл-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксі феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945363)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклопропіл-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,55 (m, 2H), 0,72-0,79 (m, 4H), 0,89-0,96 (m, 2H), 2,72 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 3,03 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,82 (ddd, J= 0,9 та 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,17 (ddd, J= 1,8 та 7,8 Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,80 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 8,20 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): δ - 164,97; РХ/МС:

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		тривалість утримання: 7,47 хв.; чистота: 97,25%; МС (м/з): 358,23 (MH^+).
7.4.257	N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксі феніл]-N4-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945364)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклопропіл-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР (CD_3OD): δ 0,72 (m, 2H), 0,87-0,94 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 2H), 2,99 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 4,39 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,77 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 7,8 Гц, 1H), 7,18 (ddd, J= 0,9 та 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,29 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 8,19 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): δ - 166,31; РХ/МС: тривалість утримання: 8,72 хв.; чистота: 97,16%; МС (м/з): 372,24 (MH^+).
7.4.258	N4-циклопропіл-5-фтор-N2-[3-(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметилен оксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945365)	3-(метоксікарбонілметиленоксі)нітробензол (2 г), 4-морфоліноанілін (1 г) та триетиламін (1 мл) розчиняють у метанолі (10 мл) та нагрівають при 100 °С на протязі 3 днів. Реакційний розчин розводять водним розчином 1N HCl (80 мл) та етилацетатом (60 мл). Білий осад збирають фільтрацією та промивають водою, сушать для утворення 3-[(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметиленоксі]нітробензолу. ^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 3,24 (s, 4H), 3,85 (s, 4H), 4,85 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (dd, J= 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,80-7,86 (m, 2H), 10,22 (br, 1H, NH). 3-[(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметиленоксі]нітробензол відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі при тиску 2,7 атм на протязі 2 годин. Каталіст відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 3-[(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметиленоксі]аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3,12 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,86 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,54 (s, 2H), 6,31-6,38 (m, 3H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,09 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 8,19 (br, 1H, NH). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклопропіл-5-фтор-N2-[3-(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-[(4-морфолінофеніл)амінокарбонілметиленоксі]аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,88-0,96 (m, 2H), 2,87 (m, J= 3,3 Гц, 1H), 3,12 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,86 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,60 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,11 (dd, J= 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,23 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,75 (t, J= 2,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,16 (br, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 168,10;

		РХ/МС: тривалість утримання: 9,03 хв.; чистота: 99,97%; МС (м/з): 479 (MH^+).
7.4.259	N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифенія]-2,4-піримідиндіамін (R945366)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(метиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 2,17 (s, 3H), 2,62 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,56 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,29 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J= 3,3 Гц, 1H), 7,54 (t, J= 3,3 Гц, 1H), 7,94 (br, 1H), 8,12 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 8,98 (br, 1H), 9,55 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$): δ - 167,17; РХ/МС: тривалість утримання: 8,56 хв.; чистота: 95,27%; МС (м/з): 432,15 (MH^+).
7.4.260	5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945367)	Аналогічно приготуванню 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленоксі)нітробензолу, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 5-фтор-N2-(3-метоксікарбонілметиленоксифеніл)-N4-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіаміну (30 мг) та метиламіну (30 мг). ^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 2,63 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 3,04 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,32 (s, 2H), 6,46 (dd, J= 7,8 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,08 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (dd, J= 3,3 та 8,7 Гц, 2H), 7,94 (br, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 9,12 (br, 1H), 9,15 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$): δ - 167,17; РХ/МС: тривалість утримання: 7,88 хв.; чистота: 99,47%; МС (м/з): 453,21 (MH^+).
7.4.261	5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945368)	1-(4-нітрофеніл)піперазин (1 г), метилхлорформіату (1 мл) та триетиламіну (1 мл) отримують в результаті реакції при кімнатній температурі у дихлорметані (10 мл) протягом ночі. Після екстрагування етилацетатом та водою, органічний шар випаровують та перекристалізовують з дихлорметану та гексанів для утворення 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)нітробензолу у вигляді жовтої твердої речовини. Потім її відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі при тиску 4 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,94 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,59 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,62 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 6,78 (d, J= 9,0 Гц, 2H). Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (300 мг, 1,8 ммоль) та 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)аніліну (300 мг).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін, 5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(метиламінокарбонілметиленокси)аніліну (150 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,63 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 3,04 (t, J= 5,1Гц, 4H), 3,50 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,61 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,46 (dd, J= 2,1 та 7,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,08 (t, J= 5,1 Гц, 1H), 7,24 (dd, J= 0,9 та 8,4 Гц, 1H), 7,38 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,95 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H, NH), 9,17 (s, 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 164,93; РХ/МС: тривалість утримання: 8,50 хв.; чистота: 94,49%; МС (м/з): 510,28 (MH^+).
7.4.262	N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945369)	Аналогічно приготуванню 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)нітробензолу, N-ацетил-N-метил-4-нітроанілін отримують в результаті реакції N-метил-4-нітроаніліну (1 г) та ацетил хлориду (1 мл). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,03 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 7,39 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 8,28 (d, J= 9,0 Гц, 2H). N-ацетил-N-метил-4-нітроанілін відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі під тиском 4 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 4-(N-ацетил-N-метиламіно)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,80 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 6,63 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 6,88 (d, J= 8.7 Гц, 2H). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(N-ацетил-N-метиламіно)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,67 (m, 2H), 0,83-0,97 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,85 (m, J= 3,3 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 5,31 (br, 1H), 7,10 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,36 (br, 1H), 7,73 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,78 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 168,13; РХ/МС: тривалість утримання: 6,65 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 316,22 (MH^+).
7.4.263	N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N4-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945370)	Аналогічно приготуванню 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)нітробензол, 4-(4-ацетилпіперазино)нітробензол отримують в результаті реакції 1-(4-нітрофеніл)піперазину (1 г) та ацетилхлориду (1 мл). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,16 (s, 3H), 3,46 (br, 4H), 3,68 (br, 2H), 3,80 (br, 2H), 6,84 (d, J= 9,6 Гц, 2H), 8,15 (d, J= 9,6 Гц, 2H). 4-(4-ацетилпіперазино)нітробензол відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі під тиском 4 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують.
		Фільтрат випаровують для утворення 4-(4-ацетилпіперазино)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,10 (s, 3H), 2,97 (p, J= 4,8 Гц, 4H), 3,58 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,72 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 6,64 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 6,78 (d, J= 8,4 Гц, 2H). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N4-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-ацетилпіперазино)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,66 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,84 (m, J= 3,3 Гц, 1H), 3,10 (p, J= 5,1 Гц, 4H), 3,62 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,77 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 5,33 (br, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,43 (br, 1H), 7,57 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 168,95; РХ/МС: тривалість утримання: 6.79 хв.; чистота: 93,14%; МС (м/з): 371,50 (MH^+).
7.4.264	N4-циклопропіл-5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945371)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклопропіл-5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 2,84 (m, J= 3,3 Гц, 1H), 3,07 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,63 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,73 (s, 3H), 5,29 (br, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,38 (br, 1H), 7,56 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 169,13; РХ/МС: тривалість утримання: 7,86 хв.; чистота: 91,63%; МС (м/з): 387,20 (MH^+).
7.4.265	N4-циклопропіл-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945372)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклопропіл-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(метиламінокарбонілметиленокси)аніліну (200 мг) та 2-хлор-N4-циклопропіл-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,66 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,90 (d, J= 5,1 Гц, 3H), 4,50 (s, 2H), 5,32 (br, 1H), 6,52 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 7,8 Гц, 1H), 6,60 (br, 1H), 7,13 (ddd, J= 1,2 та 8,1 Гц, 1H), 7,20 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,61 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 168,24; РХ/МС: тривалість утримання: 6,78 хв.; чистота: 89,65%; МС (м/з): 332,19 (MH^+).
7.4.266	N2-циклопропіл-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945373)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін, N2-циклопропіл-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклопропіламіну (150 мг) та 2-хлор-5-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,60 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,72 (m, J= 3,3 Гц, 1H), 3,13 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,64 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,92 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,0 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 168,70; РХ/МС: тривалість утримання: 7,59 хв.; чистота: 92,07%; МС (м/з): 387,27 (MH^+).
7.4.267	N2-циклобутил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945374)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-циклобутил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклобутиламіну (150 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,68-1,78 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 2H), 3,12 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,64 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,31 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,42 (br, 1H), 6,69 (br, 1H), 6,93 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,53 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 170,64; РХ/МС: тривалість утримання: 8,34 хв.; чистота: 82,53%; МС (м/з): 401,28 (MH^+).
7.4.268	N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N2-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945375)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (300 мг, 1,8 ммоль) та 4-(N-ацетил-N-метиламіно)аніліну (300 мг). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N2-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклопропіламіну (150 мг) та N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,66 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,84 (d, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 5,91 хв.; чистота: 79,74%; МС (м/з): 316,23 (MH^+).
7.4.269	N2,N4-біс(циклопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945376)	Під час приготування N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N2-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, спостерігають утворення N2,N4-біс(циклопропіл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну як побічного продукту. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,49-0,59 (m, 4H), 0,73-0,84 (m, 4H), 2,67-2,79 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 5,14 (br, 1H), 7,73 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 171,76; РХ/МС: тривалість утримання: 2,63 хв.; чистота: 96,91%; МС (м/з): 209,16 (MH^+).
7.4.270	N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-5-фтор-N2-[3-N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R945377)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксіаніліну (150 мг) та N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,89 (s, 3H), 2,89 (d, J= 5,1 Гц, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,59 (dd, J= 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,12-7,24 (m, 4H), 7,30 (br, 1H), 7,35 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 8,01 (d, J= 3,0 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 165,91; РХ/МС: тривалість утримання: 7,94 хв.; чистота: 89,78%; МС (м/з): 439,50 (MH^+).
7.4.271	N2,N4-біс(3-метиламінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945378)	Під час синтезу N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін, спостерігають утворення N2,N4-біс(3-метиламінокарбонілметиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну як побічного продукту. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,87 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,90 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,53 (ddd, J= 0,9 та 2,4 та 7,8 Гц, 2H), 6,69 (ddd, J= 0,9 та 2,7 та 8,1 Гц, 2H), 6,82 (dd, J= 1,2 та 7,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,65 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,04 (br, 1H), 8,12 (t, J= 2,1 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 167,11; РХ/МС: тривалість утримання: 7,93 хв.; чистота: 96,85%; МС (м/з): 455,50 (MH^+).
7.4.272	N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945379)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклобутиламіну (150 мг) та N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,70-1,97 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 2,36-2,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 4,33 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,13 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 6,87 (br, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,73 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,86 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 170,61; РХ/МС: тривалість утримання: 7,03 хв.; чистота: 93,04%; МС (м/з): 330,16 (MH^+).
7.4.273	N2,N4-біс(циклобутил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945380)	Під час приготування N4-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, спостерігають утворення N2,N4-біс(циклобутил)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну як побічного продукту. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,64-1,96 (m, 8H), 2,32-2,46 (m, 4H), 4,31 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 4,50 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 4,99 (br, 2H), 7,63 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 172,68; РХ/МС: тривалість утримання: 8,35 хв.;

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		чистота: 96,68%; МС (м/з): 237,20 ($МН^+$).
7.4.274	N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N2-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945381)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (300 мг, 1,8 ммоль) та 4-(4-ацетилпіперазино)аніліну (300 мг). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N2-циклопропіл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклопропіламіну (150 мг) та N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,73 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,76 (m, J= 3,3 Гц, 1H), 3,23 (p, J= 5,4 Гц, 4H), 3,68 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,82 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 6,98 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,45 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 9,70 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 166,00; РХ/МС: тривалість утримання: 6,50 хв.; чистота: 93,56%; МС (м/з): 371,24 ($МН^+$).
7.4.275	N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945382)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції циклобутиламіну (150 мг) та N4-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,69-1,88 (m, 2H), 2,07-2,37 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 3,25 (p, J= 5,4 Гц, 4H), 3,68 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,83 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,27 (m, J= 7,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,55 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,62 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 9,69 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 166,57; РХ/МС: тривалість утримання: 7,23 хв.; чистота: 89,04%; МС (м/з): 385,25 ($МН^+$).
7.4.276	N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945383)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції при кімнатній температурі 2,4-діхлор-5-фторпіримідину (400 мг, 2,4 ммоль) та циклобутиламіну (200 мг). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(N-ацетилN-метиламіно)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил- 5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,75-2,02 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 2,41-2,51 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 4,53 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,17 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 7,06 (br, 1H), 7,10 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,63 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,78 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$); δ - 168,52; РХ/МС: тривалість утримання: 7,41 хв.;

		чистота: 97,56%; МС (м/з): 330,19 ($МН^+$).
7.4.277	*Цис/транс*-N4-[4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945384)	Гідрохлорид *цис/транс*-4-аміноциклогексанолу (10 г), ді-трет-бутил дікарбонат (20 г) та бікарбонат натрію (20 г) розчиняють у ТГФ (50 мл) та воді (50 мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин екстрагують етилацетатом (100 мл) та органічний шар випаровують для утворення 4-трет-бутоксікарбоніламіно-циклогексанолу. *Цис/транс*-4-трет-бутоксікарбоніламіноциклогексанолу (10 г) розчиняють у діхлорметані (100 мл). До розчину додають п-толуолсульфоніл хлорид (10 г), DMAP (5 г) та триетиламін (10 мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивають водним розчином 1N HCl (3 х 100 мл), сушать та випаровують для утворення *цис/транс*-О-п-толуолсульфоніл-4-трет-бутоксікарбоніламіноциклогексанолу. *Цис/транс*-О-п-толуолсульфоніл-4-трет-бутоксікарбоніламіноциклогексанол (10 г), 2-хлор-4-нітрофенол (10 г) та карбонат калію (10 г) нагрівають при 60 °С у ДМФ (50 мл) на протязі 4 годин. Розчин розводять етилацетатом (100 мл) та промивають водою (3 х 100 мл). Органічний шар сушать, випаровують для утворення 4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлорнітробензолу. Його відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі під тиском 4 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують . Фільтрат випаровують для утворення 4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлоранеліну. Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, N4-[4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлорфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлоранеліну. Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-[4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(метиламінокарбонілметиленокси)аніліну та N4-[4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілокси]-3-хлорфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 12,83 хв.; чистота: 96,20%; МС (м/з): 615,32 ($М^+$).
7.4.278	N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945385)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-ацетилпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,72-1,99 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,39-2,49 (m, 2H), 3,09 (p, J= 5,1 Гц, 4H), 3,61 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,77 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,51 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,10 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 6,85 (br, 1H), 6,90 (d,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		J= 9,0 Гц, 2H), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 170,01; РХ/МС: тривалість утримання: 7,26 хв.; чистота: 90,49%; МС (м/з): 385,25 (MH^+).
7.4.279	N4-циклобутил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945386)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклобутил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,72-1,85 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 3,06 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,62 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,72 (s, 3H), 4,51 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,09 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,91 (br, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J= 3,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 170,12; РХ/МС: тривалість утримання: 8,48 хв.; чистота: 94,18%; МС (м/з): 401,21 (MH^+).
7.4.280	N4-циклобутил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945387)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклобутил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(метиламінокарбонілметиленокси)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (100 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,71 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,64 (d, J= 4,2 Гц, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 6,70 (dd, J= 8,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,26 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,03 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 9,04 (br, 1H), 10,18 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,00; РХ/МС: тривалість утримання: 7,50 хв.; чистота: 95,47%; МС (м/з): 346,20 (MH^+).
7.4.281	N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленокси феніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945389)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленокси)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,53-1,65 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 4,25 (q, J= 8,1 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,46 (dd, J= 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,10 (t, J= 8,1 Гц,1H), 7,23 (dd, J= 0,9 та 8,4 Гц, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,60 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,26; РХ/МС: тривалість утримання: 9,98 хв.; чистота: 92,21%; МС (м/з): 480,25 (MH^+).
7.4.282	N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленокси феніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945390)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленокси)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,47 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 2,66 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,44 (dd, J= 2,4 та 7,5 Гц, 1H), 7,09 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,22 (dd, J= 0,9 та 8,1 Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,27; РХ/МС: тривалість утримання: 8,89 хв.; чистота: 83,29%; МС (м/з): 466,24 (MH^+).
7.4.283	N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945391)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-ацетилпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,02 (s, 3H), 2,96 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,02 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,55 (br, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,84 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,57 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 164,84; РХ/МС: тривалість утримання: 7,29 хв.; чистота: 88,46%; МС (м/з): 479,27 (MH^+).
7.4.284	5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945392)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]-оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,98 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,48 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,60 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,83 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,56 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,13 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 164,84; РХ/МС: тривалість утримання: 8,61 хв.; чистота: 83,00%; МС (м/з): 495,25 (MH^+).
7.4.285	N4-циклобутил-N2-(3-циклопропіламінокарбонілметиленокси феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945393)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклобутил-N2-[3-(N-циклопропіламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(N-циклопропіламінокарбонілметиленокси)аніліну (100 мг) та 2-хлор-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,58 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,78 (m, J= 3,6 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,56 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,30 (br, 1H), 6,53 (ddd, J= 0,9 та 2,7 та 8,1 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 7,01 (dd, J= 1,2 та 8,1 Гц, 1H), 7,21 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,39 (br, 1H), 7,55 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 168,10; РХ/МС: тривалість утримання: 8,29 хв.; чистота: 86,71%; МС (м/з): 372,24 (MH^+).
7.4.286	N4-циклобутил-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945394)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклобутил-N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,4-дихлораніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,65-1,77 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 2H), 4,42 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 8,99 (br, 1H), 10,49 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,52; РХ/МС: тривалість утримання: 13,61 хв.; чистота: 89,20%; МС (м/з): 327,10 (MH^+).
7.4.287	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945395)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-хлор-4-метоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,63-1,75 (m, 2H), 2,08-2,31 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,40 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,34 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 9,17 (br, 1H), 10,32 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,93; РХ/МС: тривалість утримання: 9,87 хв.; чистота: 90,17%; МС (м/з): 323,15 (MH^+).
7.4.288	N4-циклобутил-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксі феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945396)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклобутил-N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції для утворення 3-(N-циклобутиламінокарбонілметиленоксі)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,56-1,88 (m, 6H), 1,96-2,09 (m, 2H), 2,13-2,31 (m, 4H), 4,28 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,40 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 6,62 (ddd, J= 1,2 та 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,59 (d, J= 4,8 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ - 162,52; РХ/МС: тривалість утримання: 9,39 хв.; чистота: 94,65%; МС (м/з): 386,26 (MH^+).
7.4.289	N4-циклобутил-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945397)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-циклобутил-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,63-1,76 (m, 2H), 2,07-2,33 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,41 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 8,08 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 8,82 (br, 1H), 10,21 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,16; РХ/МС: тривалість утримання: 13,63 хв.; чистота: 92,88%; МС (м/з): 357,10 (MH^+).
7.4.290	N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945398)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,4-дихлораніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4,63 (s, 2H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,52 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 8,18 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,48; РХ/МС: тривалість утримання: 13,30 хв.; чистота: 90,24%; МС (м/з): 421,07 (MH^+).
7.4.291	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945399)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-хлор-4-метоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,76 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,00 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,80 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,98; РХ/МС: тривалість утримання: 10,38 хв.; чистота: 91,61%; МС (м/з): 417,14 (MH^+).
7.4.292	N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945400)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,72 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,30 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 2H), 8,14 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,48 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,65.
7.4.293	N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифенія)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945401)	піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,5-діметоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,64 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 6,06 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 2,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 11,11 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,28; РХ/МС: тривалість утримання: 10,41 хв.; чистота: 97,00%; МС (м/з): 413,19 (MH^+).
7.4.294	5-фтор-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945402)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-фтор-4-метоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,75 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,99 (t, J= 9,3 Гц, 1H), 7,26 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, J= 2,7 та 14,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 163,98, - 134,90; РХ/МС: тривалість утримання: 9,84 хв.; чистота: 93,66%; МС (м/з): 401,18 (MH^+).
7.4.295	*Цис/транс*-N4-[4-(4-аміноциклогексилокси)-3-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945403)	*Цис/транс*-N4-{4-[4-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклогексилокси]-3-хлорфеніл}-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін обробляють у кислотних умовах (трифтороцтова кислота) для утворення *цис/транс*-N4-[4-(4-аміноциклогексилокси)-3-хлорфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 7,06 хв.; чистота: 92,49%; МС (м/з): 513,43 (M^-).
7.4.296	5-фтор-N2-(4-метоксифеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945404)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-метоксифеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-метоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,69 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,79 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,35 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,53 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 175,00; РХ/МС: тривалість утримання: 8,85 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 383,25 (MH^+).
7.4.297	N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945405)	Аналогічно приготуванню (3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,4-етилендіоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4,16 (q, J= 2,1 Гц, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,67 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,98 (dd, J= 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,11 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 174,73; РХ/МС: тривалість утримання: 8,94 хв.; чистота: 97,69%; МС (м/з): 411,26 (MH^+).
7.4.298	5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945406)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-трифторметоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4,64 (s, 2H), 7,18 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,38 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 8,14 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 173,29, - 68,81; РХ/МС: тривалість утримання: 12,95 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 437,25 (MH^+).
7.4.299	N2-(4-етоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945407)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-етоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-етоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,30 (t, J= 6,9 Гц, 3H), 3,94 (q, J= 6,9 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,77 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 175,00; РХ/МС: тривалість утримання: 9,87 хв.; чистота: 90,82%; МС (м/з): 397,28 (MH^+).
7.4.300	N2-(4-бутоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945408)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-бутоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-бутоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,93 (t, J= 7,5 Гц, 3H), 1,42 (hept, J= 7,5 Гц, 2H), 1,66 (p, J= 6,9 Гц, 2H), 3,89 (t, J= 6,3 Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,78 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,35 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 175,02; РХ/МС: тривалість утримання: 12,12 хв.;

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		чистота: 95,36%; МС (м/з): 425,31 ($МН^+$).
7.4.301	5-фтор-N2-(4-феноксифеніл)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945409)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-феноксифеніл)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміи отримують в результаті реакції 4-феноксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 4,60 (s, 2Н), 6,91 (d, J= 9,0 Гц, 4Н), 7,05 (t, J= 7,2 Гц, 1Н), 7,32 (m, 3Н), 7,52 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,63 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 8,10 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 9,27 (s, 2Н), 11,14 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 174,19; РХ/МС: тривалість утримання: 12,69 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 445,27 ($МН^+$).
7.4.302	N2-(4-бензилоксифеніл)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945410)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-бензилоксифеніл)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-бензилоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 4,62 (s, 2Н), 5,03 (s, 2Н), 6,86 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,31-7,51 (m, 9Н), 8,06 (d, J= 3,3 Гц, 1Н), 9,05 (s, 1Н), 9,15 (s, 1Н), 11,13 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 170,56; РХ/МС: тривалість утримання: 12,02 хв.; МС (м/з): 459,33 ($МН^+$).
7.4.303	*Цис/транс*-N4-[3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945411)	Проводять депротекцію *цис/транс*-4-[4-(трет-бутоксікарбоніламіно)циклогексілоксі]-3-хлорнітробензолу (5 г), використовуючи TFA (трифтороцтову кислоту, 10 мл) та діхлорметан (10 мл) для утворення *цис/транс*-4-[4-(аміно)циклогексілоксі]-3-хлорнітробензолу. Накривають ацетилхлоридом у діхлорметані та триетиламіні для утворення *цис/транс*-4-[4-(ацетиламіно)циклогексілоксі]-3-хлорнітробензолу, якиц потім нагрівають із зворотним холодильником з боргідрид-метилсульфідним комплексом у ТГФ на протязі 1 години для утворення *цис/транс*-3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]нітробензолу. Його відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі під тиском 4 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення *цис/транс*-3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]аніліну. Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, *цис/транс*-2-хлор-N4-[3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]феніл]-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та *цис/транс*-3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]аніліну. Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, *цис/транс*-N4-[3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]феніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(метиламінокарбонілметиленокси)аніліну та *цис/транс*-2-хлор-N4-[3-хлор-4-[4-(N-етиламіно)циклогексілоксі]феніл]-5-фтор-4-піримідинаміну. РХ/МС: тривалість утримання: 7,65 хв.; чистота: 78,88%; МС (м/з): 544 ($МН^+$).
7.4.304	5-фтор-N2-(4-морфолінофеніл)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945412)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-морфолінофеніл)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-морфоліноаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,00 (t, J= 4,8 Гц, 4Н), 3,71 (t, J= 4,8 Гц, 4Н), 4,62 (s, 2Н), 6,81 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,35 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,46 (d, J= 9,3 Гц, 2Н), 7,56 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 8,05 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 9,00 (s, 1Н), 9,13 (s, 1Н), 11,13 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 175,15; РХ/МС: тривалість утримання: 8,08 хв.; чистота: 92,97%; МС (м/з): 438,32 ($МН^+$).
7.4.305	5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945413)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(4-ізопропоксифеніл)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-ізопропоксіаніліну (108 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,22 (d, J= 6,3 Гц, 6Н), 4,48 (p, J= 6,0 Гц, 1Н), 4,62 (s, 2Н), 6,76 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,34 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,47 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,53 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 9,02 (s, 1Н), 9,15 (s, 1Н), 11,12 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 175,03; РХ/МС: тривалість утримання: 10,52 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 411,32 ($МН^+$).
7.4.306	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R945414)	N4-(2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (118 мг, 0,25 ммоль) суспендують у ацетонітрилі (4 мл) та метанолі (4 мл). При температурі 0 °С додають водний розчин (4 мл) моногідрату п-толуолсульфокислоти (47,5 мг, 0,25 ммоль). Реакційний розчин струшують при кімнатній температурі на протязі 5 хвилин та сушать методом сублімації до сухого стану. Отриману тверду речовину перекристалізовують з метанолу та етилацетату для утворення солі п-толуолсульфокислоти N4-(2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,28 (s, 3Н), 2,63 (d, J= 4,8 Гц, 3Н), 4,33 (s, 2Н), 6,58 (p, J= 3,0 Гц, 1Н), 7,09 (d, J= 8,4 Гц, 2Н), 7,14 (d, J= 8,1 Гц, 2Н), 7,22 (s, 1Н), 7,26 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,36 (d, J= 2,7 Гц, 1Н), 7,46 (d, J= 7,8 Гц, 2Н), 7,53 (dd, J= 2,4 та 8,7 Гц, 1Н), 7,95 (d, J= 4,8 Гц, 1Н), 8,19 (d, J= 4,5 Гц, 1Н), 9,60 (s, 1Н), 10,11 (s, 1Н), 11,98 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		МГц, DMSO-d_6): δ - 162,01, - 76,80; РХ/МС: тривалість утримання: 9,80 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 475,32 ($МН^+$).
7.4.307	Сіль бензолсульфонової кислоти N4-(2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1.4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (R945415)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N4-(2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, сіль бензолсульфонової кислоти N4-(2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну у вигляді білої твердої речовини отримують в результаті реакції N4-[2,2-діфтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну (118 мг, 0,25 ммоль) та бензолсульфонової кислоти (60 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,63 (d, J= 4,5 Гц, 3Н), 4,33 (s, 2Н), 6,56 (dt, J= 2,4 та 6,9 Гц, 1Н), 7,10-7,37 (m, 8Н), 7,52-7,59 (m, 3Н), 7,96 (d, J= 4,5 Гц, 1Н), 8,18 (d, J= 4,5 Гц, 1Н), 9,53 (s, 1Н), 10,03 (s, 1Н), 11,98 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,30, - 76,83; РХ/МС: тривалість утримання: 9,79 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 475,34 ($МН^+$).
7.4.308	N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пиридо[1,4]оксазин-6-іл]-5-фтор-N2-[4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945416)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пиридо[1,4]оксазин-6-іл]-5-фтор-N2-(4-(4-метоксікарбонілпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 6Н), 2,99 (t, J= 5,1 Гц, 4Н), 3,49 (t, J= 5,1 Гц, 4Н), 3,61 (s, 3Н), 6,82 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,37 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,47 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,55 (d, J= 8,1 Гц, 1Н), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 9,02 (s, 1Н), 9,14 (s, 1Н), 11,08 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 164,38; РХ/МС: тривалість утримання: 10,24 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 523,45 ($МН^+$).
7.4.309	N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945417)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(N-ацетил-N-метиламіно)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 6Н), 1,73 (s, 3Н), 3,08 (s, 3Н), 7,11 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,41 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,49 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,68 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 9,35 (s, 1Н), 9,40 (s, 1Н), 11,12 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,87; РХ/МС: тривалість утримання: 10,03 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 452,26 ($МН^+$).
7.4.310	N2-[4-(N-ацетил-N-етиламіно)феніл]-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945418)	Аналогічно приготуванню 4-(4-метоксікарбонілпіперазино)нітробензолу, N-ацетил-N-етил-4-нітроаніліну отримують в результаті реакції N-етил-4-нітроаніліну (1 г) та ацетилхлориду (1 мл). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,15 (t, J= 7,2 Гц, 3Н), 1,94 (s, 3Н), 3,81 (q, J= 7,2 Гц, 2Н), 7,36 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 8,30 (d, J= 8,7 Гц, 2Н). N-ацетил-N-етил-4-нітроанілін відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі під тиском 2,7 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 4-(N-ацетил-N-етиламіно)аніліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,09 (t, J= 7,2 Гц, 3Н), 1,82 (s, 3Н), 3,68 (q, J= 7,2 Гц, 2Н), 6,79 (d, J= 8,4 Гц, 2Н), 6,95 (d, J= 8,1 Гц, 2Н). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-ацетил-N-етиламіно)феніл]-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(N-ацетил-N-етиламіно)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,97 (t, J= 7,2 Гц, 3Н), 1,43 (s, 6Н), 1,68 (s, 3Н), 3,56 (q, J= 6,9 Гц, 2Н), 7,06 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,40 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,48 (d, J= 8,1 Гц, 1Н), 7,69 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 8,13 (d, J= 3,3 Гц, 1Н), 9,35 (s, 1Н), 9,40 (s, 1Н), 11,12 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162,90; РХ/МС: тривалість утримання: 10,51 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 466,25 ($МН^+$).
7.4.311	N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пиридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945419)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(4-ацетилпіперазино)феніл]-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-ацетилпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 6Н), 2,03 (s, 3Н), 2,96 (t, J= 5,1 Гц, 2Н), 3,03 (t, J= 4,8 Гц, 2Н), 3,56 (m, 4Н), 6,82 (d, J= 9,0 Гц, 2Н), 7,37 (d, J= 8,4 Гц, 1Н), 7,47 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,56 (d, J= 8,1 Гц, 1Н), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1Н), 9,02 (s, 1Н), 9,13 (s, 1Н), 11,08 (s, 1Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 164,40; РХ/МС: тривалість утримання: 8,70 хв.; чистота: 97,70%; МС (м/з): 507,55 ($МН^+$).
7.4.312	N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945420)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-ацетил-N-метиламіно)феніл]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(N-ацетил-N-метиламіно)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирід[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,74 (s, 3Н), 3,09 (s, 3Н), 4,64 (s, 2Н), 7,13 (d, J= 8,7 Гц, 2Н), 7,40 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,50 (d, J= 8,7 Гц, 1Н), 7,69 (d, J= 8,7 Гц, 2Н),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		8,13 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 171,37; РХ/МС: тривалість утримання: 9,14 хв.; чистота: 91,43%; МС (м/з): 424,50 (MH^+).
7.4.313	N2-[4-(N-ацетил-N-етиламіно)феніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945421)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[4-(N-ацетил-N-етиламіно)феніл]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(N-ацетил-N-етиламіно)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 0,98 (t, J= 6,9 Гц, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,57 (q, J= 6,9 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,08 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,39 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 171,36; РХ/МС: тривалість утримання: 9,26 хв.; чистота: 91,13%; МС (м/з): 438,27 (MH^+).
7.4.314	N2-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945422)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,4-діметоксіаніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідиніміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,64 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,79 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,33 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172,45; РХ/МС: тривалість утримання: 8,35 хв.; чистота: 94,21%; МС (м/з): 413,30 (MH^+).
7.4.315	N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін (R945423)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінофеніл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-морфоліноаніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,43 (s, 6H), 2,99 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 6,80 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,55 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 173,16; РХ/МС: тривалість утримання: 9,59 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 466,28 (MH^+).
7.4.316	N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксі феніл]-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945424)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-[3-(N-циклобутиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-(циклобутиламінокарбонілметиленокси)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 6H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 4,25 (q, J= 8,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 6,46 (dd, J= 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,08 (t, J= 8,1 Гц,1H), 7,25 (dd, J= 8,4 Гц, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,36 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 171,41; РХ/МС: тривалість утримання: 11,46 хв.; чистота: 97,65%; МС (м/з): 508,45 (MH^+).
7.4.317	5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазино)феніл]-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945426)	Проводять реакцію між 1-(4-нітрофеніл)піперазином (1 г), йодметаном (0,3 мл) та гідридом натрію (500 мг) у ТГФ (10 мл) протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий розчин розводять водою. Жовтий осад збирають фільтрацією, промивають водою для утворення 4-(4-метилпіперазино)нітробензолу у вигляді жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,45 (s, 3H), 2,69 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,52 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 6,83 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 8,12 (d, J= 9,3 Гц, 2H). 4-(4-Метилпіперазино)нітробензол відновлюють в умовах гідрогенолізу з використанням 10% Pd-C у метанолі під тиском 2,7 атм на протязі 1 години. Каталізатор відфільтровують. Фільтрат випаровують для утворення 4-(4-метилпіперазино)аніліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,47 (s, 3H), 2,75 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,16 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 6,65 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,81 (d, J= 8,7 Гц, 2H). Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазино)феніл]-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-метилпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,87 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172,68; РХ/МС: тривалість утримання: 5,67 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (MH^+).
7.4.318	N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R945427)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазино)феніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 4-(4-метилпіперазино)аніліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,43 (s,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		6H), 2,71 (s, 3H), 3,16 (br, 8H), 6,84 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,37 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,54 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,10 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172,96; РХ/МС: тривалість утримання: 7,08 хв.; чистота: 91,96%; МС (м/з): 479,25 ($МН^+$).
7.4.319	N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945432)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметилфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,5-діметиланіліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,34 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172,16; РХ/МС: тривалість утримання: 11,34 хв.; чистота: 90,04%; МС (м/з): 381,23 ($МН^+$).
7.4.320	N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R945433)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметилфеніл)-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,5-діметиланіліну (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 6H), 2,16 (s, 6H), 6,51 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,35 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,08 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172,19; РХ/МС: тривалість утримання: 13,05 хв.; чистота: 95,71%; МС (м/з): 409,30 ($МН^+$).
7.4.321	5-фтор-N2-(3-ізопропілфеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945434)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-ізопропілфеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-ізопропіланіліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,15 (d, J= 6,9 Гц, 6H), 2,74 (p, J= 6,9 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,76 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172,02; РХ/МС: тривалість утримання: 12,40 хв.; чистота: 92,20%; МС (м/з): 395,28 ($МН^+$).
7.4.322	N2-(3-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945439)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-хлор-4-метиланіліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,22 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,13 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 171,47; РХ/МС: тривалість утримання: 12,66 хв.; чистота: 94,85%; МС (м/з): 401,13 ($МН^+$).
7.4.323	5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945440)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-метокси-5-трифторметиланіліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 3,74 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,32 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,18 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 170,42; РХ/МС: тривалість утримання: 13,14 хв.; чистота: 86,65%; МС (м/з): 451,30 ($МН^+$).
7.4.324	5-фтор-N2-(індол-6-іл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945443)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N2-(індол-6-іл)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 6-амініндолу (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.62 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.35 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.10 (d, J= 3.6 Гц, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.11 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172.73; РХ/МС: тривалість утримання: 8.52 хв.; чистота: 81.74%; МС (м/з): 392.30 ($МН^+$).
7.4.325	N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945444)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 6-амініндолу (100 мг) та 2-хлор-N4-(2,2-діметил-2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.42 (s, 6H), 6.30 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.35 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.77 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (d, J= 3.6 Гц, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.04 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 172.86; РХ/МС: тривалість утримання: 9.91 хв.; чистота: 98.01%; МС (м/з): 420.18 ($МН^+$).
7.4.326	N2-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлорфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

	піримідиндіамін (R945454)	іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,5-діхлораніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.62 (s, 2H), 6.99 (t, J= 1.8 Гц, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.70 (d, J= 2.1 Гц, 2H), 8.19 (d, J= 3.6 Гц, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 170.19; РХ/МС: тривалість утримання: 14.05 хв.; чистота: 85.53%; МС (м/з): 421.21 (MH^+).
7.4.327	N2-(3-бромфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945455)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-бромфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-броманіліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.63 (s, 2H), 7.02 (ddd, J= 0.9 та 1.8 та 7.8 Гц, 1H), 7.13 (t, J= 8.1 Гц, 1H), 7.39 (d, J= 8.7 Гц, 1H), 7.47 (d, J= 8.1 Гц, 1H), 7.52 (dd, J= 0.9 та 8.1 Гц, 1H), 7.99 (t, J= 1.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J= 3.6 Гц, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.17 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 170.91; РХ/МС: тривалість утримання: 12.31 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 431.20 (MH^+).
7.4.328	N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945456)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-трет-бутилфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3-трет-бутиланіліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1.23 (s, 9H), 4.62 (s, 2H), 6.91 (d, J= 8.1 Гц, 1H), 7.11 (t, J= 8.1 Гц, 1H), 7.34 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, J= 9.9 Гц, 1H), 8.11 (d, J= 3.6 Гц, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.12 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 171.99; РХ/МС: тривалість утримання: 13.16 хв.; чистота: 93.03%; МС (м/з): 409.29 (MH^+).
7.4.329	N2-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945458)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,4-діфторфеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 3,4-дифтораніліну (100 мг) та 2-хлор-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірід[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну (50 мг). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.63 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.88 (ddd, J= 2.7 та 8.1 та 14.1 Гц, 1H), 8.15 (d, J= 3.6 Гц, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.17 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 162.44, - 148.50, - 138.13; РХ/МС: тривалість утримання: 11.63 хв.; чистота: 84.89%; МС (м/з): 389.25 (MH^+).

	Синтез анілінів	
7.4.330	(S)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	До розчину 2-аміно-4-нітрофенолу (6,6 г) у ДМФ (100 мл) при 0 °C додають відразу всю тверду речовину 95% NaH (1 г). Розчин перемішують при 0 °C на протязі 20 хвилин, потім при кімнатній температурі на протязі 1 години. (S)-(-)-метил-2-хлорпропіоніт (5 г) додають відразу, реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником-конденсатором при 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують та залишок розділяють між EtOAc та водою. Водну фазу екстрагують EtOAc, а комбіновані органічні шари тричі промивають водою, потім один раз розсолом, сушать над MgSO4, фільтрують та зменшують об'єм на ротарному випарнику до приблизно 15 мл. Залишок піддають ізократичній хроматографії з використанням EtOAc/гексанів 1:4. Чисті фракції комбінують та випаровують; сирий продукт перекристалізовують з EtOAc/гексанів для утворення (S)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 7.82 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4,90 (q, 1H), 1.42 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 209 (MH^+).
7.4.331	(S)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	До розчину (S)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину (2,5 г) у 250 мл EtOH/EtOAc (1:1; за об'ємом) додають 500 мг 10% Pd/C (Degussa), реакційну суміш гідрогенізують в апараті Парра під тиском 3,4 атм на протязі 1 години. Отриману речовину відфільтровують через целіт, випаровують та сушать у вакуумі для утворення 2,3 г (S)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 6,60 (d, 1H), 6,12 (m, 2H), 4,40 (q, 1H), 1,32 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 179 (MH^+).
7.4.332	(R)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	Аналогічно синтезуванню (S)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину, (R)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин отримують в результаті реакції (R)-(+)-метил-2-хлорпропіонату з 2-аміно-4-нітрофенолом. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 7,82 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,90 (q, 1H), 1,42 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 209 (MH^+).
7.4.333	(R)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	Аналогічно синтезуванню (S)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину, (R)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин отримують в результаті гідрогенізації (R)-2-метил-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 6,60 (d, 1H), 6,12 (m, 2H), 4,40 (q, 1H), 1,32 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 179 (MH^+).
7.4.334	7-аміно-4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін	Матеріал готують відповідно до методу, описаного у журналі *J. Med Chem* 2002, 45(16), 3394-3405.
7.4.335	(±)-2-(2-гідроксіетил)-6-нітро-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин	До розчину 2-аміно-4-нітрофенолу (16,5 г) у ДМФ (100 мл) при 0 °C додають відразу тверду речовину 95% NaH (3 г). Реакційну суміш перемішують при 0 °C на протязі 20 хвилин, потім при кімнатній температурі на протязі 1 години. До реакційної суміші додають 2-бромбутиролактон (13,8 мл) та нагрівають із зворотним холодильником-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		конденсатором при 85 °С на протязі ночі. Реакційну суміш концентрують до приблизно 25 мл та розводять 25 мл MeOH. При помішуванні додають 400 мл деіонізованої води, та осад збирають фільтрацією та сушать на лійці на протязі 4 годин для отримання (±)-2-(2-гідроксіетил)-6-нітро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 7,82 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 3,8 (m, 2H), 1,96 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 100 %; МС (м/з): 239 ($МН^+$).
7.4.336	(±)-6-аміно-2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	Розчин (±)-2-(2-гідроксіетил)-6-нітро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину (1 г) у EtOH/EtOAc (100 мл; 1:1 за об'ємом) гідрогенізують під тиском 3,4 атм у присутності 200 мг 10% Pd/C (Degussa) для отримання (±)-6-аміно-2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 6,60 (d, 1H), 6,12 (m, 2H), 4,58 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 98 %; МС (м/з): 209 ($МН^+$)
7.4.337	(S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (S)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,2 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 1,41 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 96 %; МС (м/з): 309 ($МН^+$).
7.4.338	N2-хлор-5-фтор-N4-(2-(R)-метил -1,4-бензоксазин-3-на-6-іл)-піримідинамін	
7.4.339	(R)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (R)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (R)-6-аміно-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,2 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 1,41 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 96 %; МС (м/з): 309 ($МН^+$).
7.4.340	(±)-2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, (±)-2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та (±)-6-аміно-2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,2 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 94 %; МС (м/з): 339 ($МН^+$).
7.4.341	2-хлор-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 7-аміно-4,4-діметил-2Н,4Н-1,3-діоксо-ізохіноліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,38 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 1,47 (s, 6H;); РХ/МС: чистота: 94 %; МС (м/з): 335 ($МН^+$).
7.4.342	(S)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909317)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (S)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленокси)аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,04 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,61 (q, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,61 (d, 3H), 1,40 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 96 %; МС (м/з): 453 ($МН^+$)
7.4.343	N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилендіоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (R909318)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилендіоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленокси)аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,30 (dd, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,43 (dd, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 479 ($МН^+$).
7.4.344	(R)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909317)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (R)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (R)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-(N-метиламінокарбонілметиленокси)аніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,04 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,61 (q, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,61 (d, 3H), 1,40 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 96 %; МС (м/з): 453 ($МН^+$).
7.4.345	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909320)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2Н,4Н-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-гідроксі-5-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,22 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,62 (m, 3H), 1,50 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 456 ($МН^+$).
7.4.346	(S)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909321)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (S)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 430 ($МН^+$).

UA 82196 C2

UA 82196 C2

7.4.347	(R)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909322)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (R)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (R)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,12 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 430 (MH^+).
7.4.348	N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)- 5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R909323)	Аналогічно синтезуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)- 5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор- N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,18 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,75 (m,, 3H), 3,30 (s, 6H), 1,52 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 452 (MH^+).
7.4.349	(S)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908946)	Аналогічно синтезуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (S)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (S)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,07 (d, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,21 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (MH^+).
7.4.350	(R)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908947)	Аналогічно синтезуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (R)-N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]-оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (R)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,07 (d, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,21 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (MH^+).
7.4.351	(±)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R908950)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 6,02 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,60 (m, 7H), 1,90 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 456 (MH^+).
7.4.352	(±)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R908951)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (±)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 1,90 (m, 2H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 460 (MH^+).
7.4.353	(S,S)-N2,N4-біс-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908952)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (S,S)-N2,N4-біс-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та (S)-6-аміно-2-метил-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 1,38 (m, 6H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 451 (MH^+).
7.4.354	(S)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908953)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (S)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (S)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,05 (m, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,60 (s, 6H), 1,40 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 426 (MH^+).
7.4.355	(R)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908954)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, (R)-N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції (R)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,05 (m, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,60 (s, 6H), 1,40 (d, 3H); РХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 426 (MH^+).
7.4.356	N2-(3,5-діхлор-4-метоксифенія)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908955)	Аналогічно синтезуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діхлор-4-метоксифеніл)-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діхлор-4-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,22 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,62 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 491 (MH^+).
7.4.357	N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-N2-(індазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908956)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-N2-(індазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(4,4-діметил-1,3-діоксо-2H,4H-ізохінолін-7-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-амініндазолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 8,28 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,23 (m,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H), 1,48 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 432 (MH^+).
7.4.358	N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметилфеніл)--5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908586)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-діметилфеніл)--5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3,5-діметиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,02 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,15 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 394 (MH^+).
7.4.359	N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(3,3-діметил-4Н-бензо[1,4]ксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R908587)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N4-(3,3-діметил-4Н-бензо[1,4]ксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,01 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 430 (MH^+).
7.4.360	N4-(3,3-діметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908591)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,3-діметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 406 (MH^+).
7.4.361	N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(N1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908592)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-стилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(N1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N2-хлор-N4-(3,3-діметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-N1-метиліндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 1,15 (s, 6H); РХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 420 (MH^+).
7.4.362	Сіль п-толуолсульфокислоти (R)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну (R908580)	Аналогічно приготуванню солі п-толуолсульфокислоти N2-(3,5-діметоксифеніл)-N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти (R)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції (R)-N2-(3-*хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)*-2,4-піримідиндіаміну та моногідрату п-толуолсульфокислоти.
	Приготування аміноіндазолінів	

7.4.363	1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін та 2-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін	Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбоніл)метил-5-нітроіндазоліну, 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін отримують в результаті реакції алкілювання 5-нітроіндазоліну з етил 3-бромпропіонатом у присутності K_2CO_3. 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін (43%) з високим значенням Rf на ТШХ у 30% EtOAcн-гексанів збирають очищенням з допомогою методу колонної хроматографії на силікагелі. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,70 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 8,27 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 8,20 (d, 1H, J= 1,7 Гц), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,70 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 4,07 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,01 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,16 (t, 3H, J= 7,0 Гц). Побічний продукт з низьким значенням Rf, 2-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін також збирають шляхом вимивання колонки 50% EtOAcн-гексанами. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,71 (d, 1H, J= 2,0 Гц), 8,32 (s, 1H), 8,08 (app dd, 1H, J= 2,0 та 9,7 Гц), 7,73 (dd, 1H, J= 0,8 та 9,7 Гц), 4,77 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 4,12 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,08 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,22 (t, 3H, J= 7,0 Гц).
7.4.364	5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін	Аналогічно відновленню діетил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 1-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін відновлюють для отримання 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,91 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,87 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 4,59 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 4,08 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,02 (br s, 2H), 2,92 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 1,16 (t, 3H, J= 7,0 Гц).
7.4.365	5-аміно-2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін	Аналогічно відновленню діетил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 2-(2-етоксікарбонілетил)-5-нітроіндазолін відновлюють для отримання 5-аміно-2-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H, J= 0,9 та 9,1 Гц), 6,74 (dd, 1H, J= 2,0 та 9,1 Гц), 6,67(d, 1H, J= 2,0 Гц), 4,57 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 4,05 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,28 (br s, 2H), 2,93 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 1,16 (t, 3H, J= 7,0 Гц).
7.4.366	1-метил-6-нітроіндазолін та 2-метил-6-нітроіндазолін	Аналогічно приготуванню 1-(метоксікарбонілметил)-5-нітроіндазоліну, проводять реакцію алкілування 6-нітроіндазолу з метиліодидом у присутності K_2CO_3. Після завершення реакції реакційну суміш розводять водою. Утворену тверду речовину фільтрують, сушать та піддають хроматографії на силікагелі з використанням 15% EtOAc:н-н-гексанів для отримання продукту з високим значенням Rf 1-метил-6-нітроіндазоліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J= 2,7 та 8,8 Гц), 7,83 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,18 (s, 3H). Побічний продукт з низьким значенням Rf 2-метил-6-нітроіндазолін також збирають шляхом вимивання колонки 30% EtOAc:н-гексаном. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,69 (d, 1H, J= 2,0 Гц), 8,03 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J= 2,0 та 9,1 Гц), 7,75 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 4,31 (s, 13H).
7.4.367	6-аміно-1-метиліндазолін	Аналогічно відновленню діетил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 6-аміно-1-метиліндазолін отримують в результаті відновлення 1-метил-6-нітроіндазоліну. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J= 0,6 та 8,2 Гц), 6,58 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,2 Гц), 6,54 (d,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H, J= 0,6 Гц), 3,94 (s, 3H), 3,5 (br s, 2H).
7.4.368	6-аміно-2-метиліндазолін	Аналогічно відновленню дієтил 2-метил-2-(3-нітрофеноксі)малонату, 6-аміно-2-метиліндазолін отримують в результаті відновлення 2-метил-6-нітроіндазоліну. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,79 (app d, 1H, J= 1,7 Гц), 6,58 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 4,11 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H).
7.4.369	2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксіфеніл)-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксіфеніл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-фтор-3-метоксіаніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,99 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,54 (dd, 1H, J= 8,2 Гц), 7,30-7,17 (m, 2H), 3,81 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,11 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 272 (MH^+).
7.4.370	2-хлор-N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 4-хлор-3-фтораніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ10,25 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,87 (dd, 1H, J= 1,8 та 11,4 Гц), 7,59 (m, 1H), 7,09-6,38 (m, 1H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,74 хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 277 (MH^+).
7.4.371	2-хлор-N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 3-хлор-4-фтораніліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J= 2,6 та 7,6 Гц), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,43 (t, 1H, J= 9,2 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,38 хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 277 (MH^+).
7.4.372	N4-(2,6-діметоксіпірід-3-іл)- N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935381)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,6-діметоксіпірід-3-іл)- N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,6-діметоксіпірід-3-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,67 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 7,34 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 6,46 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 4,51 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,96 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,91 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,85 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,05 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,94 хв.; чистота: 90%; МС (м/з): 482 (MH^+).
7.4.373	N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-(N-метиламіно)карбонілетил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935382)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-хлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,44 (s, 1H),

		9,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J= 9,4 Гц), 7,82 (dd, 2H, J= 2,9 та 8,8 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 7,46 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,34 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,53 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 2,63 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 2,49 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,58 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 440 (MH^+).
7.4.374	N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935383)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(4-хлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну з діізобутиліттійалюмінійгідридом. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,44 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 4,2 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 7,82 (dd, 2H, J= 2,9 та 8,8 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 7,46 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 7,32 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,56 (t, 1H, J= 5,2 Гц), 4,39 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,35 (app q, 2H, J= 6,4 Гц), 1,93 (q, 2H, J= 6,4 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,85 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (MH^+).
7.4.375	N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935384)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксіфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,30 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,66 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,47-7,32 (m, 3H), 4,60 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,97 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 2,90 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,06 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,45 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 457 (MH^+).
7.4.376	N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935385)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,49 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,08-8,00 (app s, 2H), 2,87 (s, 1H), 7,83 (qt, 1H, J= 4,7 Гц), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H, J= 8,8 та 20,1 Гц), 4,52 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 2,63 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 2,59 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,44 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 442 (MH^+).
7.4.377	N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935386)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксіфеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-дифторфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та діізобутиліттійалюмінійгідриду. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,49 (s, 1H),

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		9,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,07-8,03 (app s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H, J= 8,8 та 19,3 Гц), 4,56 (t, 1H, J= 4,7 Гц), 4,39 (t, 2H, J= 6,5 Гц), 3,35 (qt, 2H, J= 6,5 Гц), 1,93 (q, 2H, J= 6,5 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,86 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 415 ($МН^+$).
7.4.378	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935389)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,25 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,65 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,35 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,59 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,97 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 2,90 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,06 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,10 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 490 ($МН^+$).
7.4.379	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935390)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діхлоргофеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,08 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 4,52 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 2,63 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 2,50 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,83 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 475 ($МН^+$).
7.4.380	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935391)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та діізобутилгідроалюмінійгідриду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,67 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,17 (app t, 1H, J= 2,3 Гц), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,62 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,59 –7,53 (m, 2H), 4,47 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,44 (app t , 2H, J= 6,4 Гц), 2,02 (q, 2H, J= 6,4 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,31 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 448 ($МН^+$).
7.4.381	N4-(3,4-етиленедіоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935392)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-6-амінoіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,40 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,24-4,15 (m, 4H), 3,81 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,19 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 393 ($МН^+$).
7.4.382	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935393)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-6-амінoіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,68 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,13 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,58 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,53 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,22 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 3,77 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 13,48 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 404 ($МН^+$).
7.4.383	2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинамін (R935394)	Аналогічно приготуванню 2-хлор-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 2,4-діхлор-5-фторпіримідину та 6-аміно-1-метил-індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,00 (s, 1H), 7,98 (app s, 1H), 7,72 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,39 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 3,81 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,45 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 278 ($МН^+$).
7.4.384	N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935395)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-гідроксі-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 4-аміно-2-хлор-6-метилфенолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,48 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,56 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,21 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,13 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 399 ($МН^+$).
7.4.385	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935396)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-2-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазоліну. РХ/МС: тривалість утримання: 14,80 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 568 ($МН^+$).
7.4.386	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935398)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-2-(2-метокси-3-метоксікарбонілбензил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,80 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,4 Гц), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J= 3,5 Гц), 7,61 (d, 1H, J=

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		8,2 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,15 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,09 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 6,89 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 5,59 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,16 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 563 ($МН^+$).
7.4.387	N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-метокси-4-(*N*-метиламінокарбоніл)бензил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935399)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-метокси-4-(*N*-метиламінокарбоніл)бензил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,15 (s, 1H), 8,42 (qt, 1H, J= 3,5 Гц), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,3 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, J= 1,2 та 7,6 Гц), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,3 Гц), 6,93 (d, 1H, J= 7,6 Гц), 6,77 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 5,52 (s, 2H), 4,18 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (d, 3H, J= 3,5 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,03 хв.; чистота: 91%; МС (м/з): 556 ($МН^+$).
7.4.388	N4-(3, 4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935400)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну та 6-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,66 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,36 (dd, 1H, J= 19,9 та 8,8 Гц), 7,24 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,39 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 357 ($МН^+$).
7.4.389	N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935401)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-дифторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-6-аміноіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,15 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J= 8,3 та 19,4 Гц), 7,21 (d, 1H, J= 8,3 Гц), 3,84 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 11,78 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 371 ($МН^+$).
7.4.390	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935402)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-6-аміноіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,43 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,99 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,21 (d, 1H, J= 8,2Гц), 7,11 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,60 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 399 ($МН^+$).
7.4.391	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935403)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,65 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,12 (t, 1H, J= 2,9 Гц), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (app dd, 1H, J= 2,9 та 8,8 Гц), 7,57 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,53 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,28 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,34 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,94 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 2,83 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,04 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 14,36 хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 490 ($МН^+$).
7.4.392	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламіно)карбонілетил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935404)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламіно)карбонілетил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,64 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,13 (t, 1H, J= 2,9 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,55 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,29 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,33 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 2,60 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 2,48 (d, 3H, J= 3,5 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,09 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 475 ($МН^+$).
7.4.393	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935405)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та діізобутиллітійалюмінійгідридом. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,72 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J =3,5 Гц), 8,20 (t, 1H, J= 2,9 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,66 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,61 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,38 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,58 (t, 1H, J= 4,7 Гц), 4,26 (app t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,36 (app t, 2H, J= 7,0 Гц), 1,94 (q, 2H, J= 6,4 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,84 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 448 ($МН^+$).
7.4.394	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935406)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (t, 1H, J= 2,9 Гц), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,27 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,28 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,93 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,82 (s, 3H), 2,80 (t,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		2H, J= 6,4 Гц), 1,03 (t, 3H, J= 7,0 Гц), РХ/МС: тривалість утримання: 11,77 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН$^+$).
7.4.395	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935407)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та діізобутилгідроалюмінійгідриду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,38 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,84 (app t, 1H, J= 2,9 Гц), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,29 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,48 (t, 1H, J= 5,3 Гц), 4,13 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 1,83 (app q, 2H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,34 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 443 (МН$^+$).
7.4.396	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935408)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,64 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,08 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 2,9 Гц), 7,73 (dd, 1H, J= 2,9 та 8,8 Гц), 7,51 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,25 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,04 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 3,78 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,46 хв.; чистота: 92%; МС (м/з): 385 (МН$^+$).
7.4.397	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935409)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J= 1,2 Гц), 7,83 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,79 (qt, 1H, J= 4,7 Гц), 7,68 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,54 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,28 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 3,82 (s, 3H), 3,30 (d, 3H, J= 4,7 Гц), 2,56 (t, 2H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,98 хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 471 (МН$^+$).
7.4.398	5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935410)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,32 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,79 (app d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J= 8,8 та 11,1 Гц), 3,98 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,18 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 383 (МН$^+$).
7.4.399	N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935411)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,60 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,87 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 387 (МН$^+$).
7.4.400	N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935412)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3, 4-діметоксифеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,21 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,36 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,80 хв.; чистота: 99%; МС (м/з): 395 (МН$^+$).
7.4.401	N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R93413)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метокси-5-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,88 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,63 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,45 (dd, 1H, J= 1,9 та 8,8 Гц), 7,42 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 3,63 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,87 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 399 (МН$^+$).
7.4.402	N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935414)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну та 6-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,71 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, J= 2,3 Гц), 8,22 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,16 (app d, 1H, J= 2,3 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,47 (t, 1H, J= 8,8 Гц), 7,25 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,02 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 373 (МН$^+$).
7.4.403	N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935415)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-фтор 4-піримідинаміну та 5-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,36 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,50 (d,

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		1H, J= 8,8 Гц), 7,46 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,39 (dd, 1H, J= 1,8 та 8,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,87 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 387 ($МН^+$).
7.4.404	5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935416)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 6-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,70 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J= 3,5 та 8,8 Гц), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H, J= 1,2 та 8,2 Гц), 7,11 (dd, 1H, J= 8,8 та 11,8 Гц), 3,72 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,34 хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 369 ($МН^+$).
7.4.405	5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935417)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,84 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,83 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,3 Гц), 7,43 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,3 Гц), 7,37 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J= 8,8 та 11,1 Гц), 3,67 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,09 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 369 ($МН^+$).
7.4.406	N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4H-імідазо[2,1-*c*]-бенз[1,4]оксазин-8-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935418)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4H-імідазо[2,1-*c*]-бенз[1,4]оксазин-8-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-{4H-імідазо[2,1-*c*]-бенз[1,4]оксазин-8-іл}-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метокси-5-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,48 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 7,99 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,35 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,31 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,13 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 5,26 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,68 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 453 ($МН^+$).
7.4.407	N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935419)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 3-хлор-4-метокси-5-метиланіліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,17 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 3,7 Гц), 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J= 8,2 Гц), 7,58 (t, 1H, J= 2,3 Гц), 7,37 –7,33 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); РХ/МС: тривалість утримання: 12,15 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 413 ($МН^+$).
7.4.408	N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935420)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,67 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J= 4,9 Гц), 8,01 (s, 2H), 7,72 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,32 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 6,70 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,75 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 395 ($МН^+$).
7.4.409	N2-(4-хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935421)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(4-хлор-2,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 4-хлор-2,5-діметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,56 (s, 2H), 8,13 (d, 1H, J= 4,5 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J= 5,0 Гц), 7,62 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,31 (dd, 1H, J= 5,0 та 8,8 Гц), 7,06 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,81 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 429 ($МН^+$).
7.4.410	N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935423)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(3,5-діметоксифеніл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 3,5-діметоксіаніліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,52 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,68 (d, 2H, J= 2,3 Гц), 6,15 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 3,49 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,23 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 381 ($МН^+$).
7.4.411	N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935424)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 6-амін-2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазину. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,65 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,00 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 3,91 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,20 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 ($МН^+$).
7.4.412	N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935425)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-6-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,06 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J= 0,7 Гц), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,36 (dd, 1H, J= 9,0 та 8,8 Гц), 7,24 (td, 1H, J= 1,4, 9,0

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		та 8,8 Гц), 3,79 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,34 хв.; чистота: 97%; МС (*м/з*): 387 ($МН^+$).
7.4.413	N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935426)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-5-амінoіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,47 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,84 (s,1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,34 (app t, 1H, J= 9,0 Гц), 3,99 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,80 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 386 ($МН^+$).
7.4.414	N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935427)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-амінoіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 12,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,35 (t, 1H, J= 9,0 Гц), 7,26 (d, 1H, J= 8,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 10,26 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 373 ($МН^+$).
7.4.415	N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935428)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-амінoіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,14 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,9 Гц), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,40 (d, 1H, J= 10,8 Гц), 7,34 (d, 1H, J= 10,8 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,42 хв.; чистота: 96%; МС (*м/з*): 373 ($МН^+$).
7.4.416	Сіль бензилсульфонової кислоти N4-(2,2-Діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну (R935429)	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (1,5 г, 3,57 ммоль) у MeOH (20 мл) охолоджують до 0 °C. До цієї суміші додають по краплям на протязі 5 хв бензолсульфонову кислоту (0,594 г, 3,75 ммоль, 98%), розчинену у CH_3CN (20 мл). Отриманий чистий розчин перемішують на протязі 15 хвилин при тій же температурі, та залишають на 60 хвилин для нагрівання до кімнатної температури. Чистий розчин переходить у осад. Реакційну суміш концентрують, розчиняють у MeOH (4 мл) та розтирають на порошок з EtOAC:н-гексаном. Отриману тверду речовину відфільтровують та сушать під високим вакуумом для утворення солі бензолсульфонової кислоти N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,70 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 8,00 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,67 (d, 2H, J= 8,5 Гц), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,19 (dd, 1H, J= 8,8 та 1,8 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 6,87 (d,
		1H, J= 8,0 Гц), 1,36 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,39 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 420 ($МН^+$).
7.4.417	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну (R935430)	Аналогічно приготуванню солі бензолсульфоноїої кислоти N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та моногідрату п-толуолсульфокислоти. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,70 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 7,99 (d, 1H, J= 0,9 Гц), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,46 (d, 2H, J= 8,0 Гц), 7,34 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,5 Гц), 7,19 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,5 Гц), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, J= 8,0 Гц), 6,87 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 2,27 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,39 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 420 ($МН^+$).
7.4.418	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935431)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-(2-етоксікарбоніетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,79 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 4,9 Гц), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,38 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,21 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,19 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,58 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,97 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 2,89 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,36 (s, 6H), 1,06 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,52 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 520 ($МН^+$).
7.4.419	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935432)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміном та діізобутиллітійалюмінійгідридом. В результаті звичайної обробки з наступним очищенням методом колонної хроматографії на силікагелі з 2% MeOH:EtOAc отримують N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксіпропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС: тривалість утримання: 7,75 хв.; чистота: 95%; МС (*м/з*): 478 ($МН^+$).
7.4.420	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935433)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,64 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 7,82 (qt, 1H, J= 4,4 Гц), 7,78 (s, 1H), 7,45 (app d, 2H, J= 8,4 Гц), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,50 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 2,62 (t, 2H, J= 7,0 Гц), 2,50 (d, 3H, J= 4,4 Гц), 1,40 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,45 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 505 (MH^+).
7.4.421	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935434)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,73 (s, 1H), 10,11 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,86 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,35 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,94 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 2,83 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,38 (s, 6H), 1,03 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,64 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 520 (MH^+).
7.4.422	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-{1-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935435)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-{1-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-6-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та $Me_2NH.HCl$. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,61 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 7,86 (s, 1H), 7,81 (qt, 1H, J= 4,7 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,27-7,25 (app m, 1H), 6,86 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 4,33 (t, 2H, J= 6,8 Гц), 2,49 (d, 3H, J= 3,8 Гц), 1,39 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,32 хв.; чистота: 92%; МС (м/з): 505 (MH^+).
7.4.423	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміи (R935436)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-беиз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-(метоксікарбоніл)метил-індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,79 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 5,0 Гц), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,38 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,23 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,19 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 5,36 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,58 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 492 (MH^+).
7.4.424	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(*N*-метиламінокарбоніл)метиліндазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935437)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(*N*-метиламінокарбоніл)метиліндазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(метоксікарбоніл)метил-індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,64 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 7,98 (qt, 1H, J= 4,7 Гц), 7,80 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,41 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,31 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,22 (app s, 1H), 6,89 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,96 (s, 2H), 2,59 (d, 3H, J= 4,7 Гц), 1,40 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,44 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 491 (MH^+).
7.4.425	N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935438)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-5-іл)-4-піримідинаміну та 6-аміи-2,2-діметил-4H-бенз(1,4)оксазин-3-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 12,97 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 7,94 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, J= 2,0 та 8,8 Гц), 7,45 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,17 (d, 1H, J= 2,0 Гц), 7,14 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 1,35 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,46 хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 420 (MH^+).
7.4.426	N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935439)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метиліндазолін-6-іл)-4-піримідинамін отримують в результаті реакції 6-амін-2,2-діметил-4H-бенз(1,4)оксазин-3-нас для утворення N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(1-метиліндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,67 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 4,9 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,05 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,5 Гц), 6,95 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 4,01 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,45 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (MH^+).
7.4.427	N2-(2,2-Діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935440)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N2-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(індазолін-6-іл)-4-піримідинаміну та 6-амін-2,2-діметил-4H-бенз(1,4)оксазин-3-ону. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,57 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 4,4 Гц), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,50-7,47 (dd, 1H, J= 2,5 та 8,5 Гц), 7,20 (dd, 1H, J= 2,5 та 8,5 Гц), 7,06 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 1,34 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,26 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 420 (MH^+).
7.4.428	N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935441)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діметоксифеніл)-5-фтор-4-

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		піримідинаміну та 5-аміноіндазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 12,82 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,35 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,06 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 381 ($МН^+$).
7.4.429	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935442)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазолін-6-іл]- 2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 6-аміно-1-(2-метокси-4-метоксікарбонілбензил)індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,72 (s, 1H), 10,19 (br s, 2H), 8,24 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,00 (d, 1H, J= 0,9 Гц), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,44 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 7,40 (dd, 1H, J= 1,7 та 8,0 Гц), 7,26 (dd, 2H, J= 1,7 та 8,8 Гц), 7,21 (d, 1H, J= 1,8 Гц), 6,81 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 6,76 (d, 1H, J= 8,0 Гц), 5,39 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,04 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 598 ($МН^+$).
7.4.430	Сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну (R935443)	Аналогічно приготуванню солі бензолсульфонової кислоти N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну, сіль п-толуолсульфокислоти N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну та п-толуолсульфокислотою. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,12 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,66 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,55 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,46 (d, 2H, J= 7,9 Гц), 7,20 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 3,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,39 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 420 ($МН^+$). РХ/МС: тривалість утримання: 13,48 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 404 ($МН^+$)
7.4.431	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935444)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідиниаміну та 2-метил-6-аміноіндазолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,59 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 8,16 (s, 1H), 8,10 (t, 1H, J= 2,3 Гц), 7,97 (s, 1H), 7,94 (dt, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,53 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 7,51 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,19 (dd, 1H, J= 1,2 та 8,8 Гц), 4,08 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 12,08 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 404 ($МН^+$).
7.4.432	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935445)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідиниаміну та 2-метил-6-аміноіндазолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,77 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,40 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H, J= 1,5 та 8,8 Гц), 6,90 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 4,12 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,93 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 ($МН^+$).
7.4.433	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935446)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідиниаміну та 2-метил-6-аміноіндазолу. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 8,03 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, J= 2,5 Гц), 7,50 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,17 (d, 1H, J= 8,9 Гц), 7,15 (d, 1H, J= 9,0 Гц), 4,06 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,29 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 399 ($МН^+$).
7.4.434	N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935447)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-N2-[2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-2-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,18 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 4,7 Гц), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,57 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 7,52 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,29 (d, 1H, J= 9,4 Гц), 4,63 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 4,03 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,00 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,12 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 12,53 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 490 ($МН^+$).
7.4.435	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R935448)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(2,2-діметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідиниаміну та 5-аміно-2-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6): δ 10,80 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 5,0 Гц), 8,19 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,23 (d, 2H, J= 9,1 Гц), 7,19 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 4,61 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 4,03 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,00 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,36 (s, 6H), 1,11 (t, 3H, = 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,96 хв.; чистота: 95%; МС (м/з): 520 ($МН^+$).
7.4.436	5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935449)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 1-метил-6-аміноіндазоліну. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,61 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J= 5,2 Гц), 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=

UA 82196 C2

UA 82196 C2

		8,5 Гц), 7,46 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,0 Гц), 7,27-7,12 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 10,86 хв.; чистота: 97%; МС (*м/з*): 383 ($МН^+$).
7.4.437	5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(2-метилиндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935450)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метилиндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)-4-піримідинаміну та 2-метил-6-аміноіндазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,18 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,48 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,0 Гц), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,65 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,23 хв.; чистота: 97%; МС (м/з): 383 ($МН^+$).
7.4.438	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін біс п-толуолусульфокислоти сіль (R935451)	Аналогічно приготуванню солі бензолсульфонової кислоти N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну, проводять реакцію між N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіаміном та 2 еквівалентами моногідрату п-толуолусульфокислоти. Чисту реакційну суміш концентрують, розтирають на порошок з ефіром та перемішують протягом ночі під N_2. Утворений білий осад збирають фільтрацією для отримання N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін біс п-толуолусульфокислоти сіль. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,67 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,31 9d, 1H, J= 5,0 Гц), 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,46 (d, 4H, J= 8,2 Гц), 7,38 (dd, 1H, J= 1,4 та 8,8 Гц), 7,10 (d, 4H, J= 8,2 Гц), 4,45 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 3,39 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 2,27 (s, 6H), 1,96 (q, 2H, J= 6,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 13,52 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 404 ($МН^+$).
7.4.439	N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-{2-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935452)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3,4-діхлорфеніл)-5-фтор-N2-{2-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3,4-діхлоргофеніл)-N2-[2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,50 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,07 (t, 1H, J= 2,6 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (qt, 1H, J= 4,4 Гц), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,43 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,29 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 hz), 4,51 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 2,69 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 2,47 (d, 3H, J= 4,4 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,50 хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 475 ($МН^+$).
7.4.440	N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-{2-{2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935453)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-{2-[2(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(2,2-діметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[2-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,63 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 3,5 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (t, 1H, J= 4,4 Гц), 7,43 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,33-7,25 (m, 3H), 6,88 (d, 1H, J= 8,5 Гц), 4,53 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 2,73 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 2,53 (d, 3H, J= 4,4 Гц), 1,41 (s, 6H). РХ/МС: тривалість утримання: 7,19 хв.; чистота: 100%; МС (м/з): 505 ($МН^+$).
7.4.441	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935458)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 1-метил-5-аміноіндазолу. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,29 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 5,0 Гц), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,60 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,54 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,39 (dd, 1H, J= 2,0 та 9,1 Гц), 7,09 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 9,92 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 401 ($МН^+$).
7.4.442	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935459)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміноіндазоліну. 1H ЯМР (DMSO-d6): □ 9,59 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 4,1 Гц), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,60 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,42 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 3,84 (s, 3H). РХ/МС: тривалість утримання: 8,84 хв.; чистота: 94%; МС (м/з): 388 ($МН^+$).
7.4.443	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-пірамідиндіамін (R935460)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну та 5-аміно-1-(2-етоксікарбонілетил)індазоліну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 10,41 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 5,3 Гц), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,67 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 7,55 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,39 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,59 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 3,97 (qt, 2H, J= 7,0 Гц), 3,83 (s, 3H), 2,90 (t, 2H, J= 6,4 Гц), 1,06 (t, 3H, J= 7,0 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 11,20 хв.; чистота: 96%; МС (м/з): 488 ($МН^+$).
7.4.444	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін (R935461)	Аналогічно приготуванню N2-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[4(2-гідроксі-1,1-діметилетил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та діізобутиллітійалюмінійгідриду. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,8 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J= 2,3 Гц), 7,65 (dd, 1H, J= 2,3 та 8,8 Гц), 7,48 (app d, 2H, J= 8,8 Гц), 7,10 (d, 1H, J= 8,8 Гц), 4,58 (t, 1H, J= 4,7 Гц), 4,37 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 3,84 (s, 3H), 3,34 (t, 1H, J= 6,7 Гц), 1,92 (q, 2H, J= 6,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 9,00 хв.; чистота: 98%; МС (м/з): 445 ($МН^+$).
7.4.445	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін (R935462)	Аналогічно приготуванню N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(*N*-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну, N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-{1-[2-(*N*-метиламінокарбоніл)етил]індазолін-5-іл}-2,4-піримідиндіамін отримують в результаті реакції N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(2-етоксікарбонілетил)індазолін-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну та гідрохлориду метиламіну. ^{1}Н ЯМР (DMSO-d6): δ 9,31 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 4,8 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,84 (qt, 1H, J= 4,7 Гц), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J= 2,6 Гц), 7,66 (dd, 1H, J= 2,6 та 9,1 Гц), 7,49 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,46 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 7,11 (d, 1H, J= 9,1 Гц), 4,51 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 3,85 (s, 3H), 2,63 (t, 2H, J= 6,7 Гц), 2,50 (d, 3H, J= 4,7 Гц). РХ/МС: тривалість утримання: 8,60 хв.; чистота: 93%; МС (м/з): 472 ($МН^+$).

7.5 Сполуки 2,4-піримідиндіаміну, представлені у даному винаході, інгібують дегрануляцію, опосередковану рецепторами Fcε RI

Здатність сполук 2,4-піримідиндіаміну інгібувати IgE-індуковану дегрануляцію була продемонстрована у низці клітинних аналізів на культивованих тучних клітинах людини (CHMC) і (або) клітинах, одержаних з кісткового мозку миші (BMMC). Інгібування дегрануляції вимірювали як при низькій, так і при високій щільності клітинної популяції за допомогою кількісного визначення виділення гранул-специфічних факторів триптази, гістаміну і гексозамінідази. Інгібування виділення та (або) синтезу медіаторів ліпідів оцінювали вимірюванням виділення лейкотрієну LTC4, а інгібування виділення та (або) синтезу цитокінів оцінювали за допомогою кількісного аналізу TNF-α , IL-6 та IL-13. Кількісний аналіз триптази і гексозамінідази проводили із

UA 82196 C2

UA 82196 C2

застосуванням флуорогенних субстратів відповідно до опису, наведеного у конкретних прикладах. Кількісне визначення гістаміну, TNFα , IL-6, IL-13 і LTC4 проводили із застосуванням наступних комплектів комерційних виробників для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA): гістамін (постачальник "Immunotech", каталоговий №2015, Beckman Coulter), TNFα (постачальник „Biosource", каталоговий № KHC3011), IL-6 (постачальник "Biosource", каталоговий № KMC0061), IL-13 (постачальник "Biosource", каталоговий № KHC0132) і LTC4 (постачальник "Cayman Chemical", каталоговий №520211). Протоколи проведення різних аналізів наводяться нижче.

7.5.1. Культивація тучних клітин та базофілів людини

Тучні клітини і базофіли людини культивували з CD34-негативних клітин-попередників згідно з наведеним нижче описом [див. також методи, викладені в одночасно поданій заявці на патент США №10/053355, дата подання 8 листопада 2001р., який включений в даний документ на основі посилання].

7.5.1.1. Підготовка повного живильного середовища STEMPRO-34

Для підготовки повного живильного середовища STEMPRO-34 (CM), в колбу для фільтрування помістили 250мл STEMPRO-34™ безсироваткового середовища (SFM, постачальник "GibcoBRL", каталоговий №10640). У цю колбу додали 13мл живильної добавки "STEMPRO-34 Nutrient Supplement" (NS, постачальник "GibcoBRL", каталоговий №10641) (процес приготування більш детально наведений нижче). Посудину з-під живильної добавки промили приблизно 10мл безсироватковим середовищем та додали цю рідину в колбу для фільтрування. Після додавання 5мл L-глютаміну (200ммоль; постачальник "Mefliatech", каталоговий № MT 25-005-CI) і 5мл 100X пеніциліну/стрептоміцину ("пен-стреп"; постачальник "HyCione", каталоговий № SV30010), об'єм довели до 500мл додаванням безсироваткового середовища, а потім розчин фільтрували.

Найбільш варіабельним елементом приготування повного живильного середовища є 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 струшення, 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 негайно, 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 слід використовувати живильну добавку, яка має неоднорідний вигляд після розморожування.

7.5.1.2. Збільшення популяції CD34+ клітин

Початкову популяцію CD34-позитивних (CD34+) клітин, досить нечисленну (1-5x10^6 клітин), збільшили до відносно високої численності CD34-негативних клітин-попередників (близько 2-4x10^9 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 компанією, отримані клітинні культури 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, та потім клітини центрифугували при 1200об/хв. Клітини повторно суспендували до щільності 275000клітин/мл в повному живильному середовищі, що містить 200нг/мл рекомбінантного фактору стовбурних клітин людини (SCF, постачальник „Peprotech", каталоговий №300-07) і 20нг/мл людського flt-3 ліганда (постачальник "Peprotech", каталоговий №300-19) (далі - середовище CM/SCF/flt-3). Приблизно на четвертий або п'ятий день щільність культури перевірили проведенням підрахунку клітин, і розбавили культуру до щільності 275000клітин/мл свіжим живильним середовищем "CM/SCF/flt-3". 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 середовищі "CM/SCF/flt".

Цей цикл повторили, починаючи з дня № 0, загалом від 3 до 5 разів протягом періоду збільшення чисельності популяції.

В разі потреби повторного суспендування великої кількості культур, що містяться в декількох 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 днями можливе погіршення стану культури (тобто гине від 5 до 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 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.

7.5.1.3 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників у тучні клітини слизових

Друга фаза виконується для перетворення вирощених CD34-негативних клітин-попередників в диференційовані тучні клітини слизових. Ці слизові культивовані тучні клітини людини (CHMC) одержують з

UA 82196 C2

UA 82196 C2

CD34+ клітин, вилучених з 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 людський рекомбінант IL-6 (200нг/мл; постачальник "Peprotech", каталоговий №200-06, відновлений до 100мкм/мл у стерильній оцтовій кислоті, 10ммоль) (надалі-середовище CM/SCF/IL-6).

I і II фази займають близько 5 тижнів. Загибель клітин і наявність продуктів розкладу в культурі спостерігаються протягом з першого по третій тижні; крім того, з другого по п'ятий тиждень існує період, протягом якого деяка частина культури перебуває не в суспензії, а прикріпляється 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 переливали в спільну посудину, при цьому в колбі залишалось близько 10мл. По колбі з рідиною, що лишилася, різко латерально стукали, 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 нахиляли під кутом 45 градусів на кілька хвилин. Перед висіванням в об'ємі 35-50мл на колбу (при щільності 425000клітин/мл), клітини центрифугували при 950об/хв протягом 15 хвилин.

7.5.1.4 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників в тучні клітини сполучної тканини

Проліферативну популяцію CD34-негативних клітин-попередників готували за описаною вище методикою і обробляли для формування триптазо/хімазо-позитивного фенотипу (сполучної тканини). При цьому користувались методами, аналогічними описаним вище для тучних клітин слизових оболонок, за винятком додавання IL-4 замість IL-6 у живильне середовище культури. Одержані клітини - типові для мастоцитів сполучної тканини.

7.5.1.5 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників у базофіли

Проліферативну популяцію CD34-негативних клітин-попередників готували за методикою, описаною вище в розділі 7.5.1.3, і користувались 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.

7.5.2 IgE активація CHMC з низькою щільністю: аналіз триптази і LTC4

У два 96-лункових планшети з круглодонними лунками (модель Costar 3799) додають 65мкл розчинів приготовлених сполук або контрольних проб, приготовлених в MT [137ммоль NaCl, 2,7ммоль KC1, 1,8ммоль $CaCl_2$, 1,0ммоль $MgCl_2$, 5,6ммоль глюкози, 20ммоль N-2-гідроксіетилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти (pH 7,4), 0,1% альбуміну бичачої сироватки, (Sigma A4503)] з вмістом 2% MeOH і 1% DMSO. Потім CHMC розділяють на центрифузі (980об/хв, 10хв) і повторно суспендують в заздалегідь підігрітому середовищі MT. Далі, 65мкл клітин вливають в кожний 96-лунковий планшет. Залежно від активності дегрануляції кожного з індивідуальних донорів CHMC, від 1000 до 1500 клітин поміщають у кожну лунку. Потім перемішують чотири рази з наступною інкубацією протягом 1 години при температурі 37 °C. Під час інкубації готують розчин 6X анти-IgE [анти-людський імуноглобулін кроля IgE] (1мг/мл, постачальник "Bethyl Laboratories", каталоговий № A80-109A), розбавлений 1:167 в буферному розчині MT]. Клітини стимулюють додаванням 25мкл розчину 6X анти-IgE до відповідних планшетів. До контрольних пробірок, що не підлягають стимуляції, додають 25мкл MT. Після додавання анти-імуноглобуліну E суміш перемішують двічі та інкубують при 37 °C протягом 30хв. Під час 30-хвилинної інкубації готують розчин 20ммоль 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-гідроксіетилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти (pH 7,5), 10%м/об гліцеролу, 10мкмоль гепарину (Sigma H-4898) 0,01% NaNs]. 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 кожну лунку. Інкубують 30хв при кімнатній температурі. За допомогою спектрофотометра для прочитання планшетів визначають оптичну щільність планшетів при 355нм/460нм.

Кількісний аналіз лейкотрієну C4 (LTC4) також проводиться за допомогою комплектів ELISA 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.

7.5.3 Активація CHMC з допомогою IgE за високої щільності клітин: аналізи на дегрануляцію (триптаза, гістамін), лейкотріен (LTC4) і цитокін (TNFalpha, IL-13)

Культивовані тучні клітини людини (CHMC) сенсибілізують 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 повному живильному середовищі. Після сенсибілізації клітини підраховують, центрифугують (1000об/хв, від 5 до 10хв) і повторно суспендують зі щільністю 1-2x10^6клітин/мл в буферному розчині MT. Додають 100мкл суспензії клітин в кожну лунку і 100мкл розчинів приготовлених сполук. Остаточна концентрація середовища - 0,5%DMSO. Інкубують при 37 °C (5% CO_2) протягом 1 години. Після години обробки реагентами стимулюють клітини 6X анти-IgE. Перемішують лунки з клітинами і залишають

UA 82196 C2

UA 82196 C2

планшети для інкубації при 37°С (5% CO_2) на одну годину. Після інкубації протягом години, центрифугують клітини (10хв, 1000об/хв) і відбирають 200мкл супернатанту з кожної лунки, при цьому діють обережно, щоб не зачепити осад. Планшет з супернатантом поміщають на лід. При виконанні операції, що потребує 7 годин (див. нижче), визначають активність триптази супернатанту, розведеного в пропорції 1:500. Повторно суспендують клітини в 240мкл повного живильного середовища, що містить 0,5% DMSO і відповідну концентрацію сполуки. Клітини СНМС інкубують протягом 7 годин при 37 °С (5% CO_2). Після інкубації центрифугують клітини (1000об/хв., 10хв.), відбирають 225мкл із кожної лунки і зберігають при температурі -80°С до готовності до проведення аналізів ELISA. Аналіз ELISA проводиться на належним чином 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 Активація ВММС з допомогою IgE при високій щільності клітин: аналізи на дегрануляцію (гексосимінідаза, гістамін), лейкотріен (LTC4) і цитокін (TNFalpha, IL-6)

7.5.4.1 Приготування кондиціонованого середовища WEHI

Кондиціоноване середовище WEHI одержували шляхом вирощування мишачих мієломоноцитарних клітин WEHI-3B (Колекція американських типових культур, м. Роквілл, шт. Меріленд) в середовищі Ігла (Eagles), модифікованому за способом Іскова, (постачальник "Mediatech", м. Гернандон, шт. Віргінія) з додаванням 10% телячої ембріональної сироватки, інактивованої тепловою обробкою (постачальник "JRH Biosciences", м. Канзас-сіті, шт. Міссурі), 50мкмоль 2-меркаптоетанола (постачальник "Sigma", м. Сент-Луїс, шт. Міссурі) і 100IU/мл пеніцилін-стрептоміцину (постачальник "Mefliatech") в інкубаторі при 37°С у зволоженому середовищі 5% CO_2/95% повітря. Початкову суспензію клітин висівали приблизно зі щільністю 200000клітин/мл, а потім ділили у відношенні 1:4 кожні 3-4 дні протягом двох тижнів. Безклітинні супернатанти збирали, аліквотували і зберігали при температурі -80°С до виникнення в них потреби.

7.5.4.2 Приготування середовища ВММС

Середовище ВММС складається з 20% кондиціонованого середовища WEHI, 10% телячої ембріональної сироватки, інактивованої тепловою обробкою (постачальник "JHR Biosciences"), 25ммоль N-2-гідроксіетилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти, pH7,4 (постачальник "Sigma"), 2ммоль L-глютаміну (постачальник "Mediatech"), 0,1ммоль замінних амінокислот (постачальник "Mediatech"), 1ммоль пірувату натрію (постачальник "Mediatech"), 50мкмоль 2-меркаптоетанолу (постачальник "Sigma") і 100IU/мл пеніцилін-стрептоміцину (постачальник "Mediatech") в середовищі RPMI1640 (постачальник "Mediatech"). Для приготування середовища ВММС всі компоненти об'єднують в стерильній посудині для фільтрації IL і пропускають через фільтр 0,2мкм перед використанням.

7.5.4.3 Протокол

Тучні клітини кісткового мозку (ВММС) сенсибілізують протягом ночі мишачим фактором стовбурних клітин (20нг/мл) і моноклональним анти-ДНК (10нг/мл, Clone SPE-7, постачальник "Sigma", каталоговий № D-8406) у середовищі ВММС при щільності клітин 666x10^3клітин/мл. Після сенсибілізації клітини підраховують, центрифугують (1000об/хв, 5-10хв.) і повторно суспендують зі щільністю 1-3x10^6клітин/мл в буферному розчині МТ-буферу. Додають 100мкл суспензії клітин до кожної лунки і 100мкл розчинів сполуки. Остаточна концентрація наповнювача - 0,5% DMSO. Інкубують при 37°С (5% CO_2) 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°С (5% CO_2) протягом однієї години. Після однієї години інкубації, центрифугують клітини (10хв., 1000об/хв.), відбирають 200мкл супернатанту з кожної лунки; при цьому діють обережно, щоб не зачепити осад, і переміщають в чисту пробірку або 96-лунковий планшет. Розташовують планшет із супернатантом на лід. Під час операції, що потребує від 4 до 5 годин (див. нижче), проводять аналіз гексосимідази. Повторно суспендують клітини в 240мкл живильного середовища WEI, що містить 0,5% DMSO і відповідну концентрацію сполуки. Інкубують клітини ВММС протягом 4-5 годин при температурі 37°С (5% CO_2). Після інкубації центрифугують клітини (1000об/хв., 10хв.), відбирають 225мкл з кожної пробірки і поміщають на зберігання при температурі -80°С до проведення ELISA. ELISA 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) зігдно з інструкціями виробника.

Аналіз гексозамінідази: 50мкл субстрату гексозамінідази (4-метилумбелліферил-N-ацетил-β-D-глюкозамінід; 2ммоль) вливають в кожну лунку чорного 96-лункового планшету для аналізу. Додають 50мкл супернатанту клітин ВММС (див. вище) до субстрату гексозамінідази, витримують при 37°С протягом 30хв і аналізують планшет через 5, 10, 15 і 30хв на спектрофотометрі.

7.5.5. Активація базофілів з допомогою IgE або алергену хатнього кліща: аналіз виділення гістамину

Аналіз активації базофілів проводили з використанням цільної периферичної крові людини, взятої у донорів, які страждають на алергію до хатніх кліщів; більшу частину червоних кров'яних тілець крові видалили осадженням декстраном. Периферичну кров людини змішували в пропорції 1:1 з 3% декстраном Т500 і проводили осадження еритроцитів протягом 20-25хв. Верхню фракцію розбавляли трьома об'ємами забуференого фосфатом Дульбекко фізіологічного розчину і центрифугували клітини протягом 10хв при 1500об/хв при кімнатній температурі. Супернатант видаляли аспіратором і промивали клітини рівним об'ємом МТ-буферу. Наприкінці клітини повторно суспендували в МТ-буфері, що містив 0,5 DMSO в початковому об'ємі крові. 80мкл клітин змішали з 20мкл сполуки в присутності 0,5% DMSO, у трьох екземплярах, в 96-лунковому планшеті з глибокодонними лунками для культивації культур тканин. Проаналізували ряд доз концентратів 8 сполук, в результаті чого одержали 10-точкову криву реагування на дозування, яка включає максимальну точку

UA 82196 C2
UA 82196 C2

(стимульована реакція) і мінімальну точку (не стимульована реакція). Інкубацію клітин проводили після додавання сполук, протягом 1 години при температурі 37 °С, з 5% CO_2, після чого додавали 20мкл 6х стимулятора [1мкг/мл анти-IgE (постачальник "Bethyl Laboratories") 667au/мл хатнього кліща (постачальник "Antigen Laboratories")]. Клітини стимулювали протягом 30хв при 37°С, 5% CO_2. Планшет центрифугували 10хв при 1500об/хв при кімнатній температурі і зібрали 80мкл супернатанту для аналізу на вміст гістаміну, для якого скористалися комплектом ELISA для гістаміну (постачальник "Immunotech") . Аналіз ELISA провели за інструкцією виробника.

7.5.6 Результати

Результати аналізу популяцій СНМС низької щільності (Розділ 7.5.2), популяцій ВММС високої щільності (Розділ 7.5.4) і аналізу базофілів (Розділ 7.5.5) наведені в Таблиці 1. Результати аналізу популяцій СНМС високої щільності (Розділ 7.5.3) наведені в Таблиці 2. Всі величини в Таблицях 1 і 2 виражені в IC_{50} (в мкмоль). Показник "9999" означає IC_{50}>10мкмоль за відсутності вимірюваної активності при концентрації 10мкмоль. У більшості проаналізованих сполук показник IC_{50} складав менше 10мкмоль, а у багатьох спостерігався в суб-мікромолярному діапазоні.

7.6 Сполуки 2,4-піримідиндіаміну інгібують дегрануляцію, опосередковану Fcγ RI рецепторами

Здатність сполук 2,4-піримідиндіаміну, описаних у цьому винаході, інгібувати Fcγ RI-опосередковану дегрануляцію було продемонстровано на прикладі сполук R921218, R921302, R921303, R940347, R920410, R927050, R940350, R935372, R920323, R926971 і R940352 при аналізах, аналогічних до наведених у розділі 7.5, затим винятком, що не була проведена попередня обробка клітин імуноглобуліном Е і вони були активовані Fab фрагментом кролячого анти-людського імуноглобуліну IgG (постачальник "Ветил Laboratories", каталоговий № А80-105). Для всіх проаналізованих сполук значення IC_{50} становили в субмікромолярному діапазоні.

Таблиця 1

	Низька щільність								Висока щільність					
Аналізована сполука	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R008951														
R008952														
R008953														
R008955														
R008956														
R008958														
R067934														
R067963														
R070153														
R070790	1,665	9999												
R070791														
R081166														
R088814														
R088815														
R091880														
R092788														
R908696	3,553													
R908697	9999	9999												
R909236	0,996	9999												
R909237	9999	9999												
R909238	0,174	9999							<0,22		<0,22	0,521	0,432	<0,22
R909239	0,264	9999												
R909240	0,262	9999												
R909241	0,181	9999							<0,22		<0,22	1,021	0,253	<0,22
R909242	0,567	9999												
R909243	0,263	>10												
R909245	0,255	6,242												
R909246	0,169	9999												
R909247	2,393	9999												
R909248	3,582	9999												
R909249	9999	9999												
R909250	8,025	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іономіцин Триптаза	CHMC анти-IgE LTC4	CHMC анти-IgE Гексоз.	CHMC Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC Іономіцин Гексоз.	BMMC анти-IgE гістамін	BMMC анти-IgE LTC4	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMCM анти-IgE IL-6
R909251	0,138	9999												
R909252	0,248	9999												
R909253	7,955	9999												
R909254	0,136	9999												
R920664	9999	9999												
R920665	1,1	9999												
R920666	2,53	9999												
R920668	3,2	9999												
R920669	0,42	9999												
R920670	2,18	9999												
R920671	9999	9999												
R920672	9999	9999												
R920818	9999	9999												
R920819	10	9999												
R920820	9999	9999												
R920846	9999	9999												
R920860	1,009	9999												
R920861	0,598	>10												
R920893	1,239	9999												
R920894	0,888	5,566												
R920910	0,751	7,922												
R920917	1,579	9,729												
R921218	0,499	9999	0,55	0,6	9999	0,24	9999	0,302	0,133	9999	0,203	0,766	0,274	0,100
R921219	0,059	9999				0,025	9999	0,020	0,069		0,058	0,040	0,039	0,009
R925734				9,2	>10				9999	9999				
R925747	1,021	3,1							3,1					
R925755	0,898	9999												
R925757	2,8	9999												
R925758	1,175	9999												
R925760	4,85	9999												
R925765	6,8	9999												
R925766	8,9	9999												
R925767	10													
R925768	9999													

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іономіцин Триптаза	CHMC анти-IgE LTC4	CHMC анти-IgE Гексоз.	CHMC Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC Іономіцин Гексоз.	BMMC анти-IgE гістамін	BMMC анти-IgE LTC4	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMCM анти-IgE IL-6
R925769	9999													
R925770	9999													
R925771	0,5	2,8	0,22											
R925772	9999	9999												
R925773	0,673	9999												
R925774	0,435	9999												
R925775	0,225	9999	0,2											
R925776	2,1	9999												
R925778	0,225	9999	0,18											
R925779	0,265	9999	0,19											
R925783	2,9	9999												
R925784	3,2	9999												
R925785	2,5	9999												
R925786	1,85	9999												
R925787	9	9999												
R925788	2,4	9999												
R925790	9999	9999												
R925791	9999	9999												
R925792	6,25	9999												
R925794	9999	9999												
R925795	9999	9999												
R925796	2	9999												
R925797	0,85	9999	0,28											
R925798	9999	9999												
R925799	9999	9999												
R925800	9999	9999												
R925801	9999	9999												
R925802	9999	9999												
R925803	9999	9999												
R925804	9999	9999												
R925805	9999	9999												
R925806	9999	9999												
R925807	9999	9999												
R925808	9999	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R925810	9999	9999												
R925811	3,3	9999												
R925812	5,8	9999												
R925813	9999	9999												
R925814	9999	9999												
R925815	9999	9999												
R925816	6	9999												
R925819	9999	9999												
R925820	9999	9999												
R925821	9999	9999												
R925822	9999	9999												
R925823	9999	9999												
R925824	9999	9999												
R925837	9999	9999												
R925838	9999	9999												
R925839	9999	9999												
R925840	9999	9999												
R925841	9999	9999												
R925842	7,3	9999												
R925843	9999	9999												
R925844	5,1	9999												
R925845	2,3	9999												
R925846	9999	9999												
R925849	8,2	9999												
R925851	0,925	9999												
R925852	3	9999												
R925853	9999	9999												
R925854	9999	9999												
R925855	4,2	9999												
R925856	9,85	9999												
R925857	5,95	9999												
R925858	8,05	7,3												
R925859	9999	9999												
R925860	9999	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R925861	9999	9999												
R925862	0,7	9999												
R925863	0,274	9999												
R925864	9999	9999												
R925865	9999	9999												
R926016						9999	9999		9999	9999				
R926017				1,43	9999	0,53	9999		1,4	9,6				
R926018						9999	10		8,5	9999				
R926037						9999	9999		9999	9999				
R926038						9999	9999		9999	9999				
R926039						9999	9999		9999	9999				
R926058						9999	9999		9999	9999				
R926064				6,2					5,9	7,3				
R926065				3,5					9999	9999				
R926068				>10					7,4	8,2				
R926069				9,1					4,5	4,4				
R926072				>10					9999	9999				
R926086						2,5	9999		2,8	7,3				
R926108			0,76	0,787	6,4	0,95	9999		0,9	9999				
R926109	0,538	5,5	0,73	0,55	>10	0,15	9999		0,6	3,2				
R926110	1,071	9999	1,42	1,2	>10	0,3	9999		1	4,5				
R926113	0,413		0,49	0,413	9999	0,27	9999		0,65	9999				
R926114				3,427	8,1	1,7	10		9999	9999				
R926145				4,764	>10				2,4	8,8				
R926146			1,59	0,761	6,7				1,35	5				
R926147				1,899	>10				2	7,1				
R926206						>10	>10		6,6	8,6				
R926209						>10	9999		10	9,1				
R926210	0,926	9999	0,8	700	9999	0,37	>10		0,6	>10				
R926211	1,299	9,8		2,7	9999	1,55	>10		3,9	>10				
R926212	0,654	9999	0,45			0,5	>10		0,5	5				
R926213	1,639	5,5				1,75	>10							
R926218				>10					9999	9999				
R926219				1,102	6,7				2,5	3,2				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926220				>10					9999	9999				
R926221				8,5					9,9	9999				
R926222				>10					9999	9999				
R926223				>10					9999	9999				
R926224				>10					9999	9999				
R926225				>10					9999	9999				
R926228				>10					9999					
R926229				>10										
R926230				>10										
R926234				>10					9999					
R926237	1,207	6,2							1,9					
R926240	0,381	1,7	0,145											
R926241	7	9999												
R926242	4,2	9999												
R926243	3,1	9999												
R926245	3,1	9,4												
R926248	0,9	9999	0,76											
R926249	0,5	9999	0,25											
R926252	2,8													
R926253	0,8		0,675											
R926254	1,3	4												
R926255	1,4	4,5												
R926256	0,275	5,1	0,23											
R926257	1,5	7,5												
R926258	0,9	9999	0,59											
R926259	2,5	6,2												
R926319	9999	9999												
R926320	9999	9999												
R926321	9999	9999												
R926325	9999	9999												
R926331	9999	9999												
R926339	0,66	9999												
R926340	3,23	9999												
R926341	0,875	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926342	10	9999												
R926376	9999													
R926386	9999	9999												
R926387	0,65	9999	0,7											
R926394	9999	9999												
R926395	0,875	6,4	0,29											
R926396	0,7	2,6	0,16											
R926397	9999	9999												
R926398	9999	9999												
R926399	9999	9999												
R926400	9999	9999												
R926401	9999	9999												
R926402	9999	9999												
R926403	9999	9999												
R926404	9999	9999												
R926405	3,4	9999												
R926406	9999	9999												
R926408	9,6	9999												
R926409	3,15	9999												
R926411	0,69	2,5												
R926412	0,62	9999												
R926461	0,725	9999												
R926467	1,175	8,8												
R926469	9999													
R926474	2,5	9999												
R926475	2,15	>10												
R926476	0,6	7,7												
R926477	0,27	9999												
R926478	9999													
R926479	9999													
R926480	1,9	9999												
R926481	1,445	9999												
R926482	1,037	>10												
R926483	9999													

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926484	1,523	9999												
R926485	4,012	9999												
R926486	0,647	7,403												
R926487	0,554	8,867	1,25											
R926488	0,331	>10	0,752											
R926489	1,414	>10												
R926490	1,571	9999												
R926491	1,158	>10												
R926492	0,645	9999												
R926493	0,25	9,181	0,078											
R926494	0,313	9999	0,078											
R926495	0,121	>10	0,078			0,04	9999	0,038	0,056		0,089	0,24	0,077	0,028
R926496	0,571	>10												
R926497	0,138	9999				0,27	9999	0,205						
R926498	0,209	>10							<0,22		0,515	0,995	0,614	<0,22
R926499	0,29	>10												
R926500	0,418	>10												
R926501	0,298	>10				0,609	9999	0,645						
R926502	0,483	>10				0,405	9999	0,491						
R926503	0,452	>10												
R926504	0,569	>10												
R926505	0,145	9999							<0,22		<0,22	<0,22	<0,22	<0,22
R926506	0,343	9999												
R926508	0,127	9999				0,065	9999	0,054	0,086		0,107	0,162	0,054	0,026
R926509	1,16	9999												
R926510	0,44	>10												
R926511	0,786	>10												
R926514	9999	9999												
R926516	1	9999												
R926526	9999	9999												
R926527	9999	9999												
R926528	8,75	9999												
R926535	9999	9999												
R926536	9999	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926555	9999	9999												
R926559	7,7	9999												
R926560	9999	9999												
R926562	9999	9999												
R926563	9999	9999												
R926564	3,75	9999												
R926565	0,625	3,3												
R926566	2,73	9999												
R926567	9,3	9999												
R926569	0,61	3,07												
R926571	9999	9999												
R926572	1,8	6,08												
R926574	1,96	2,63												
R926576	9999	9999												
R926579	9999	9999												
R926580	10	9999												
R926582	1,3	9999												
R926583	9999	9999												
R926584	9999	9999												
R926585	9999	9999												
R926586	2,75	9999												
R926587	9999	9999												
R926588	7,85	9999												
R926589	0,325	10												
R926591	2,62	9999												
R926593	0,68	8,3	0,495											
R926594	9999	9999												
R926595	4,85	9999												
R926604	2,85	9999												
R926605	2,45	9999												
R926614	0,228	9999												
R926615	0,445	9999												
R926616	0,625	3,25												
R926617	9,45	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926620	8,35	9999												
R926623	9999	9999												
R926662	9999	9999												
R926663	9999	9999												
R926675	0,63	9999												
R926676	0,76	9999												
R926680	1,71	9999												
R926681	0,775	9999												
R926682	8,41	9999												
R926683	10	9999												
R926688	2,25	>10												
R926690	0,146	>10												
R926696	0,309	>10												
R926698	9999													
R926699	0,76	9999												
R926700	0,157	>10												
R926701	2,2	9999												
R926702	0,886	9999												
R926703	0,525	9999												
R926704	0,564	9999												
R926705	0,263	9999	0,533											
R926706	0,07	2,406	0,078											
R926707	0,214	9999							<0,056		<0,056	0,39	0,088	<0,056
R926708	0,472	9999												
R926709	0,858	9999												
R926710	1,763	9999												
R926711	1,245	9999												
R926712	1,084	9999												
R926713	0,446	8,741												
R926714	0,428	>10												
R926715	0,588	>10												
R926716	1,06	9999												
R926717	7,874	9999												
R926718	1,826	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926719	0,1335	4,024												
R926720	1,555	9999												
R926721	4,441	9999												
R926722	5,96	9999												
R926723	2,591	9999												
R926724	2,059	9999												
R926725	0,431	9999												
R926726	9999	9999												
R926727	0,387	9999												
R926728	0,482	>10												
R926730	0,251	9999												
R926731	9999	9999												
R926732	0,444	9999												
R926733	1,496	9999												
R926734	4,493	9999												
R926735	3,712	9999												
R926736	0,288	9999												
R926737	0,059	9999							0,075		0,073	0,046	0,068	0,017
R926738	0,342	9999												
R926739	0,508	9999												
R926740	4,422	9999												
R926741	2,908	9999							0,961		1,025	9999	0,772	0,537
R926742	0,127					0,043	9999	0,055	0,041		0,055	0,105	0,053	0,022
R926743	9999													
R926744	9999													
R926745	0,083	9999												
R926746	0,989	9999												
R926747	0,213	>10												
R926748	0,345	>10												
R926749	0,472	9999												
R926750	0,361	>10												
R926751	0,598	9999												
R926764	0,252	5,64												
R926765	0,324	4,39												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926766	0,756	9999												
R926767	0,387	>10												
R926768	0,443	>10												
R926769	1,067	9999												
R926770	0,583	9999												
R926771	2,049	9999												
R926772	0,337	7,501												
R926773	0,548	7,849												
R926774	1,934	7,935												
R926775	3,47	>10												
R926776	0,81	9999												
R926777	0,378	9999												
R926778	0,414	9999												
R926779	9999	9999												
R926780	0,152	>10							<0,22		<0,22	0,461	<0,22	<0,22
R926781	0,573	9999												
R926782	0,173	>10							<0,22		<0,22	1,461	0,276	<0,22
R926783	0,304	>10												
R926784	0,252	9999												
R926785	0,222	>10							0,989		0,561	1,411	1,312	0,513
R926786	0,504	9999												
R926787	5,422	9999												
R926788	0,336	6,341												
R926789	2,315	9999												
R926790	0,462	7,412												
R926791	0,233	>10							0,064		<0,056	0,896	0,205	<0,056
R926792	3,197	9999												
R926793	3,073	9999												
R926795	2,041	>10												
R926796	0,914	9999												
R926797	2,235	9999												
R926798	2,347	5,87												
R926799	9999	9999												
R926800	4,581	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926801	10	9999												
R926802	1,251	>10												
R926803	1,541	>10												
R926804	1,578	7,109												
R926805	0,764	9999												
R926806	0,374	9999												
R926807	0,291	9999												
R926808	0,368	9999												
R926809	0,78	3,052												
R926810	1,221	9999												
R926811	3,662	9999												
R926812	0,185	>10												
R926813	0,152	9999												
R926814	1,101	9999												
R926815	1,181	9999												
R926816	0,084	9999												
R935000	9999	9999												
R935001	9999	9999												
R935002	9999	9999												
R935003	9999	9999												
R935004	9999	9999												
R935005	9999	9999												
R935006	10	9,8												
R935016	9999	9999												
R935019	8,8	9999												
R935020	9999	9999												
R935021	9999	9999												
R935023	9999	9999												
R935025	1,04	9999												
R935029	2,83	9999												
R935075	0,93	9999												
R935076	4,15	9999												
R935077	9999	9999												
R935114	1,725	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935117	9999													
R935134	0,909	1,799												
R935135	10	9999												
R935136	0,952	2,129												
R935137	10	9999												
R935138	0,096	0,552							<0,22		<0,22	0,373	0,409	<0,22
R935139	0,846	9999												
R935140	0,275	0,959												
R935141	0,727	>10												
R935142	0,873	>10												
R935143	0,573	>10												
R935144	0,63	9999												
R935145	0,548	>10												
R935146	3,802	9999												
R935147	1,404	9999												
R935148	2,218	9,423												
R935149	0,708	>10												
R935150	1,926	9,738												
R935151	0,479	>10												
R935152	0,505	9,316												
R935153	0,238	>10												
R935154	0,127	>10							0,104		0,085	0,547	0,131	0,041
R935155	0,401	9999												
R935156	0,149	>10							<0,22		<0,22	0,433	0,22	<0,22
R935157	0,256	4,656												
R935158	0,551	>10												
R935159	0,232	4,135												
R935160	0,202	>10							<0,22		0,317	0,876	0,484	<0,22
R935161	0,277	9999												
R935162	0,269	>10												
R935163	9999	9999												
R935164	0,204	9999												
R935165	4,988	9999												
R935166	0,568	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935167	2,132	>10												
R935168	0,488	9,484												
R935169	0,999	8,007												
R935170	0,673	9999												
R935171	0,536	9999												
R935172	1,385	6,808												
R935173	0,454	>10												
R935174	1,384	9999												
R935175	0,885	9999												
R935176	1,169	9999												
R935177	0,889	>10												
R935178	0,515	9999												
R935179	0,557	9999												
R935180	1,22	9999												
R935181	1,76	9999												
R935182	0,124	2,469												
R935183	0,729	9999												
R935184	0,605	9999												
R935185	0,351	6,642												
R935186	0,211	9999												
R935187	9,059	>10												
R935188	0,239	9999												
R935189	0,619	9999												
R935190	0,156	9999												
R935191	0,151	9999							0,068		0,043	0,213	0,071	0,027
R935192	0,337	9999												
R935193	0,136	9999							0,08		0,048	0,312	0,092	0,037
R935194	0,11	9999							0,125		0,054	0,493	0,118	0,034
R935196	0,117	9999												
R935197	0,174	>10												
R935198	0,126	>10												
R935199	0,45	>10												
R935202	0,181	9,765												
R935203	0,562	>10												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність			СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4						ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935204	0,554	9999												
R935205	2,959	9999												
R935206	4,711	9999												
R935207	9999	9999												
R935208	1,274	9999												
R935209	0,526	1,035												
R935211	1,238	9999												
R935212	1,427	9999												
R935213	0,619	10												
R935214	0,453	5,499												
R935218	4,712	9999												
R935219	5,409	9999												
R935220	3,789	9999												
R940089	9999	9999												
R940090	9999	9999												
R940095	9999	9999												
R940100	9999	9999												
R940215	0,845	9999												
R940216	0,2675	7,3												
R940217	9999	9999												
R940222	9999	9999												
R940233	0,132	>10												
R940235	0,8	>10												
R940250														
R940251														
R940253	1,006	>10												
R940254	0,986	9999												
R940255	1,033	9999												
R940256	1,104	9999												
R940257	0,667	9999												
R940258	0,473	5,72												
R940260	1,126	9999												
R940261	9999	9999												
R940262	9999	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність			СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4						ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R940263	9999	9999												
R940264	10	9999												
R940265	0,239	>10							0,981		0,306	1,211	1,131	0,486
R940266	9999	9999												
R940267	3,151	9999												
R940269	1,654	9999												
R940270	2,144	8,739												
R940271	0,401	6,821												
R940275	0,862	9999												
R940276	0,211	9999							0,136		0,073	0,332	0,251	<0,056
R940277	0,141	9999							0,279		0,315	0,625	0,262	0,181
R940280	6,999	9999												
R940281	0,525	5,529												
R940282	0,401	3,015												
R940283	0,553	4,982												
R940284	0,465	3,744												
R940285	3,499	9999												
R940286	0,337	7,082												
R940287	0,288	7,684												
R940288	0,208	9999												
R940289	0,272	9999												
R940290	0,116	9999							0,255		0,545	0,59	0,246	0,1
R940291	0,396	9999												
R940292	0,683	9999												
R940293	9999	9999												
R940294	1,366	9999												
R940295	0,126	8,812												
R940296	0,41	>10												
R940297	3,465	10												
R945025	9999	9999												
R945032	0,37	9999												
R945033	9999	9999												
R945034	1,85	9999												
R945035	9999	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R945036	9999	9999												
R945037	9999	9999												
R945038	9999	9999												
R945040	9999	9999												
R945041	9999	9999												
R945042	9999	9999												
R945043	9999	9999												
R945045	9999	9999												
R945046	0,82	>10												
R945047	0,845	9999												
R945048	0,76	9999												
R945051	0,95	>10												
R945052	0,425	2,48												
R945053	0,1185	1,48												
R945056	10	9999												
R945057	10	9999												
R945060	0,9375	>10												
R945061	10	9999												
R945062	0,625	>10												
R945063	1,55	>10												
R945064	0,53	>10												
R945065	1,425	>10												
R945066	5,2	н/о												
R945067	9999	н/о												
R945068	9999	н/о												
R945070	0,45	>10												
R945071	0,205	>10												
R945096	1,75	>10												
R945097	10	9999												
R945109	1,025	>10												
R945110	0,602	9999												
R945117	4,077	9999												
R945118	0,668	9999												
R945124	0,69	7,852												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R945125	0,896	>10												
R945126	9999	9999												
R945127	0,704	8,955												
R945128	0,685	8,8												
R945129	1,003	>10												
R945130	1,874	9999												
R945131	0,77	9999												
R945132	0,571	8,77												
R945133	1,064	>10												
R945134	9999	9999												
R945135	0,986	8,245												
R945137	1,649	>10												
R945138	1,058	6,733												
R945139	1,016	>10												
R945140	0,573	>10												
R945142	1,049	>10												
R945144	0,244	9999												
R945145	9999	>10												
R945146	3,756	9999												
R945147	3,546	9999												
R945148	0,307	9999												
R945149	0,391	>10												
R945150	0,467	>10							>2		>2	9999	0,709	0,634
R945151	4,07	9999												
R945152	6,94	9999												
R945153	0,688	6,561												
R945155	1,878	>10												
R945156	0,787	9999												
R945157	1,477	9999												
R945162	9999	9999												
R945163	0,922	4,251												
R945164	10	9999												
R945165	9999	9999												
R945166	9999	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R945167	0,761	9999												
R945168	10	9999												
R945169	10	9999												
R945170	0,661	>10												
R945171	1,327	9999												
R945172	1,179	9999												
R945173	1,419	9999												
R945175	1,648	9999												
R950082	9999	9999												
R950083	9999	9999												
R950090	9999	9999												
R921302	0,37	9999				0,19	9999	0,282						
R950092	9999	9999												
R950093	0,64	5,55												
R950100	0,71	>10												
R950107	0,46	>10												
R950108	2,075	>10												
R950109	7,95													
R950120	3	9999												
R950121	4,25	>10												
R950122	3,025	9999												
R950123	3,25	8,45												
R950125	1,375	6,3												
R950129	0,665	>10												
R950130	4,9													
R950131	9999													
R950132	9													
R950133	2,2	>10												
R950134	1,875	9999												
R950135	0,85	>10												
R950137	2,23	9999												
R950138	9,5													
R950139	1,375	9999												
R950140	2,825	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R950141	0,31	>10												
R950142	10													
R950143	8,23													
R950144	10													
R950145	9999													
R950146	9999													
R950147	9999													
R950148	2,275	9999												
R950149	10	9999												
R950150	9999	9999												
R950151	9999													
R950152	10													
R950153	9999													
R950154	2,075	9999												
R950155	9999													
R950156	9999													
R950157	9999													
R950158	9,98													
R950159	0,61	9999												
R950160	1	9999												
R950162	0,434	>10												
R950163	0,874	9999												
R950164	1,893	9999												
R950165	1,288	9999												
R950166	1,889	9999												
R950167	9999	9999												
R950168	6,496	8,653												
R950169	1,273	9,518												
R950170	9999	9999												
R950171	0,585	>10												
R950172	0,983	9999												
R950173	2,368	>10												
R950174	4,618	9999												
R950175	1,688	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R950176	1,342	9999												
R950177	2,361	8,434												
R950178	0,688	>10												
R950179	0,955	>10												
R950180	0,278	9999												
R950181	0,254	9999												
R950182	0,627	9999												
R950183	4,797	9999												
R950184	2,222	9999												
R950185	1,03	8,81												
R950186	0,558	>10												
R950187	0,724	>10												
R950188	2,327	9999												
R950189	10	9999												
R950190	1,573	9999												
R950191	0,178	9999							<0,22		>2	0,401	<0,22	<0,22
R950192	0,244	9999												
R950193	0,61	9999												
R950194	2,04	9999												
R950195	0,473	9999												
R950196	2,2	9999												
R950197	0,531	9999												
R950198	0,406	>10												
R950199	0,408	9999												
R950200	0,245	9999												
R950201	0,261	9999												
R950202	3,218	9999												
R950203	9,035	9999												
R950204	6,285	9999												
R950205	8,997	9999												
R950206	3,66	>10												
R950207	0,164	9999							<0,22		<0,22	0,288	<0,22	<0,22
R950208	0,267	9999												
R950209	0,748	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R950210	10	9999												
R950211	10	9999												
R950212	0,253	9999												
R950213	9999	9999												
R950214	10	9999												
R950215	0,409	9999												
R950216	0,327	9999												
R950217	0,34	9999												
R950218	0,292	9999												
R950219	0,439	9999												
R950220	0,489	9999												
R950221	0,636	9999												
R950222	0,865	9999												
R950223	0,763	9999												
R950224	0,687	9999												
R950225	5,283	9999												
R950226	1,374	9999												
R950227	1,029	9999												
R950229	0,98	9999												
R950230	7,91	9999												
R950231	1,968	9999												
R950232	10	9999												
R950233	0,98	9999												
R950234	10	9999												
R950235	4,095	9999												
R950236	0,955	9999												
R950237	9999	9999												
R950238	10	9999												
R950239	2,063	9999												
R950240	1,766	9999												
R950241	3,275	9999												
R950251	9999	9999												
R950253	0,697	9999												
R950254	0,496	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R950255	10	9999												
R908698	1,67	9999												
R908699	0,217	9999												
R908700	1,273	9999												
R908701	0,099	7,643												
R908702	0,104	7,395												
R908703	0,63	9999												
R908704	0,511	9999												
R908705	0,801	9999												
R908706	0,445	9999												
R908707	1,834	9999												
R908709	2,414													
R908710	1,838	99												
R908711	1,761													
R908712	0,075	99												
R908734	1,379													
R909255	0,244	9999												
R909259	0,43	9999												
R909260	1,041	9999												
R909261	0,93	9999												
R909263	0,289	9999												
R909264														
R909265	99													
R909266	99													
R909267	0,589	9999												
R909268	0,071	9999												
R909290	0,226													
R909292	1,172													
R909308	0,671	9999												
R909309	0,083	9999												
R920394														
R920395	0,692	9999												
R920396														
R920397														

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R920398														
R920399														
R920404														
R920405														
R920406														
R920407														
R920408														
R920410	0,125	9999												
R920411	0,564	9999												
R925745	1,766	9999												
R926238	9999													
R926752	0,338	9999												
R926753	0,108	9999												
R926754	0,388	9999												
R926755	1,693	9999												
R926756	1,365	9999												
R926757	0,158	9999												
R926759	0,688	9999												
R926760	2,893	9999												
R926761	0,245	9999												
R926762	0,386	9999												
R926763	0,195	9999												
R926794	1,382	9999												
R926826	0,613	9999												
R926827	1,098	9999												
R926828	0,306	9999												
R926829	0,688	9999												
R926830	0,569	10												
R926831	0,133	10												
R926832	0,365	9999												
R926833	1,129	9999												
R926834	0,145	9999												
R926835	0,296	9999												
R926836	10	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат клащ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926837	2,994	9999												
R926838	0,583	9999												
R926839	0,161	9999												
R926840	1,1	9999												
R926841	0,551	9999												
R926842	7,733	9999												
R926843	7,371	9999												
R926844	1,1	9999												
R926845	2,558	7,812												
R926846	0,86	6,264												
R926847	1,479	6,264												
R926848	0,254	10												
R926851	0,446													
R926855	9999	9999												
R926856	0,734	9999												
R926857	1,209	9999												
R926859														
R926860	1,949	99												
R926862	0,774	9999												
R926863														
R926866														
R926870	3,294													
R926871	2,146													
R926874	0,638	9999												
R926879	0,397	9999												
R926880														
R926881														
R926883														
R926885														
R926886														
R926887	1,747													
R926890	0,361	9999												
R926891	0,152	9999												
R926892	0,685	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат клащ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926893	10	9999												
R926894	9999	9999												
R926895	0,339	9999												
R926896	1,622	9999												
R926897	1,727	9999												
R926898	1,1	9999												
R926899	1,1	9999												
R926900	9999	9999												
R926902	1,37	4,586												
R926903	0,243	9999												
R926904	0,538													
R926905	99													
R926906	0,794													
R926907	0,764													
R926908	0,585													
R926909	0,379													
R926913	0,548	9999												
R926914	1,86	9999												
R926915	1,713	9999												
R926916	1,958	9999												
R926917	1,169	9999												
R926918	2,521	9999												
R926919	1,413	9999												
R926922	0,305	9999												
R926923	0,346	9999												
R926925	0,307	99												
R926926	0,401	9999												
R926927	0,348	9999												
R926928	0,575	9999												
R926929	1,916	9999												
R926930	99	9999												
R926931														
R926932	0,31	9999												
R926933														

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хват. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R926934														
R926935	4,44													
R926936														
R926937														
R926938														
R926939	3,615													
R926940	7,754													
R926941	4,195													
R926942	4,81													
R926943														
R926944	0,225	99												
R926945	0,457	9999												
R926946														
R926947	0,354	9999												
R926948	0,246	9999												
R926949	0,089	9999												
R926950	99	9999												
R926951	0,183	9999												
R926953	0,049	9999												
R926954	0,284	9999												
R926955	0,36	9999												
R926956	0,211	9999												
R927016	1,408													
R927017	2,449													
R927018	1,446													
R927019	1,179													
R927020	1,316	9999												
R927023	0,918	9999												
R935221	9999	9999												
R935222	0,52	9999												
R935223	0,469	9999												
R935224	4,578	9999												
R935225	6,495	9999												
R935237	0,24	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хват. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935238	1,854	9999												
R935239	0,609	9999												
R935240	0,606	9999												
R935242	2,855	9999												
R935248	1,1	9999												
R935249	1,1	9999												
R935250	1,1	9999												
R935251														
R935252														
R935253														
R935255	0,374	9999												
R935256	0,324	9999												
R935258	1,191	9999												
R935259	1,777	9999												
R935261	0,391	9999												
R935262	0,516	9999												
R935263	0,106	10												
R935264	0,135	9999												
R935266	2,97													
R935267	2,463													
R935268	1,059													
R935269	1,715													
R935271														
R935276	2,33													
R935277	22,883	8,9												
R935278	4,753	9999												
R935279	0,889	9999												
R935280	99													
R935281	1,399	9999												
R935286	1,158	9999												
R935287	0,403	9999												
R935288	1,58	9999												
R935289	1,688	9999												
R935290	0,34	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935291	1,364	9999												
R935292	0,483	9999												
R935293	0,141	9999												
R935294	0,388	9999												
R935295	1,943	9999												
R935296	99	9999												
R935297	7,328	9999												
R935298	0,252	99												
R935299	0,21	9999												
R935300	0,243	9999												
R935301	4,05	99												
R935302	0,189	9999												
R935303	0,244	99												
R935304	0,188	9999												
R935305	0,495	9999												
R935306	0,345	99												
R935307	0,139	99												
R935308	0,275	9999												
R935309														
R935310														
R935320	2,769													
R935321	2,986													
R935322	3,416													
R935323	9999													
R935324	9999													
R935336	0,341	9999												
R935337	9999													
R935338	0,411	9999												
R935339	9999													
R935340	3,606													
R935351	9999	9999												
R935352														
R935353	9999	9999												
R935354	99	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935355	9999	9999												
R935356	99													
R935357	99	9999												
R935358	9999	9999												
R935359	1,027	9999												
R935360	0,903	9999												
R935361	1,438	9999												
R935362	0,409	9999												
R935363	0,405	9999												
R935364	0,563	9999												
R935365	0,373	9999												
R935366	0,216	9999												
R935367	0,053	9999												
R940079	9999													
R940110	9999	9999												
R940299	2,497	9999												
R940300	10	9999												
R940301	1,975	9999												
R940304	9999	9999												
R940306	1,1	9999												
R940307	0,291	9999												
R940308	0,612	4,168												
R940309	1,132	9999												
R940311	1,95													
R940312	2,557													
R940314	4,197													
R940316	1,858													
R940317	0,913	9999												
R940318	3,792													
R940319	9999													
R940321	9999													
R940323	0,048	9999												
R940337	1,098													
R940338	0,073	9999												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хват кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R921303	0,033	99												
R940345	1,712													
R940346	0,142	99												
R940347	0,063	99												
R940348	2,189													
R940349	0,044	7,4												
R940350	0,092	4												
R940351	0,12	2,7												
R940352	0,101	9999												
R940353	0,091	9999												
R940354	0,115	99												
R945236	0,562	9999												
R945237	0,461	9999												
R945242	0,247	9999												
R945263	1,642													
R921304	0,085	9999												
R945299														
R950244	9999													
R950245	9999													
R950246	9999													
R950247	9999													
R950261	0,611	9999												
R950262	0,285	9999												
R950263	0,284	3,299												
R950264	0,198	9999												
R950265	0,312	9999												
R950266	0,645	9999												
R950267	0,18	9999												
R950290	9999	9999												
R950291	9999	9999												
R950293	3,689	8,155												
R950294	2,805	8,005												
R950295	2,041	8,795												
R950296	0,495	9999												

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз	СНМС Іономіцин Гексоз	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хват кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R950344	99													
R950345	1,962	99												
R950346	0,345	9999												
R950347	0,548													
R950348	0,066													
R950349	0,078	9999												
R950356														
R950368	0,038	9999												
R950371														
R950372	1,348	9999												
R950373														
R950374	0,599	9999												
R950376	2,539													
R950377	99													
R950378														
R950379	0,545	9999												
R950380	3	9999												
R950381	0,11	99												
R950382														
R950383	0,114	9999												
R950385														
R950386	0,973													
R950388	2,518													
R950389	0,612	9999												
R950391	999	9999												
R950392	0,956	9999												
R950393	0,404	9999												
R945028														
R935241														
R940298														
R940302														
R940303														
R940305														
R935260	9999													

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R909258														
R940313	9999													
R940315	9999													
R935275	9999													
R940320	9999													
R940322	9999	9999												
R926910	9999	9999												
R926911	9999	9999												
R926912	9999	9999												
R926853	9999	9999												
R926852	9999	9999												
R926854	9999	9999												
R926920	9999	9999												
R926921	99	9999												
R926924	99	9999												
R926858														
R926861	9999	9999												
R945298	9999	9999												
R940328	9999													
R926869														
R926873	9999													
R926875	9999													
R926876	9999													
R926877	9999													
R940336	9999													
R926878	9999													
R926882	9999													
R926884	9999													
R926889	9999													
R920400	9999													
R920401	9999													
R920402	9999													
R920403	9999													
R940342	99													

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R920409	9999													
R940344	9999													
R926888	9999													
R926758														
R927024	0,326	99												
R927025	0,326													
R927026	9999	9999												
R927027	9999	9999												
R927028	0,268	9999												
R927029														
R927030	0,26	9999												
R927031	0,215	99												
R927032	0,899													
R927035	0,583	9999												
R927036														
R927037	0,233	9999												
R927038	1,05	9999												
R927039	1,23	9999												
R927040	1,05	9999												
R927041	0,788	9999												
R927042														
R935270														
R935368	0,082	9999												
R935369	0,255	9999												
R935370														
R935371	0,794	9999												
R935372	0,06	9999												
R935373	0,274	9999												
R935374	0,356	9999												
R935375	10	9999												
R935376														
R935377														
R935378	0,566	9999												
R935379														

Таблиця 1

Аналізована сполука	Низька щільність								Висока щільність					
	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іономіцин Триптаза	СНМС анти-IgE LTC4	СНМС анти-IgE Гексоз.	СНМС Іономіцин Гексоз.	Базофіли анти-IgE Гістамін	Базофіли Іономіцин Гістамін	Базофіли Хат. кліщ Гістамін	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Іономіцин Гексоз.	ВММС анти-IgE гістамін	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММСМ анти-IgE IL-6
R935380	1,61	99												

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R908580					
R908586		9999			
R908587		9999			
R908591	0,075				
R908592	0,05				
R908946	0,51	9999			
R908947	0,496	9999			
R908950	0,074	47,5			
R908951	0,085	5,48			
R908952	0,08	6,07			
R908953	0,084				
R908954	0,084	9999			
R908955	0,293				
R908956	0,34				
R909310	0,207	9999			
R909312	1,759	9999			
R909313	0,663	9999			
R909314	0,293	9999			
R909316	0,2	9999			
R909317	0,0287	9999	0,002	0,007	0,006
R909318	1,02	9999			
R909319	0,225	9999			
R909320	0,29	9999			
R909321	0,163	30			
R909322	0,225	9999	0,24	0,14	0,1
R909323	9999	9999			
R926957	1,519	9999			
R926958	0,353	9999			
R926959	0,3	9999			
R926960	0,399	9999			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R926961	1,2	9999			
R926962	0,205	9999			
R926963	0,155	9999			
R926964	0,368	9999			
R926965	9999	9999	9999		
R926966	0,539	9999			
R926967	0,259	9999			
R926968	0,249				
R926969	0,359	9999			
R926970	0,06	9999			
R926971	0,034	9999			
R926972	5,29	9999			
R926973	0,284				
R926974	0,293				
R926975	0,421	30,2			
R926976	0,305	8,3	0,59	0,11	0,25
R926977	0,0359	9999			
R926978	0,995	18			
R926979	0,109	23,5			
R926980	0,68	5,49			
R926981	0,137	9999			
R926982	0,12	9999			
R926983	0,195	9999			
R926984	0,167	9999			
R926985	0,14	4,13			
R926986	0,345				
R926987	10				
R926989	0,199				
R926990	11,3				
R926991	0,436				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1B

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R926992	8888				
R926993	0,689				
R926994	0,061				
R926995	9,565	9999			
R927004	0,413				
R927005	1,158				
R927006	2,142				
R927007	5,739				
R927008	1,123				
R927009	4,933				
R927010	5,006				
R927011	0,464				
R927012	3,658				
R927013	5,171				
R927014	0,655				
R927015	9999	9999			
R927043	0,45	9999			
R927044		9999	4,28		
R927045	0,535	9999			
R927046		9999	2,4		
R927047	0,168	9999			
R927048	0,05	9999			
R927049	0,11	9999			
R927050	0,073	3,29	0,103	0,019	0,011
R927051	0,024	12,6			
R927052	0,678				
R927053	0,671				
R927054	9999				
R927055	9999				
R927056	0,144	1,58			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R927057	0,37				
R927058	12,2				
R927059	0,291				
R927060	0,222	5,17			
R927061	0,126	4,72			
R927062	15,4	9999			
R927063	0,849	9999			
R927064	0,212	7,24	0,005	1,92	0,819
R927065	0,235	9999			
R927066	0,283	15,3			
R927067	0,625	22,5			
R927068	0,89				
R927069	0,076	13	1,35	0,93	1,09
R927070	0,054	5,24			
R927071	0,067				
R927072	0,064				
R927073	0,0668				
R927074	0,072	1,38			
R927075	0,057	15,2			
R927076	0,071				
R927077	0,284	8,8			
R927078	0,245				
R927079	0,599				
R927080	0,204				
R927081	2,27	9999			
R927082	0,256	9999			
R927083	0,316	19			
R927084	0,466	9999			
R927085	7,43	9999			
R927086	0,286	9999			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R927087	0,436	9999			
R927088	0,117	9999			
R927089	0,144	9999			
R927090	0,102	9999			
R927091	0,27	9999			
R927092	0,377	9999			
R927093	0,303	9999			
R927094	9999	9999			
R927096	0,402	9999			
R927097	0,163	0,847			
R927098	1,53	9999			
R927099	9999	9999			
R927100	6,199	9999			
R927117	0,614	9999			
R927118	0,065	3,49			
R927119	1,162				
R927120	1,018				
R927121	0,389				
R927122	0,328				
R927123	0,087				
R927124	0,415				
R927125	0,255				
R927126	5,167				
R927127	9999				
R927128	1,893				
R927129	1,219				
R927130	1,586				
R927131	1,473				
R927132	2,756				
R927133	0,536				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1B

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R927134	1,286				
R927135	0,568				
R927136	0,945				
R927137	9999,000				
R927138	0,463				
R927139	9999,000				
R927140	4,823				
R927141	9999				
R927142	5,000				
R927143	3,998				
R927144	2,273				
R927145	5,022				
R927146	1,309				
R927147	5,088				
R927148	0,097				
R927149	0,355				
R927150	0,708				
R927151	0,408				
R927152	4,864				
R927153	9999,000				
R927154	4,978				
R927155	8888,000				
R927156	2,779				
R927157	0,072				
R927158	2,284				
R927159	4,830				
R927160	8888,000				
R927162	5,646				
R927163	1,827				
R931930	0,361				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R931931	1,817				
R931932	0,511				
R931933	0,580				
R931934	9999,000				
R931935	4,706				
R931936	0,957				
R931936		9999			
R931937	9999,000				
R931938	0,542				
R931939	0,415				
R931940	1,069				
R931941	0,494				
R931942	5,665				
R931943	9999,000				
R931944	0,285				
R931945	9999,000				
R931946	5,594	9999			
R931947	2,700	9999			
R931948	0,197				
R931949	0,033				
R931950	1,243				
R931951	0,017				
R931952	0,166				
R935381		9999	7,74		
R935382		9999	0,2		
R935383	0,146	9999			
R935384		9999	9999		
R935385		9999	0,217		
R935386	0,291				
R935389	0,877				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R935390	0,544				
R935391	0,212	9999	0,25	0,19	0,55
R935392	0,204	9999			
R935393	8888	9999	2,44	1,47	0,52
R935394	9999				
R935395	0,276				
R935396	2,58				
R935398	8888				
R935399	0,909				
R935400	0,502				
R935401	0,51				
R935402	0,216				
R935403	0,821				
R935404	0,581				
R935405	0,389				
R935406	1,17				
R935407	0,393				
R935408	0,137	9,94			
R935409	1,17				
R935410	0,417				
R935411	9999				
R935413	0,085	9999			
R935412	0,696				
R935414	0,204				
R935415	0,237				
R935416	0,166				
R935417	0,417				
R935418	0,228	9999			
R935419	0,23				
R935420	0,561				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1B

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R935421	2,89				
R935422	0,326				
R935423	0,167				
R935424	0,628				
R935425	8888				
R935426	9999				
R935427	8888				
R935428	1,272				
R935429	0,036	9999			
R935430	0,028	9,3			
R935431	0,124				
R935432	0,036	8,5			
R935433	0,106	16,2			
R935434	0,308				
R935435	0,337				
R935436	0,058				
R935437	0,082				
R935438	0,414	23			
R935439					
R935440	0,176	88			
R935441	0,586				
R935442	0,701				
R935443	8888				
R935444	0,429	9999			
R935445	0,184	11			
R935446	0,395	9999			
R935447	0,511	4,7			
R935448	0,111	4,3			
R935449	0,372	7,8			
R935450	0,494	9999			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1B

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R935451	9999	9999			
R935452	0,213	9999			
R935453	0,15	9999			
R935458	8888	9999			
R935459	0,343	4,7			
R935460	0,748	15,6			
R935461	0,134	5,03			
R935462	0,364	9999			
R935463	0,176	9999			
R935464	22,4	9999			
R935465	0,019	4,22			
R935466	0,284				
R935467	0,352				
R935468	0,705	5,37			
R935469	0,039	3,79			
R935469	0,056				
R935470	0,804	4,90			
R935471	0,481				
R935472	1,056				
R935473	0,057				
R935474	0,474				
R935475	0,516				
R935476	0,639				
R935477	0,097				
R935478	1,700				
R935479	1,355				
R935480	4,576				
R935481	0,114				
R935482	0,743				
R935483	0,601				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R935484	1,252				
R935485	0,231				
R935486	1,845				
R935487	3,224				
R935488	4,443				
R935489	0,185				
R935490	1,474				
R935491	6,873				
R935492	26,130				
R935493	0,385				
R935494	3,063				
R935495	1,112				
R935496	1,952				
R935497	0,097				
R935498	1,016				
R935499	1,207				
R935500	1,588				
R935501	0,305				
R935502	1,466				
R935503	0,400				
R935504	2,777				
R935505	0,038				
R935506	0,375				
R935507	0,473				
R935508	0,967				
R935509	0,086				
R935510	0,897				
R935511	1,165				
R935512	2,098				
R935513	0,106				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Іонміцин Триптаза	ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММС анти-IgE IL-6
R935514	1,662				
R935515	2,661				
R935516	2,800				
R935517	0,548				
R935518	2,963				
R935519	0,074				
R935520	0,001				
R935521	0,186				
R935522	1,236				
R935523	0,001				
R935524	0,249				
R935525	1,564				
R935526	9,126				
R935527	0,557				
R935528	3,332				
R935529	0,245				
R935529		9999			
R935531		9999			
R935531	0,871				
R935532		9999			
R935532	0,110				
R935533		9999			
R935533	0,219				
R935534	0,398	5,218			
R940355	99	9999			
R940356	7,21	9999			
R940358	0,03	4,3			
R940361	0,047	2,2	0,06	0,07	0,1
R940363	0,048	9999			
R940364	0,046	9999			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R940365	8888	9999			
R940366	0,037	40	0,03	0,005	0,01
R940367	0,117	14,1			
R940368	0,025	1,58			
R940369	0,023	9999			
R940370 S	0,059	-			
R940371	0,316				
R940372	0,094				
R940373	8888				
R940380	0,042				
R940381	8888				
R940382	0,104				
R940383	0,064				
R940384	1,32				
R940385	0,033				
R940386	3,42				
R940387	1,19				
R940388	0,049				
R940389	0,06				
R940390	9999	9999			
R940391	0,261				
R940392	0,145				
R940393	5,26				
R940394	16,5353				
R940395	9999				
R940396	22,7164				
R940397	3,7				
R940399	0,051				
R940400	0,103				
R940401	0,125				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R940402	8888				
R945356	1,17	9999			
R945357	9999	9999			
R945358	9999	9999			
R945360	1,37	9999			
R945361	2,36	9999			
R945362	1,57	9999			
R945363	0,687	9999			
R945364	1,002	9999			
R945365	0,257	9999			
R945366	0,112	9999			
R945367		9999	1,29		
R945368		9999	1,71		
R945369		9999	1,27		
R945370	0,522	9999			
R945371	0,713	9999			
R945372		9999	0,923		
R945373	9999				
R945374	9999				
R945375	9999				
R945376	9999				
R945377	1,12				
R945378	0,754				
R945379	9999				
R945380	9999				
R945381	9999				
R945382	9999				
R945383	0,985				
R945384	0,913				
R945385	1,1				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R945386	1,39				
R945387	1,12				
R945389	0,0748	9999			
R945390	0,118	9999			
R945391	0,094	9999			
R945392	0,085	9999			
R945393	1,34	21,7			
R945394	1,24	5,61			
R945395	1,14	9999			
R945396	2,24				
R945397	0,928				
R945398	7				
R945399	0,163	9999			
R945400	9999				
R945401	8888	9999			
R945402	0,112				
R945403	1,7				
R945404	0,103				
R945405	0,131				
R945406	8888				
R945407	8888				
R945408	9999				
R945409	9999				
R945410	9999				
R945411	2,86				
R945412	0,095				
R945413	1,698				
R945414	0,038				
R945415	0,046				
R945416	0,053				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R945417	2,52082	9999			
R945418	8888	9999			
R945419	0,125				
R945420	0,436				
R945421	0,371				
R945422	0,092				
R945423	0,145				
R945424	0,188				
R945426	0,256				
R945427	0,279				
R945432	0,049				
R945433	0,276				
R945434	8888				
R945439	8888				
R945440	8888				
R945443	0,081	9999			
R945444	0,043	9999			
R945454	20,6	9999			
R945455	8888	9999			
R945456	8888				
R945457	0,188				
R945458	8888				
R945459	0,038				
R945460	1,184				
R945461	0,803				
R945462	1,722				
R945463	0,722				
R945464	0,943				
R945465	1,960				
R945466	1,885				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R945467	1,169				
R945470	0,862				
R945471	0,035				
R945472	0,094				
R945473	0,104				
R945474	0,104				
R945475	0,046				
R945476	0,293				
R945477	0,363				
R945478	0,153				
R945479	0,272				
R945480	0,199				
R945485	0,850				
R945486	0,588				
R945491	0,465				
R945492	0,079				
R945493	0,069				
R945498	0,001	9999			
R950405	1,36	9999			
R950406		9999	9999		
R950407		9999	9999		
R950408		9999	4,82		
R950409		9999	3,24		
R950410		9999	9999		
R950411		9999	4		
R950412	0,301				
R950413	9999	9999			
R950414	9999	9999			
R950415	5,19	16,3			
R950416	2,27				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R950417	2,16	9999			
R950418	1,67	9,09			
R950419	3,26	9999			
R950420	0,114	9999			
R950421	0,157	9999			
R950422	0,475	6,53			
R950423	0,05	9999			
R950424	0,236	4,28			
R950425	1,15				
R950426	0,142	30			
R950427	1,9				
R950428	0,123	21			
R950429	3,969				
R950430	0,239				
R950432	2,42				
R950433	9999				
R950434	1,16				
R950436	5,53				
R950437	0,811				
R950438	0,888				
R950439	9999				
R950440	10,47				
R950441	9999				
R950442	9999	9999			
R950443	9999	9999			
R950444	1,73				
R950445	0,379				
R950446	0,148				
R950447	1,41999	9999			
R950448	1,08228	36			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R950449	0,668				
R950450	1,09				
R950451	0,07				
R950452	0,101				
R950453	8888	9999			
R950454	8,6351	9999			
R950455	0,217				
R950456	3,78374	4,4			
R950457	3,08825	9999			
R950458	1,32355	12			
R950459	0,632				
R950460	0,177				
R950461	0,142				
R950462	9999				
R950463	2,46				
R950464	0,244				
R950465	0,351				
R950469	9999	9999			
R950470	16,1729	9999			
R950471	50,5397	9999			
R950472	6,95156	9999			
R950493	1,89				
R950494	9999				
R950495	2,2				
R950496	12,4				
R950497	8888				
R950498	9999				
R950499	0,199				
R950500	1,694				
R950501	0,430				

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 1В

Сполука	CHMC анти-IgE Триптаза	CHMC Іонміцин Триптаза	BMMC анти-IgE Гексоз	BMMC анти-IgE TNF-альфа	BMMC анти-IgE IL-6
R950502	2,496				
R950503	2,085				
R950504	1.275				
R950505	9999,000				
R950506	9999,000				
R950507	0,106				
R950508	44,555	9999			
R950509	0,112				
R950510	0,093				
R950511	9999,000				
R950512	6,611				
R950513	7,049				
R950514	0,244				
R950515	0,031				
R950516	0,025				
R950518	1,405				
R950519	6,488				
R950520	0,397	4,513			
R950521	0,145	5,814			
R950522	0,123	9999			
R950523	0,084	7,728			
R950524	0,224	5,963			
R950525	0,292	14,819			

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 2

	Висока щільність						Токсичність Jurkat Світлорозсіян.	Токсичність Jurkat Cell Titer Glo	Токсичність BJAB Світлорозсіян.	Токсичність BJAB Cell Titer Glo
	CHMC висока щільність гексоз.	CHMC висока щільність триптаза	CHMC висока щільність гістамін	CHMC висока щільність LTC4	CHMC висока щільність TNF-альфа	CHMC висока щільність IL-13				
R008951										
R008952										
R008953										
R008955										
R008956										
R008958										
R067934										
R067963										
R070153										
R070791										
R081166										
R088814										
R088815										
R091880										
R092788							9999		9999	
R909241								3,736		
R921219	0,124	0,121	0,162	0,034	0,190	0,175		>10		>10
R925775							9999		9999	
R925778							9999		9999	
R925779							>10		9999	
R925797							>10		9999	
R926108							>10		>10	
R926109	0,783	0,906	1,827	0,808	1,504	1,664	>10		9999	
R926110							>10		>10	
R921218	0,464	0,647	0,463	0,695	1,752	2,0776	>10		>10	
R926113	1,448	1,649	1,848	0,468	5,678	3,569	>10		>10	
R926146							9999		9999	
R926210							>10		9999	
R926240							10		9999	
R926248							>10		9999	
R926249							>10		9999	
R926253							9999		9999	
R926256							>10		9999	

Таблиця 2

	Висока щільність						Токсичність Jurkat Світлорозсіян	Токсичність Jurkat Cell Titer Glo	Токсичність BJAB Світлорозсіян.	Токсичність BJAB Cell Titer Glo
	CHMC висока щільність гексоз.	CHMC висока щільність триптаза	CHMC висока щільність гістамін	CHMC висока щільність LTC4	CHMC висока щільність TNF-альфа	CHMC висока щільність IL-13				
R926258							9999		9999	
R926387							>10		9999	
R926395							>10		9999	
R926396							>10		9999	
R926411							8,5		>10	
R926486	1,088	1,313	1,928	0,834	0,455					
R926488	0,521	0,623	0,792	0,201	2,443	1,012				
R926493	0,889	1,093	1,324	0,474	>2			>4,33		
R926494	0,640	>2	9999	0,326	9999					
R926495	0,100	0,235	0,066	0,241	0,362	0,449		>10		>10
R926496	0,429	0,533	0,809	0,414	0,622					
R926497	1,106	1,234	1,333		1,876	9999				
R926501	>2	>2	9999		9999	9999		>4,33		>4,33
R926502	>2	>2	>2		1,807	>2		1,513		
R926505								4,199		
R926508	0,170	0,434	0,105		0,505	0,763		>10		>10
R926510	0,921	1,115	1,667		0,417	0,686		2,77		
R926511	1,183	1,474	1,73		1,307	>2		>4,33		>4,33
R926614	>10	>10			>10	6,442				
R926696	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	1,773		>5,0		
R926699	<1,1	<1,1	1,44	<1,1	<1,1	1,294				
R926700	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	2,053				
R926703	1,512	1,947	>2	0,724	>2					
R926704	>2	9999	9999	9999	9999					
R926705	1,007	1,256	0,641	0,494	9999					
R926706	>2	9999	9999	1,491	9999					
R926742	0,104	0,217	0,080		0,385	0,667		9		>10
R926745								>10		>10
R926780								>5,0		
R926782								>4,33		>4,33
R935075	0,647	1,212	0,443	<0,22	>2			>4,33		>4,33
R935154								>4,33		
R935156								4,054		
R940216	<1,1	<1,1	1,176	<1,1	3,188	3,006				

Таблиця 2

	Висока щільність						Токсичність Jurkat Світлорозсіян	Токсичність Jurkat Cell Titer Glo	Токсичність BJAB Світлорозсіян.	Токсичність BJAB Cell Titer Glo
	CHMC висока щільність гексоз.	CHMC висока щільність триптаза	CHMC висока щільність гістамін	CHMC висока щільність LTC4	CHMC висока щільність TNF-альфа	CHMC висока щільність IL-13				
R940233	0,577	0,642	0,586	0,118	2,247	1,781		>4,33		>4,33
R945032	0,357	0,458	0,439	0,0929	1,082	0,291				
R945033	8,151	8,868			>10	5,983				
R945071	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1				
R945128	1,279	1,749	0,547	0,729	>2	н/о				
R945140	0,994	1,112	1,551		1,714	9999				
R945142	>2	>2	9999		>2	9999				
R945150								>4,33		>4,33
R921302	0,682	0,795	1,588	0,514	1,173	1,672				
R950141	0,567	0,618	0,627	0,201	1,059	0,798				
R950207								>4,33		

7.7 Сполуки 2,4-піримідиндіаміну, представлені у винаході, вибірково інгібують зворотний каскад реакцій за участю IgE-рецепторів

Для підтвердження того, що ряд сполук 2,4-піримідиндіаміну, представлених у винаході, проявляють свою інгібуючу здатність за рахунок блокування або інгібування каскаду переносу початкових сигналів IgE-рецепторів, провели дослідження деяких сполук за допомогою клітинного аналізу на дегрануляцію, індуковану іономіцином, як описано нижче.

7.7.1 Активація CHMC низької щільності іономіцином: аналіз триптази

Аналіз дегрануляції тучних клітин, індукованої іономіцином, проводили аналогічно аналізу IgE активації

UA 82196 C2

UA 82196 C2

СНМС низької щільності (Розділ 7.5.2, див. вище), за виключенням того, що під час інкубації протягом 1 години, готували розчин 6X іономіцину [5ммоль іономіцину (Sigma I-0634) у MeOH (базовий) розбавляють у відношенні 1:416,7 у МТ-буфері (остаточна концентрація 2мкмоль)] і стимулювали клітини шляхом додавання 25мкл розчину 6X іономіцину до відповідних планшетів.

7.7.2 Активація базофілів іономіцином: аналіз виділення гістаміну

Аналізи на викликану іономіцином дегрануляцію базофілів провели аналогічно методу, описаному для аналізу активації базофілів імуноглобуліном IgE або алергеном хатнього кліщу (Розділ 7.5.5, див. вище), за виключенням того, що після інкубації зі сполукою, клітини було стимульовано за допомогою 20мкл розчину іономіцину з концентрацією 2мкмоль.

7.7.3 Результати

Результати аналізів на дегрануляцію, індуковану іономіцином, наведені у вигляді показників IC_{50} (у мкмоль) у Таблиці 1, вище. Переважна більшість проаналізованих активних сполук (тобто таких, що інгібують дегрануляцію, індуковану імуноглобуліном E), не інгібують дегрануляцію, індуковану іономіцином, що підтверджує вибіркове інгібування цими активними сполуками каскаду передачі початкових (або зворотних) сигналів IgE-рецепторів.

Ці результати було підтверджено для деяких сполук шляхом виміру потоків іонів кальцію у СНМС, викликаних анти-імуноглобулином E та іономіцином. Тестування потоків Ca^{2+} виявило, що сполуки R921218 (10мкмоль) та R902420 (10мкмоль) інгібують потік Ca^{2+}, викликаний анти-імуноглобулином E, але не мають ніякого впливу на потік Ca^{2+}, індукований іономіцином (див. Фіг.4).

7.8 Інгібуючий ефект сполук 2,4-піримідиндіаміну, наведених у даному винаході, проявляється негайно

Для перевірки негайної інгібуючої дії, деякі 2,4-піримідиндіаміни даного винаходу додавали одночасно з активатором анти-IgE антитіл при проведенні вищенаведених аналізів активності клітин. Усі проаналізовані сполуки блокували індуковану IgE дегрануляцію СНМС у тій же мірі, яка спостерігалась під час попередньої інкубації сполук з СНМС протягом 10 або 30 хвилин до перехресного зшивання рецепторів.

7.9 Кінетика фармакологічної активності in vitro

Сполуки R921218, R921302, R921219, R926240, R940277, R926742, R926495, R909243 та R926782 було проаналізовано в експериментах з вимиванням. Під час експериментів, клітини СНМС негайно активували антитілом до анти-IgE у присутності 1,25мкмоль сполуки (нульовий момент часу), або вимивали сполуку з наступною активацією антитілом до анти-IgE через 30, 60 чи 120 хвилин. Інгібуюча активність цих сполук різко падала через 30 хвилин після їх вилучення, що вказує на необхідність постійного впливу цих сполук на тучні клітини з метою максимального інгібування дегрануляції. Аналогічні результати було отримано під час іспиту інших сполук.

7.10 Токсичність: Т- та В-клітини

Здатність сполук, наведених у цьому винаході, проявляти інгібуючу активність при відсутності токсичності по відношенню до клітин імунної системи продемонстровано в процесі клітиного аналізу в присутності В- та Т-клітин. Протоколи проведення аналізів наведено нижче.

7.10.1 Токсичність по відношенню до клітин "Jurkat" (Т-клітин)

Клітини Jurkat розбавляли до концентрації 2x10 ^{5}клітин/мл у повному середовищі RPMI (10% сироватки ембріонів телят, інактивованої термічною обробкою) та інкубували при 37°C в присутності 5% CO_2 протягом 18 годин. Після цього 65мкл клітин зі щільністю 7,7x10 ^{5}клітин/мл додавали до 96-лункового планшету з глибокодонними лунками (оброблений ТС (тканевою культурою), постачальник "Costar"), що містив 65мкл 2X сполуки (остаточна концентрація наповнювача: 0,5% DMSO, 1,5% MeOH), перемішували та інкубували протягом 18-24 годин при 37°C в атмосфері 5% CO_2. Токсичність оцінювали за допомогою проточного цитометричного аналізу розсіювання світла клітинами.

7.10.2 Токсичність по відношенню до клітин "BJAB" (В-клітин)

Лінію В-клітин "BJAB" культивували у лог-фазі у середовищі RPMI1640+10% ембріональної телячої сироватки, інактивованої термічною обробкою, їх L-глютаміну, їх пеніцилину, їх стрептавідіну та їх бета-меркаптоетанолу при 37°C в атмосфері 5% CO_2. Спочатку клітини BJAB збирали, відділяли на центрифузі та повторно суспендували у живильному середовищі з концентрацією 7,7x10^{5}клітин/мл. Далі, приготували дві проби шляхом перемішування 65мкл клітин з 65мкл сполуки у присутності 0,1% розчину DMSO у 96-лунковому планшеті з глибокодонними лунками. Клітини інкубували зі сполукою при різних концентраціях сполуки при температурі 37°C в атмосфері 5% CO_2. Токсичність оцінювали за допомогою проточного цитометричного аналізу розсіювання світла клітинами.

7.10.3 Токсичність: аналіз титру клітини Glo

50мкл клітин (1x10^6/мл) додавали у кожну лунку, що містить 50мкл сполуки. Остаточна концентрація наповнювача 0,5% DMSO, 1,5% MeOH. Планшети струшували протягом 1 хвилини з метою перемішування клітин та сполуки. Потім планшети інкубували при 37°C (5% CO_2) протягом 18 годин. Наступного дня відбирали 50мкл клітин з кожної лунки та вливали у 50мкл реагенту титру клітини Glo (постачальник "Invitrogen"). Планшети струшували протягом однієї хвилини та зчитували показники за допомогою люмінометру.

7.10.4 Результати

Результати аналізів на токсичність по відношенню до Т- та В-клітин, представлені у вигляді показників IC_{50} (у мкмоль), наведено у Таблиці 2, див. вище. За деякими виключеннями (див. Таблицю 1), усі проаналізовані сполуки не проявили токсичність по відношенню до Т- та В-клітин при ефективній для інгібування концентрації. Аналізи, проведені на ембріональних В-клітинах, дали аналогічні результати.

UA 82196 C2
UA 82196 C2

7.11 Переносимість сполук 2,4-піримідину тваринами

Здатність сполук, наведених у цьому винаході, проявляти інгібуючу активність у дозах нижче токсичних для тварин, показано на прикладі сполук R921218, R921219 та R921302.

7.11.1 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 ця речовина не викликає такої токсичної реакції, що потребує обмеження дози, ні при інтраназальному застосуванні на тваринах, що не є гризунами (кроликах та приматах), ні при пероральному застосуванні на гризунах (мишах та щурах) протягом 14-денного токсикологічного експерименту з багаторазовим введенням доз, які в декілька разів перевищували передбачувані ефективні дози, достатні для людини. Негативного впливу на основні показники функцій серцево-судинної, респіраторної і (або) центральної нервової системи, досліджуваних з метою визначення фармакологічної безпеки, не виявлено. При генетичних токсикологічних аналізах не знайдено ознак ні мутагенного, ні кластогенного потенціалу; не виявлено і несприятливих наслідків після впливу на очі і шкіру. Далі наводиться короткий опис основних токсикологічних досліджень.

14-денне токсикологічне дослідження з багаторазовим інтраназальним введенням доз проводилося на мавпах Cynomolgus з дозуваннями 2,1, 4,5 або 6,3мг/кг/день. Параметри дослідження включали: клінічні спостереження, масу тіла, споживану їжу, офтальмологічні показники, кров'яний тиск, електрокардіографію, гематологічні показники, клінічні біохімічні показники, аналіз сечі, імуно-токсикологічну оцінку, загальну аутопсію, масу органів, токсикокінетичну оцінку і гістопатологію (у т.ч. носової порожнини). По жодному з параметрів дослідження не виявлено негативних ефектів, пов'язаних із застосуванням R921218, і доза, при якій не спостерігаються негативні прояви, була встановлена на рівні 6,3мг/кг/день.

14-денне токсикологічне дослідження з багаторазовим інтраназальним введенням доз проводилося на кроликах породи "Біла Новозеландська" з дозуваннями 1,7, 3,4 або 5,0мг/кг/день. Параметри дослідження 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, пов'язаних із застосуванням R921218 і дозу, при якій не спостерігаються негативні прояви, було встановлено на рівні 5,0мг/кг/день.

7.11.2 Сполука R921219

В експериментальних дослідженнях з визначення дозування, однократна пероральна доза 600мг/кг була встановлена як доза, при якій не спостерігаються негативні прояви, тоді як багаторазові (протягом 7 днів) дози в розмірі 200мг/кг/день і вище не переносились.

Аналіз in vitro Salmonella-Escherichia coli/зворотної мутації мікросом ссавців (тест Еймса) показав позитивний результат сполуки R921219 у лінії-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. Встановлено, що в R921219 відсутній кластогенний потенціал при дослідженні in vitro аналізом хромосомної аберації.

7.11.3 Сполука R921302

Було проведено декілька експериментальних неапробованих лабораторним методом токсикологічних досліджень на гризунах. Виявлена толерантність мишей до пероральної дози 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 витримувалась, а доза 300мг/кг призвела до появи гістопатологічних змін вульви. Дозу, при якій не спостерігаються негативні прояви у дослідженні, було встановлено на рівні 100мг/кг. Проведено 28-денне токсикологічне дослідження на мишах із 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 переносимість (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 лінії-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 сполуці R921302 відсутній кластогений потенціал.

7.12 Біодоступність сполук 2,4-піримідиндіаміну при пероральному застосуванні

Більш 50 сполук 2,4-піримідиндіаміну, наведених у цьому винаході, було проаналізовано на предмет пероральної біодоступності. У ході дослідження сполуки розчиняли в різних наповнювачах (наприклад, розчин ПЕГ 400 і суспензія карбоксіметилцелюлози) для внутрішньовенного і перорального введення щурам. Після введення препарату, відбирали і досліджували зразки плазми. Концентрацію сполук у плазмі визначали методами високоефективної рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (РХ/МС/МС). Фармако-кінетичні аналізи проводили на основі даних про концентрації в плазмі. Фармакокінетичні параметри, що представляють інтерес, включали: кліренс (CL), обсяг розподілу при гомеостазі (Vss), термінальний період напіввиведення (t1/2), і пероральну біодоступність (%F).

Фармак-кінетичні дослідження вказують на те, що багато сполук 2,4-піримідиндіаміну є перорально

UA 82196 C2

UA 82196 C2

доступними, при цьому %F досягає приблизно 50% (у діапазоні від 0 до 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 придатними для перорального застосування.

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 пассивної шкірної анафілаксії (ПША) на мишах. Ця модель дозволяє безпосередньо виміряти дегрануляцію тучних клітин тканин, викликану IgE. У цій моделі тварини, сенсибілізовані до IgE, піддаються дії алергену, і зміна проникності шкірної судинної мережі в результаті виділення гістаміну тучними клітинами вимірюється по зміні кількості проникнення барвника в оточуючі тканини. Інгібування вивільнень медіатора сполуками, що модулюють дегрануляцію тучних клітин, легко вимірюється вилученням барвника з тканини

7.13.1 Протокол та результати дослідження

При аналізі пасивної шкірної анафілаксії, мишей пасивно сенсибілізували внутрішкірною ін'єкцією IgE-антитіл анти-дінітрофенолу (DNP) (день мінус 1). У заздалегідь визначений момент часу тварини одержали досліджуваний препарат (день 0). Модулююча дія препарату на дегрануляцію шкірних тучних клітин вимірювалась після внутрішньовенного введення DNP, спряженого з людським сироватковим альбуміном (HSA-DNP), разом із синім барвником Еванса. Виникаюче в результаті перехресне зв'язування рецептора IgE і наступне підвищення судинної проникності, викликане дегрануляцією тучних клітин, визначалось виміром обсягу транссудації барвника в прилеглі тканини. Барвник вилучали із тканини формамидом і зчитували коефіцієнт поглинання екстракту при 620нм. Інгібуючий ефект лікування препаратом виражали як процент інгібування в порівнянні з ефектом лікуванням наповнювачем, тобто як процент зниження A_{620}.

В якості позитивних контрольних було застосовано дві сполуки: антагоніст гістаміну -дифенгідрамін і антагоніст серотоніну -ципрогептадін. Обидва медіатори (гістамін і серотонін) вивільняються з тучних клітин миші після IgE-опосередкованої дегрануляції. Обидва контрольні препарати інгібують реакцію пасивної шкірної анафілаксії; тому у наступних експериментах звичайно використовували ципрогептадін. Ципрогептадін інгібує реакцію пасивної шкірної анафілаксії із збіжними результатами на 61%+/-4% (8мг/кг внутрічеревинно, час премедикації - 30 хвилин, число експериментів n=23).

7.13.1.1 Результати

Інгібування $Fc\varepsilon$ R-опосередкованої судинної проникності в залежності від дози спостерігалося при збільшенні дози сполук R921218, R926109, R921219 і RR921302. Ці сполуки застосовували або у вигляді розчину (67% PEG/33% цитратного буферу), або як водну суспензію (1,5% Avicel). Результати показують виражену залежність між рівнем вмісту препарату в плазмі, ефективністю in vivo, і активність in vitro. Найбільш сильнодіюча сполука, R921219, проявляла активність при рівні впливу на кровоносну систему близько 10мкг/мл (68% інгібування при застосуванні дози 100мг/кг) у порівнянні з R921302, відносно менш активної молекули, що знижує транссудацію плазми на 42% при застосуванні дози в 100мг/кг. Більш того, тривалість впливу сполуки позначилась на тривалості інгібуючої активності. Так, сполука R921302, що має найбільшу метаболічну стабільність згідно з результатами фармакокінетичних досліджень, інгібує судинну проникність протягом 1-2 годин перед виникненням сигналів рецептора, викликаних антигеном, після чого її ефективність почала зменшуватись. Усі ці дані приведені в Таблицях 3 і 4.

ТАБЛИЦЯ 3

Ефективність R921218, R926109, R921219 і R921302 в аналізі пасивної шкірної анафілаксії

Препарат	Спосіб введення	Наповнювач	Час премедикації (хв)	Доза (мг/кг)	% Інгібування	Вміст 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	Н/О
				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

UA 82196 C2

UA 82196 C2

ТАБЛИЦЯ 4
Тривалість дії R921219 та R921302 в аналізі пасивної шкірної анафілаксії

Сполука	Спосіб введення	Наповнювач	Доза (мг/кг)	Час премедикації (хв)	% Інгібування	Вміст 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 спостерігалась у препаратів R926495, R926508, R926742, R926745 і R926150, які мали здатність інгібувати реакцію пасивної шкірної анафілаксії при пероральному застосуванні у формулі на основі PEG (дані не приводяться).

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 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 (EAR). Швидше за все, цю початкову фазу обструкції дихальних шляхів викликає вивільнення преформованих медіаторів тучних клітин. Крім початкової алергійної реакції (EAR), модель овець дозволила оцінити ефект від впливу вказаних сполук на пізню астматичну реакцію (LAR) і неспецифічну гіперчутливість дихальних шляхів (AHR), що розвивається в результаті локального або місцевого впливу алергену на дихальні шляхи. В овець неспецифічна гіперчутливість дихальних шляхів (AHR) розвивається протягом декількох часів після впливу антигену, і може тривати до двох тижнів. Викладені нижче результати демонструють потенціал проаналізованих сполук щодо інгібування каскаду подій, які можуть розвиватися в результаті звільнення цитокинів з тучних клітин.

7.14.1 Протокол дослідження

У моделі алергійної астми овець, тварин піддають впливу випробовуваної сполуки в аерозольній формі через ендотрахеальную трубку з наступним впливом аерозольного антигену, отриманого з круглого хробака, Ascaris suum, на який вівці мають природну алергію. Стимуляція алергеном приводить до прямого бронхостенозу (як початкової алергійної реакції (EAR), так і пізньої астматичної реакції (LAR)) і стійкої неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів. Ці три характеристики схожі із симптомами, що виявляються в людей, які страждають алергійною астмою. Активність випробовуваної сполуки визначають по зміні опору легені (R_L), який розраховують по вимірюваному черезлегеневому тиску, потоку повітря і дихальному об'єму. Контрольні дані за попередні періоди, отримані від тих же овець після лікування фізіологічним розчином у порівнянні з впливом алергену, показують різке підвищення R_L під час початкової алергійної реакції, що триває близько 2-3 годин після дії алергеном. Пізня астматична реакція дає менш виражене підвищення R_L, яке виникає через приблизно 5-6 годин після впливу алергену і зникає протягом 8 годин після впливу. Двадцять чотири години після впливу вимірюють реакцію на дозу карбахола для визначення неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів, яку виражають як дозу карбахола, необхідну для підвищення R_L на 400% у порівнянні з базовою величиною. (Цей вимір називають провокаційною концентрацією карбахола, необхідною для підвищення R_L на 400% у порівнянні з базовою величиною (PC400). Дані порівнюють з контрольними даними за попередні періоди стосовно того ж випробуваного при введенні контрольного аерозоля і впливу Ascaris suum.

7.14.2 Результати

Усі проаналізовані сполуки показали ефект інгібування пізньої астматичної реакції (LAR) і стійкої неспецифічної гіперчутливості (AHR), а деякі з цих сполук інгібували і початкову алергійну реакцію (EAR). Оптимальні результати по кожній з 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 алергійну реакцію залежить від складу сполуки, при цьому найбільший ефект спостерігали при дозуванні 30мг/вівцю, вводячи 10%-ний розчин в етанолі методом аерозоля. Сполуки R926495, R926742, R926508 і R921219, які застосовували 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 алергійна реакція теж була значно знижена лікуванням сполуками R921219, R926508 або R926495. Ефективність сполуки RR921302 досліджували з застосуванням наповнювача 45% PEG 400/55% цитратного буферу. За таких умов, сполука R921302, введена у дозі 30 мг/вівцю за 60 хвилин до впливу, блокувала астматичну реакцію і неспецифічну гіперчутливість дихальних шляхів, але початкова алергійна реакція залишалась без змін. Отримані дані чітко продемонстрували, що згадані сполуки мають здатність блокувати астматичну реакцію в овець, що мають алергію. Спостерігалось значне інгібування всіма сполуками неспецифічної гіперчутливості дихальних шляхів і пізньої астматичної реакції в порівнянні з контрольними даними за попередні періоди. Початкову алергійну реакцію значною мірою інгібували R921219, R926508 і R926495 (54%, 21% і 33% відповідно). На відміну від них, R921218, R921302 і R926742 не інгібували початкову алергійну реакцію при використанні сполук у вигляді водної суспензії.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

ТАБЛИЦЯ 5

Ефективність типових сполук у моделі алергійної астми овець

Препарат	Доза (мг/вівцю)	Час премедикації (хв)	Наповнювач	EAR (% інгібування)	LAR (% інгібування)	AHR (% інгібування)
R921218	30	15	10% етанол	66	78	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%PEG400/55% цитратний буфер	-28	86	82

7.15 Ефективність сполук при лікуванні астми

Ефективність препаратів R921304 і R921219 при лікуванні астми було продемонстровано також на моделі алергійної астми мишей.

7.15.1 Протокол дослідження

Мишей сенсибілізують до овальбуміну (курячого білка) у присутності ад'юванта (квасців) внутрічеревним способом у день 0 і день 7. Через тиждень мишам інтраназально вводять овальбумін - у дні 14, 15 і 16 (модель з більшою точністю) або в день 14 (модель з меншою точністю). Така сенсибілізація і режим впливу приводять до гіперчутливості дихальних шляхів і запального процесу в легенях, що представляють дві домінантні характеристики алергійної астми у людини. У мишачій моделі реакцію дихальних шляхів in vivo вимірюють загальним плетизмографом, який 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 підтвердженим параметром чутливості дихальних шляхів. Реакцію на вплив алергену (OVA) порівнюють із тваринами, на яких впливали лише фізіологічним розчином. Через двадцять чотири години після впливу, мишам уводять підвищені дози метахоліну (агоніст мускаринових рецепторів), що викликає скорочення гладко м'язової тканини. У мишей, підданих впливові овальбуміна, спостерігається значна гіперчутливість дихальних шляхів до метахоліну в порівнянні з мишами, що одержували фізіологічний розчин. Крім того, у дихальних шляхах мишей, підданих впливові овальбуміна, було виявлено клітинний інфільтрат на відміну від мишей, яким вводили фізіологічний розчин. Інфільтрат складається в основному з еозинофилів та незначної кількості нейтрофілів і мононуклеарних клітин.

Використання цієї моделі для оцінки дрібних молекулярних інгібіторів дегрануляції тучних клітин було обґрунтовано декількома способами. По-перше, на мишах з дефіцитом тучних клітин (W/Wv) було показано, що викликані овальбуміном реакції залежать від присутності тучних клітин. У мишей з дефіцитом тучних клітин сенсибілізація і вплив овальбуміном не призвели до гіперчутливості дихальних шляхів і виділенню еозинофилів. По-друге, було виявлено, що стабілізатор тучних клітин, кромолін, може блокувати викликані овальбуміном гіперчутливість і запалення дихальних шляхів (дані не приводяться). Застосування цієї моделі для оцінки сполук для лікування астматичних реакцій, які можуть бути опосередковані іншими механізмам окрім стабілізації тучних клітин, обґрунтовується також інгібуючим ефектом застосування стероїдів дексаметазона і будесоніду при бронхостенозі, викликаному метахоліном.

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 інгібував викликану овальбуміном гіперчутливість дихальних шляхів до метахоліну у порівнянні з мишами, що одержували тільки наповнювач.

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%PEG400/33% цитратного буферу за 30 хвилин до введення овальбуміну або фізрозчину цілком блокує гіперчутливість дихальних шляхів і клітинну інфільтрацію, викликані овальбуміном.

Ці результати чітко демонструють ефективність сполук R921219 і R921304 при інгібуванні реакції дихальних шляхів у мишачій моделі алергійної астми.

7.16 Сполуки 2,4-піримідиндіаміна інгібують фосфорилювання білків у прямому напрямку від Syk-кінази в активованих тучних клітинах

Інгібуючий вплив сполук 2,4-піримідиндіаміну на фосфорилювання білків у прямому напрямку від Syk-кінази досліджували за допомогою сполук R921218, R218219 і R921304 у BMMC, активованих Ig-рецепторами.

Для проведення аналізу клітини BMMC інкубували в присутності різних концентрацій досліджуваного препарату (0,08мкмоль, 0,4мкмоль, 2мкмоль і 10мкмоль) протягом 1 години при температурі 37 °C. Потім клітини стимулювали анти-IgE антитілом за допомогою викладеного вище методу. Через 10 хвилин клітини лизували і відокремлювали клітинні білки за допомогою електрофорезу у поліакріламідному гелі в присутності додецилсульфату натрію (SDS PAGE). Після електрофорезу, фосфорилювання білків визначали імуноблотом як показано на Фіг. 7, 10 та 11A-D. Постачальником антитіл була компанія "Cell Signaling Technology", місто Беверли, шт. Масачусетс.

Як показано на Фіг. 7, 10 і 11A-D, досліджувані сполуки інгібували фосфорилювання білків у прямому, але не в зворотному напрямку від Syk-кінази, у сигнальному каскаді IgE-рецепторів, що підтверджує здатність сполук інгібувати зворотну дегрануляцію, викликану IgE, так і прояв їх інгібуючої активності шляхом інгібування Syk-кінази.

7.17 Біохімічні аналізи показують, що сполуки 2,4-піримідиндіаміну інгібують Syk-кіназу

Декілька сполук 2,4-піримідиндіаміну було проаналізовано для виявлення Їхньої здатності інгібувати

UA 82196 C2
UA 82196 C2

фосфорилювання субстрату пептиду, що каталізується Syk-кіназою, методом біохімічного аналізу флюоресцентної поляризації з ізольованою Syk-кіназою. У даному експерименті, сполуку розбавляли до 1% DMSO в буфері кінази (20ммоль N-2-гідроксіетилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти, pH 7,4, 5ммоль $MgCl_2$, 2ммоль $MnCl_2$, 1ммоль дітіотреітолу, 0,1мг/мол ацетильованого бичачого гамма-глобуліну). Сполуку перемішували у 1% DMSO (0,2% DMSO-кінцевий) з аденозінтрифосфат/субстратним розчином при кімнатній температурі. Syk-кіназу (Upstate, Lake Placid NY) додавали до остаточного обсягу реакції, 20мкл, та інкубували реакцію протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Остаточні умови ферментної реакції: 20ммоль N-2-гідроксіетилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти, pH 7,4, 5ммоль $MgCl_2$, 2ммоль $MnCl_2$, 1ммоль дітіотреітолу, 0,1мг/мл ацетильованого бичачого гамма-глобуліну, 0,125нг Syk-кінази, 4мкмоль аденозінтрифосфату, 2,5мкмоль пептідного субстрату (біотин-EQEDEPEGDYEEVLE-CONH2, SynPep Corporation). Етилендіамінтетраоцтову кислоту (10ммоль-остаточний)/анти-фосфотирозин антитіло (1X-кінцевий)/флюоресцентну мітку фосфопептіду (0,5X-кінцевий) додали до буферного розчину фосфопептіду для припинення реакції та одержання загального об'єму 40мкл відповідно до інструкції виробника (PanVera Corporation). Планшет інкубували протягом 30 хвилин у темряві при кімнатній температурі. Планшети зчитували на апараті флюоресцентної поляризації для планшетів "Поляріон" (виробництва фірми Tecan). Дані перерахували у кількість наявного фосфопептіду по каліброваній кривій, отриманій в результаті порівняння з конкурентом фосфопептіду, наданим у комплекті для аналізу тирозин-кінази (Tyrosine Kinase Assay Kit, Green) (постачальник "PanVera Corporation").

Результати аналізу наведені нижче в Таблиці 6:

Таблиця 6

Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)	Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)	Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)
R908701	0,022	R927060	0,62	R940376	0,067
R908702	0,038	R927061	0,158	R940380	0,029
R908712	0,024	R927064	0,466	R940381	4999,846
R908952	0,041	R927069	0,111	R940382	0,144
R908953	0,017	R927077	0,602	R940384	9999
R908956	1,178	R927078	0,222	R940386	19,49
R909236	2,071	R927080	0,254	R940387	9999
R921219	0,041	R927082	0,312	R940388	0,268
R909268	0,125	R927083	0,449	R940389	0,053
R909309	0,09	R935138	0,229	R940390	9999
R909317	0,008	R935189	0,354	R945071	0,43
R909321	0,104	R935190	0,047	R945140	0,611
R909322	0,141	R935191	0,045	R945142	2,007
R920410	0,187	R935193	0,11	R945144	0,612
R921218	0,254	R935194	0,169	R945157	1,762
R926242	1,81	R935196	0,266	R921304	0,017
R926252	9999	R935198	0,2	R945299	0,022
R926321	5049	R935202	0,035	R945365	0,465
R926500	0,929	R935237	0,046	R945366	0,059
R926501	0,193	R935293	0,047	R945369	1,85
R926502	0,217	R935302	0,027	R945370	1,05
R926505	0,07	R935304	0,042	R945371	1,3
R926508	0,097	R935307	0,057	R945385	2,12

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 6					
Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)	Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)	Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)
R926562	9999	R935309	0,098	R945389	0,035
R926594	0,771	R935310	0,206	R945390	0,009
R926715	0,534	R935366	0,38	R945391	0,01
R926742	0,076	R935372	0,205	R945392	0,014
R926745	0,093	R935375	2,8	R945398	0,182
R926753	0,108	R935391	0,223	R945399	0,166
R926757	0,51	R935393	0,45	R945400	17,925
R926763	0,024	R935413	0,195	R945401	0,007
R926780	0,107	R935414	0,152	R945402	0,418
R926782	0,117	R935416	0,196	R945402	0,418
R926791	0,207	R935418	0,558	R945404	9999
R926797	9999	R935431	0,132	R945405	0,168
R926798	9999	R935432	0,05	R945407	9999
R926813	0,405	R935433	0,07	R945412	0,308
R926816	0,062	R935436	0,064	R945413	9999
R926834	0,292	R935437	0,127	R945416	0,515
R926839	0,055	R940233	0,151	R945417	9999
R926891	0,116	R940255	0,771	R945418	9999
R926931	0,255	R940256	3,211	R945419	0,127
R926946	10,218	R940269	0,685	R945422	0,087
R926949	0,076	R940275	0,734	R945423	0,273
R926953	3,05	R940276	0,127	R945424	0,665
R926956	0,38	R940277	0,214	R945426	0,301
R926968	0,235	R940290	0,187	R945427	0,479
R926970	0,057	R940323	0,05	R945432	4444,247
R926971	0,008	R940338	0,028	R945433	0,431
R926975	0,767	R921303	0,003	R945434	9999
R926976	0,421	R940346	0,11	R921302	0,268
R926977	0,007	R940347	0,038	R950349	0,033
R926979	0,013	R940350	0,121	R950367	0,341
R926981	0,01	R940351	0,25	R950368	0,011

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 6					
Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)	Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)	Препарат	SYK Кіназа IC50 (у мкмоль)
R926982	0,028	R940352	0,13	R950373	0,067
R926983	0,012	R940353	0,325	R950428	0,127
R926984	0,459	R940358	0,023	R950430	0,15
R926985	0,203	R940361	0,069	R950431	9999
R926989	0,228	R940363	0,006	R950440	9999
R927016	0,954	R940364	0,001	R950466	1,81
R927017	2,351	R940366	0,003	R950467	9999
R927020	9999	R940367	0,013	R950468	9999
R927042	0,051	R940368	0,001	R950473	19,49
R927048	0,002	R940369	0,043	R950474	9999
R927049	0,004	R940370	0,069	R950475	9999
R927050	0,114	R940371	3,643	R950476	9999
R927051	0,01	R940372	0,253	R940376	0,067
R927056	0,473	R940373	9999	R940380	0,029

Ці дані показують, що всі досліджені сполуки, за винятком R945142 і R909236, інгібують фосфорилювання Syk-кінази з параметрами IC_{50} у субмікромолярному діапазоні. Усі досліджені сполуки інгібують фосфорилювання Syk-кінази з параметрами IC_{50} у мікромолярному діапазоні

7.18. Ефективність сполук при лікуванні аутоімунітету

Ефективність in vivo певних 2,4-піримідиндіамінових сполук по відношенню до аутоімунних захворювань оцінювали на прикладі зворотної пасивної реакції Артюса, яка являє собою модель ушкодження тканини, опосередкованого комплексом антиген-антитіло, та у декількох інших моделях аутоімунних захворювань та запалень. Ці моделі схожі між собою тим, що антитіло до специфічного антигену опосередковує запальне захворювання, викликане імунним комплексом (IC), та наступне руйнування тканини. Відкладення імунних комплексів у певних анатомічних місцях (центральній нервовій системі (ЦНС) у випадку експериментального аутоімунного енцефаломіеліту (EAE) та синовіальній оболонці у випадку артриту, індукованого колагеном (CIA) призводить до активації клітин з фіксованими на поверхні Fc_{γ} R та Fc_{ε} R, особливо тучних клітин, макрофагів, та нейтрофілів, що викликає вивільнення цитокіну та хемотаксис нейтрофілів. Активізація запальної реакції ініціює ефекторні відповіді у прямому напрямку, включаючи набряк, крововилив, інфільтрацію нейтрофілів та виділення прозапальних медіаторів. У випадку аутоімунних порушень, наслідки таких подій, викликаних імунними комплексами, важко виявити; однак багато досліджень продемонстрували, що інгібування сигнального шляху Fc_{γ} R у цих тваринних моделях призвело до значного зменшення захворюваності та тяжкості перебігу захворювання.

7.18.1 Ефективність сполук при реакції Артюса у мишах

In vivo ефективність сполук R921302, R926891, R940323, R940347 та R921303 щодо інгібування запальних каскадів, викликаних імунними комплексами, було продемонстровано шляхом моделювання на мишах зворотної пасивної реакції Артюса (реакція RPA).

7.18.1.1 Модель

Опосередковане імунним комплексом гостре запальне ураження тканини супроводжує низку аутоімунних захворювань людини, включаючи синдром васкуліту, сироваткову хворобу, системний червоний вовчак (SLE), ревматоїдний артрит, синдром Гудпасчура, та гломерулонефріт. Класичною експериментальною моделлю ураження тканини, опосередкованого імунними комплексами, є зворотна пасивна реакція за типом Артюса. Модель RPA являє собою зручний in vivo метод для дослідження локальних запалень, індукованих імунними комплексами, за відсутності системних ефектів. Внутрішкірна ін'єкція антитіл (Abs), специфічних до альбуміну курячого яйця (анти-OVA IgG кроля), з наступною внутрішньовенною (IV) ін'єкцією антигенів(Ags), особливо альбуміну курячого яйця (овальбумін, OVA), спричинює периваскулярне відкладення IC та негайну запальну реакцію, яка характеризується набряком, інфільтрацією нейтофілів та крововиливом у місці ін'єкції. Деякі аспекти мишачої моделі RPA відображають запальну реакцію, що спостерігається у хворих на ревматоїдний артрит, SLE та гломерулонефріт.

7.18.1.2 Протокол дослідження

У цій моделі, досліджувані сполуки застосовують у певні моменти часу перед застосуванням антитіл та антигенів. Розчин кролячого анти-OVA IgG (50мкг на 25мл/мишу) вводять внутрішкірно, та одразу ж після цього вводять внутрішньовенно ін'єкцію альбуміну курячого яйця (20мг/кг маси тіла) у розчині, що містить 1% синього барвника Еванс. Ступінь набряку та крововиливу вимірюється у дорсальній шкірі миші C57BL/6, використовуючи

UA 82196 C2
UA 82196 C2

синій барвник Еванс як показник локального ураження тканини. Для контролю застосовується поліклональний IgG кроля.

Проміжок часу між застосуванням досліджуваних сполук та антитіл/антигенів (час премедикації) залежить від фармакокінетичних властивостей (РК) кожної окремої сполуки. Через 4 години після індукції реакції Артюса, мишей усипляють та збирають пробу тканин для оцінки набряку. Ця модель дозволяє проводити швидку перевірку in vivo активності багатьох інгібіторів.

7.18.1.3 Результати

Всі досліджувані сполуки були введені пероральним способом.

Препарат R921302 при застосуванні у дозах 50мг/кг, 100мг/кг та 200мг/кг за 60 хвилин до введення комплексу антитіл/антигенів мишам C57B16 продемонстрував залежність інгібування утвореннння набряку від введеної дози (49,9%, 93,2%, та 99,1% відповідно). Більш того, препарат R921302 продемонстрував не тільки профілактичне інгібування набряку, а також й терапевтичну ефективність, про що свідчить інгібування набряку на 77,5% при введенні препарату у дозі 100мг/кг через 30 хвилин після введення комплексу антитіл/антигенів.

Було продемонстровано ефективність препаратів R940323 та R926891 щодо інгібування набряку на 32,4% та 54,9% відповідно при застосуванні у дозі 200мг/кг за 60 хвилин до введення антитіл/антигенів. Ці сполуки є набагато менше біодоступними при пероральному введенні, та рівні системного впливу становили приблизно у 50 разів менше рівнів, характерних для R921302 (дані не наводяться). Препарат R940347 забезпечував інгібування набряків на 89% при застосуванні у дозі 100мг/кг за 2 години до введення антитіл/антигенів.

Препарат R921303 продемонстрував ефективність інгібувати набряк на 100%, 100%, та 93,6%, при застосуванні у дозі 200мг/кг та введенні за 30, 60 та 120 хвилин. Було також продемонстровано дозозалежне інгібування на 65,4%, 81,2% та 100% при введенні цього препарату у дозах 50мг/кг, 100мг/кг та 200мг/кг відповідно. Результати проведених досліджень наведені у Таблиці 7.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 7

			% Інгібування контрольного наповнювача	Концентрація плазми ± SEM (нг/мл)
Препарат	**Доза (мг/кг)**	**Час премедикації (год)**	**Розмір набряку ± стандартна похибка**	**Вплив = час премедикації + 4 години**
R921302	100	0,5	89,44 ± 4,8	25200 ± 3910
	100	1	82,1 ± 10,9	н/з
	50	1	50,0 ± 6,4	1149 ± 172
	100	1	92,3 ± 4,2	2072 ± 447
	200	1	99,1 ± 0,9	4789 ± 1182
R940323	200	0,5	5,5 ± 9,3	2333 ± 618
		1	32,4 ± 13,0	878 ± 235
		2	26,9 ± 11,2	892 ± 434
R926891	200	0,5	44,8 ± 3,0	163 ± 70
		1	46,2 ± 4,1	37,2 ± 8
		1,5	28,1 ± 10,6	58,6 ± 19
R921303	200	0,5	100 ± 0	3703 ± 785
		1	100 ± 0	2653 ± 833
		2	93,3 ± 4,4	2678 ± 496
	50	1	64,1 ± 13,3	430 ± 115
	100	1	80,5 ± 9,8	983 ± 180
	200	1	100 ± 0	2361 ± 1224
R935372	100	0,5	-0,6 ± 6,2	0,6 ± 1
		1	23,5 ± 7,4	4,2 ± 4
		2	-4,4 ± 17,7	52,65 ± 39
R920410	100	1	42,6 ± 15,1	1216 ± 239
R927050	100	0,5	-0,3 ± 6,6	619 ± 130
		1	14,9 ± 20,5	837 ± 104
		2	64,0 ± 8,9	557 ± 78
R940350	100	0,5	-15,6 ± 27,2	176 ± 58
		1	53,2 ± 15,1	129 ± 55
		2	38,9 ± 24,3	96 ± 28
R940347	100	0,5	36,7 ± 22,4	1596 ± 485

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 7

			% Інгібування контрольного наповнювача	Концентрація плазми ± SEM (нг/мл)
Препарат	**Доза (мг/кг)**	**Час премедикації (год)**	**Розмір набряку ± стандартна похибка**	**Вплив = час премедикації + 4 години**
		1	48,2 ± 5,7	3014 ± 590
		2	88,9 ± 9,1	1992 ± 247
R940363	100	0,5	-16,4 ± 10,9	32 ± 10
		1	67,6 ± 12,1	42 ± 5
		2	52,3 ± 22,7	37 ± 18
R927050	100	1	7 ± 19	1018 ± 189
R927070	50	1	56 ± 15	1755 ± 310
	100	1	61 ± 14	2851 ± 712
R940363	100	1	61 ± 8	625 ±60
R935429	100	1	85 ± 5	401 ± 96
R927070	50	1,5	31,1 ±17,29	1077 ± 296
	100	1,5	55,5 ± 7,7	4095 ± 1187
R935429	50	1,5	-5,1 ± 14,9	164 ± 89
	100	1,5	67,1 ± 13,8	206 ± 115
R935429	100	0	-2,8 ± 14,8	н/з
	100	1	34,08 ± 7,9	н/з
	100	2	55,5 ± 7,9	н/з
	100	4	35,0 ± 11,4	н/з
R927087	50	1,5	-10,4 ± 14,4	26,9 ± 8,0
	100	1,5	28,7 ± 16,6	28,7 ± 10,8
R935451	50	1,5	74,9 ± 7,5	385,0 ± 149,4
	100	1,5	77,1 ± 8,0	1459,0 ± 444,4
R935451	10	1,5	-14,4 ± 13,3	14,4 ± 1,8
	30	1,5	-30,6 ± 15,4	78,0 ± 32,0
R940388	100	1,5	75,0 ± 6,2	44,2 ± 8,9
R921302	50	1	49,9	1,1
	100	1	93,2	2,1
	200	1	99,1	4,8

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 7

			% Інгібування контрольного наповнювача	Концентрація плазми ± SEM (нг/мл)
Препарат	**Доза (мг/кг)**	**Час премедикації (год)**	**Розмір набряку ± стандартна похибка**	**Вплив = час премедикації + 4 години**
R940323	200	1	32,4	0,9
R926891	200	1	54,9	0,04
R940347	100	1	48	Нв*
	100	2	89	Нв
R921303	50	1	65,4	0,4
	100	1	81,2	0,98
	200	1	100	2,4

Примітка:

***нв=не визначено**

****SEM=стандартна похибка середньої величини**

7.18.2 Ефективність сполук при моделюванні на мишах артриту, індукованого антитілами до колагену

In vivo ефективність препарату R921302 по відношенню до аутоімунних захворювань було продемонстровано на прикладі мишиної моделі артриту, індукованого антитілом до колагену (CAIA).

7.18.2.1 Модель

Артрит, індукований колагеном (CIA), часто застосовують як експериментальну модель IC опосередкованого ушкодження тканини. Застосування колагену типу II на мишах чи щурах призводить до імунної реакції, яка як правило супроводжується запальною деструкцією хрящів та кісток дистальних суглобів та опухлістю оточуючих тканин. CIA часто застосовують для оцінки сполук, які можуть бути потенціальними засобами для лікування ревматоїдного артриту та інших хронічних запальних захворювань.

Нещодавно виникла нова технологія моделювання CIA, у відповідності з якою для індукції CIA, опосередкованого антитілами, застосовуються антитіла до анти-II типу колагену. Переваги цього методу полягають у наступному: малий період часу для індукції захворювання (розвиток відбувається протягом 24-48 годин після внутрішньовенної (IV) ін'єкції антитіл); артрит може бути індуковний як у сприйнятливому до CIA так і стійкому до CIA штаммі мишей; процедура є ідеальною для швидкого дослідження протизапальних терапевтичних препаратів.

Суміш моноклональних антитіл Arthrogen-CIA® , що індукує артрит (постачальник Chemicon International Inc.) вводять внутрішньовенно мишам лінії Balb/c (2мг/мишу) у день 0. Через 48 годин вводять внутричеревну ін'єкцію 100мкл LPS (25мкг). На четвертий день може спостерігатись опухлість пазурів. На п'ятий день одна чи дві лапки (зокрема, задні кінцівки) починають червоніти та набрякати. У шостий день та протягом наступних 1-2 тижнів продовжують спостерігати почервоніння та набряклість лапок. В ході дослідження ведуть облік клінічних ознак запалення для оцінки величини набряку лапок. Ступінь тяжкості артриту визначають як суму індексів, що характеризують стан обох задніх лапок кожної тварини (максимальне значення індексу становить 8). Ступінь запалення у зазначених лапках визначають шляхом вимірювання діаметру лапок. Також ведуть спостереження за зміною маси тіла.

Тваринам вводять лікувальний препарат з моменту індукції артриту, тобто починаючи з дня 0. Досліджувані сполуки та контрольні сполуки застосовують перорально (PO) один раз або двічі на день, в залежності від попередньо встановлених фармакокінетичних властивостей кожної сполуки.

По завершенню дослідження (через 1-2 тижні після індукції артриту), мишей усипляють, роблять поперечний розріз лапок у місці дистальної великогомілкової кістки, використовуючи гільотинні ножиці, та зважують. Середню величину±стандартну похибку (SEM) визначають для кожної групи кожний день за даними клінічних індексів кожної окремої тварини, а також по завершенню дослідження обчислюють та записують масу задніх лапок для кожної експериментальної групи. Також отримують гістопатологічну оцінку лапок.

7.18.2.2 Результати

Застосування R921302 в значній мірі сприяло гальмуванню розвитку артриту та зменшенню тяжкості цього

UA 82196 C2

UA 82196 C2

захворювання ((p <0,005), про що свідчать зміни середніх величин денних клінічних індексів артриту (Фіг.12). Величини щоденних клінічних індексів артриту з 4 по 14 день у групі, у якій застосовували лікувальний препарат, були нижчі на 71-92% в порівнянні з контрольною групою (у якій застосовували тільки контрольний наповнювач). Ступінь запалення лапок, визначений шляхом вимірювання маси лапок, виявився меншим у тварин, до яких застосовували препарат R921302 в порівнянні з тваринами контрольної групи (Фіг.13). По завершенню дослідження, ступінь опухлості визначили шляхом вимірювання маси лапок, та встановили зменшення на 99,9% у групі тварин, яким вводили препарат R921302 у порівнянні з середньою масою лапок мишей контрольної групи (p<0,002).

Гістопатологічна оцінка видалених лапок показала наявність вираженого синовіту, характерного для CIA. В той час як у тварин, яким вводили фізіологічний розчин або наповнювач, була помічена наявність виражених уражень, в групі тварин, яким вводили препарат R921302, ступінь тяжкості уражень був меншим. Спостерігався набряк суглобів з вираженою проліферацією синовіту. Також спостерігалось зростання фібробластів з щільною інфільтрацією нейтрофілів, лімфоцитів, тучних клітин, макрофагів та клітин плазми. Спостерігалась судинна проліферація, яка супроводжувалась гіперемією, крововиливом та набряком. Спостерігалась наявність утворень паннуса у суглобовій щілині та деструкція хрящів. У групі тварин, де проводилось лікування, стан суглобів майже відповідав нормі або з незначним запаленням, яке не розповсюдилось на хрящі.

Таблиця 8. Середній груповий гістопатологічний індекс (0-15)

Лікувальний засіб	Середній сукупний індекс ±середнє квадратичне відхилення
Фізіологічний розчин	9,8 ± 2,1
Наповнювач	9,3 ± 4,5
R921302 (100 мг/кг), двічі на день	5,1 ± 1,9
Жодний	0, ± 0,0

* lipopolysaccharide – ліпополісахарид (прим. перекл.)

Спостерігалось зменшення в середньому на 20% клінічних індексів артриту та набряку лапок у тваринах, яким вводили R050 двічі на день у дозі 100мг/кг, у порівнянні з тваринами контрольної групи, які не отримували лікування (застосовувався наповнювач, p=0,1). Спостерігалось інгібування набряку лапок приблизно на 26% у порівнянні з тваринами контрольної групи (де застосовували наповнювач), як було встановлено в результаті вимірювання товщини задніх кінцівок (p=0,1). R050 у дозі 30мг/кг не здійснював впливу на артрит.

Препарат R070, що є сіллю R050, при застосуванні у дозах 50 та 100мг/кг двічі на день, інгібував клінічне захворювання у середньому на 39,75% (p<0,0002) або 35,28% (p<0,0004) відповідно у порівнянні з контрольним засобом (наповнювачем). Спостерігалось зменшення товщини лапок приблизно на 50%.

Препарат R429, що є сіллю R363, при застосуванні двічі на день у дозах 50 або 100мг/кг продемонстрував інгібування клінічних індексів артриту в середньому на 23,81% (p <0,05) або 20,82% (p=0,05) відповідно у порівнянні з контрольним засобом (наповнювачем). Також було виявлено зменшення товщини лапок.

При застосуванні R347 двічі на день у випробуваних дозах 30мг/кг та 100мг/кг не спостерігалось впливу на індекси артриту.

7.18.3. Ефективність сполук при моделюванні на щурах артриту, індукованого колагеном

In vivo ефективність препарату R921302 по відношенню до аутоімунних захворювань було продемонстровано на щуриній моделі артриту, індукованого колагеном (CIA).

7.18.3.1 Опис моделі

Ревматоїдний артрит (RA) характеризується хронічним запаленням суглобів, що призводить до необоротної деструкції хрящів. Синовіальні тканини хворих на RA рясно вкриті імунними комплексами, що містять IgG. Роль таких імунних комплексів в етіології та патології цього захворювання залишається неясною, але встановлено, що 1С взаємодіють з кровотворними клітинами через Fc_{γ} R.

CIA широко застосовується в якості тваринної моделі RA, який обумовлює хронічне запалення синовіту, що характеризується утвореннями паннуса та деградацією суглобів. У цій моделі, внутрішкірна ін'єкція колагену природного типу II, емульгованого з неповним ад'ювантом Фрейнда, спричинює запальний поліартрит впродовж 10 або 11 днів та наступну деструкцію суглобів через 3-4 тижні.

7.18.3.2 Протокол дослідження

У день 0 сингенним щурам лінії LOU вводили колаген природного типу II, та проводили оцінку ефективності препарату R921302 за схемою профілактики та схемою лікування. Згідно з протоколом дослідження профілактичної ефективності сполуки, наповнювач або різні дози R921302 застосовували перорально, починаючи з дня імунізації (день 0). Згідно з протоколом дослідження лікувальної ефективності препарату, після розвитку клінічних ознак артриту на десятий день починали лікування з пероральним застосуванням

UA 82196 C2
UA 82196 C2

R921302 у дозі 300мг/кг щоденно до завершення дослідження (день 28), коли тварин усипляли. Згідно з обома протоколами велась щоденна реєстрація клінічних індексів, та проводилось вимірювання маса тіла двічі на тиждень. У день 28, отримували рентгенологічні дані та вимірювали рівень антитіл до колагену II у сироватці з допомогою аналізу ELISA* (* Enzyme Linked Immunosorbent Assay - твердофазний імуноферментний аналіз (прим, перекл.))

7.18.3.3 Результати

На десятий день після початку імунізації, у щурів розвинувся клінічний CIA, як свідчить зростання індексів перебігу артриту (Фіг.14). У випадку щурів, яким вводили лише наповнювач, середня величина індексу перебігу артриту поступово зростала після десятого дня, та досягла 6,75 ±0,57 на день 28. У випадку тварин, яким вводили високу дозу препарату R921302 (300мг/кг/день) з дня імунізації (дня 0), середній клінічний індекс був значно меншим ($p<0,01$) з 10 по 28 день в порівнянні з індексом контрольної групи (яким вводили наповнювач). У щурах, яким вводили дозу R921302 у 300мг/кг на початку захворювання, спостерігався значно нижчий індекс перебігу артриту, починаючи з 16 дня і тривав до завершення дослідження у день 28. Показники рентгенографічного аналізу (по шкалі 0-6), отримані у 28 день, становили 4,8±0,056 для групи, до якої застосовували наповнювач, в порівнянні з 2,5 ±0,016, 2,4±0,006, and 0,13±0,000001 для тварин, до яких застосовували препарат один раз на день у дозі 75, 150, та 300мг/кг/день відповідно за схемою профілактики, та 0,45±,031 для тварин, до яких щоденно застосовували однократну дозу препарату у 300мг/кг/день з початку захворювання. Лікування препаратом R921302 у дозі 300мг/кг/день в профілактичних цілях (при імунізації) або після початку захворювання сприяло запобіганню розвитку ерозій та зменшенню опухлості м'якої тканини. Аналогічно, лікування препаратом R921302 сприяло вираженому зменшенню сироваткових антитіл до анти-колагену II (дані не наводяться).

7.18.4 Ефективність сполук при лікуванні експерементального аутоімунного енцефаломієліту у мишей

In vivo ефективність препарату R921302 по відношенню до аутоімунних захворювань було продемонстровано на мишачій моделі експериментального аутоімунного енцефаломієліту (надалі-EAE).

7.18.4.1 Опис моделі

EAE є корисною моделлю розсіяного склерозу (MS)- аутоімунного захворювання центральної нервової системи, обумовленого імунноклітинною інфільтрацією білої речовини ЦНС. Запалення та наступна деструкція мієліну призводить до прогресивного паралічу. Як і при захворюванні людини, EAE супроводжується активацією на периферії Т-клітин, аутореактивних до білків мієліну, таких як основні білки мієліну (MBP), протеоліпідні білки (PLP), або протеїн мієліну олігодендроцитів (MOG). Активовані Т-клітини, специфічні до нейроантигенів, проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, обумовлюючи інфільтрацію фокальних мононуклеарних клітин та деміелінізацію. EAE можна індукувати у сприйнятливої лінії мишей шляхом імунізації специфічними до мієліну протеїнами у комбінації з ад'ювантом. У миш лінії SJL, які використовують у нашому дослідженні, параліч задніх лапок та хвоста спостерігається на 10 день після імунізації. Пік тяжкості захворювання спостерігається між 10 днем та 14 днем, а цикл часткової спонтанної ремісії з наступним рецедивом можна спостерігати аж до 35 дня. Наведені нижче результати демонструють потенціал досліджуваного препарату (R921302) пригнічувати тяжкість захворювання та запобігати рецедиву симптомів захворювання, які можуть бути обумовлені Fc γ R-опосередкованим виділенням цитокинів з імунних клітин.

7.18.4.2 Протокол дослідження

Згідно з моделлю EAE з використанням мишей лінії SJL, кожну мишу сенсибілізували препаратом PLP/CFA (для індукції EAE у чотирьох місцях задньої частини миші сумарно застосовували 0,02мл емульсії, що містить 150мкг PLP139-151 з 200мкг CFA у 0,05мл гемогенату). За протоколом дослідження супресуючих властивостей препарату, наповнювач або різні дози R921302 застосовували перорально, починаючи з дня імунізації (день 0). За протоколом лікування, на початку захворювання тварин розділили на групи з подібними середніми клінічними індексами та перорально вводили наповнювач або різні дози досліджуваних препаратів з різною частотою. В обох протоколах вели щоденне спостереження за клінічними індексами, та вимірювали масу тіла двічі на тиждень.

7.18.4.3 Результати

На 10 день після імунізації PLP, у миш лінії SJL розвинувся клінічний EAE, про що свідчить зростання їх середніх клінічних показників (Фіг.15). Показник паралічу поступово зростав у тварин, яким вводили тільки наповнювач з дня початку імунізації (0 дня), та на 14 день досяг найвищого значення 5,1+0,3. У пік захворювання (14 день), середній клінічний показник у тварин, яким вводили щоденно 100мг/кг раз або двічі на день, був значно нижче ($p<0,05$,4,3+1,3 та 4,3+1,4, відповідно). На 16 день у всіх тварин спостерігалась ремісія симптомів середнього ступінютяжкості, що є характерно для моделі EAE з використанням мишей SJL. Значно нижчі клінічні показники у тварин, яким щоденно двократно вводили 100 мг/кг препарату R921302 не змінювались ($p<0,05$) протягом всього експерименту до дня завершення дослідження у 30 день, коли тварин забивали. Ці нижчі показники впродовж всього експерименту відображаються у значно нижчому сукупному показнику захворювання (CDI) та збільшенню сукупного вагового показника (CWI), як наведено у Таблиці 9. У групі тварин, яким вводили лише наповнювач, спостерігався рецидив у 2/5 мишей. У групі тварин, яким застосовували дозу препарату 100мг/кг/день, спостерігався рецидив у 3/8 мишей. У жодної з мишей, яким вводили двічі на день 100 мг/кг, не спостерігався рецедив.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 9

Самки SJL, яким вводили препарат Rigel R921302, починаючи з дня імунізації у дозі 150 мкг PLP 139-151/200 мкг MTB (CFA)

	Захворюваність	Початок захворювання	Пік захворювання	Рівень летальності	CDI	CWI
Контроль Placebo	10/10	11,8 ± 0,5	5,1 ± 0,3	1/10[a]	53,2 ± 7,1	118,1 ± 6,4
100 мг/кг 1раз на день	10/10	12,3 ± 0,7	4,3 ± 1,3	0/10	44,1 ± 14,5	124,4± 6,0
100 мг/кг двічі на день	10/10	13,0 ± 1,2[b]	4,3 ± 1,4	3/10[a]	33,7 ± 11,4[b]	133,5 ± 6,8[b]

Примітка:
CDI = Сукупний Показник Захворювання до дня +26
CWI = Сукупний Ваговий Показник до дня +23
a= Летальність, не пов"язана з EAE, в результаті ушкодження при кормлінні або умертвіння гідроцефалічних тварин.
b= Значна відмінність між контрольною та експериментальною групами ($p < 0.05$), визначена за критерієм Ст'юдента (оцінка існування різниці між двома групами, але не напрямку різниці).

Для мишей SJL, яким вводили препарат R921302 на початку захворювання (11 день) у дозі 200мг/кг двічі на день, було продемонстровано значне зменшення (p=0,003) рівню показника CDI (53,5 ±16,9, в порівнянні з 72,9±8,9 у тварин, яким вводили лише наповнювач). Більш того, спостерігалось значне зменшення кількості випадків рецидиву у тварин, яким вводили R921302 (2/12) в порівнянні з кількістю випадків рецидиву у тварин, яким вводили лише наповнювач (7/11). Результати підсумовані у Таблиці 10 та Фіг.16.

Таблиця 10

Самки SJL, яким вводили препарат Rigel R921302 з початку захворювання

	Захворюваність	Середній індекс при застосуванні препарату	Пік захворювання	Летальність	Рецедив	CDI
Контроль	11/11	3,9 ± 1,6	5,0 ± 0,4	0/11	7/11	72,9 ± 8,9
200 мг/кг двічі на день	12/12	3,4 ± 1,6	4,3 ± 0,7	1/12	2/12	53,5 ± 16,9
P	1,00	0,48	0,02	0,97	0,055	0,003

Примітка:
CDI = Сукупний Показний Захворювання до дня +27

7.18.5 Сполуки 2,4-піримідиндіаміну, наведені у цьому винаході, інгібують активацію Т-клітин

7.18.5.1 Опис

Здатність 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у цьому винаході, інгібувати активацію Т-клітин, було продемонстровано з допомогою різних аналізів з використаням Т-клітин лінії Jurkat та первинних культур Т-клітин. Інгібування активації Т-клітин Jurkat у відповідь на стимуляцію рецептору Т-клітини (TCR) вимірювали шляхом кількісного визначення зростаючої регуляції клітинно-поверхневого маркера CD69. Інгібування активації первинних Т-клітин вимірювали шляхом кількісного визначення виділення цитокинів, включаючи фактор некрозу пухлин альфа (TNF), інтерлейкін 2 (IL-2), інтерлейкін 4 (IL-4), інтерферон гамма (IFNg) та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор(GMSCP), у відповідь на костимуляцію TCR//CD28.

7.18.5.2 Дослідження інгібування активації Т-клітин лінії Jurkat

Т-клітини лінії Jurkat людини (клон N) рутинно культивували у середовищі RPMI 1640 (постачальник Mediatech), до якого додатково додали 10% ембріональної телячої сироватки (FBS, постачальник Hycione), пеніциліну та стрептаміцину. Процес досліження проходив протягом трьох днів.

У перший день дослідження, культивовані клітини центрифугували (1000об/хв, 5 хвилин) та повторно суспендували з щільністю $3,0X10^5$клітин/мл у RPMI+5% FBS. На другий день дослідження, клітини центрифугували при 1000об/хв протягом 5 хвилин та повторно суспендували у RPMI+5% FBS при $1,3X10^5$клітин/мл. 85мкл цієї клітинної суспензії внесли у лунки 96-лункового планшету з глибокодонними лунками (постачальник Corning). 85мкл сполуки або розчин RPMI+5% FBS (для контролю) додали до кожної лунки планшету та інкубували при 37°C протягом 1 години. Потім клітини стимулювали анти-TCR (C305) у

UA 82196 C2
UA 82196 C2

500нг/мл шляхом додання 8X розчину у 25мкл у клітини планшета. Потім клітини інкубували при 37°C протягом 20 годин.

На третій день дослідження, планшети центрифугували при 2500 об/хв протягом 1 хвилини на центрифузі Beckman GS-6R, та видалили середовище. 50мкл фарбуючого розчину (1:100 розчин анти-CD69-APC антитіло (постачальник Becton Dickenson) у забуференому фосфатом фізіологічному розчині+2% FBS) додали до кожної лунки, потім провели інкубацію планшетів при температурі 4°C протягом 20 хвилин у темряві. Додали до кожної лунки 150мкл буферу (забуферений фосфатом фізіологічний розчин+2% FBS, та центрифугували планшети при 3000об/хв протягом 1 хвилини. Супернатант знов видалили, а осад повторно суспендували при обережному помішуванні. Потім додали 75мкл забуференого фосфатом фізіологічного розчину+2% FBS+Цитофікс (розведення в пропорції 1:4), планшети обережно струшують та обертають алюмінієвою фольгою. Клітини на планшетах проаналізували з допомогою проточного цитометру, підключеного до автоматизованої системи подачі рідини.

Різні концентрації дослідних сполук порівнювали з розчинником для визначення показника інгібування активації Т-клітин IC_{50} для кожної сполуки. Репрезентативні значення IC_{50} для 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у цьому винаході, представлені у Таблиці 11.

7.18.5.3 Виділення первинних Т-клітин

2E8-4E8 PBMC або проліферуючі Т-клітини, вирощені у rIL-2 із здорових людських донорів, суспендували у забуференому фосфатом фізіологічного розчину, центрифугували при 1500об/хв протягом 8-10 хвилин та повторно суспендували у 100мл повного середовища RPMI (1% Pen-Strep, 1% L-Глютамін, 10ммоль HEPES). Клітини внесли у пробірки T175 (37°C, 5% CO_2), та моноцити залишили зв'язуватись протягом 2-3 годин. Після зв'язування моноцитів, незв'язані клітини збирали, підраховували гемоцитометром, промивали декілька разів забуференим фосфатом фізіологічним розчином, та повторно суспендували у повному середовищі Yssel (середовище Іскова в модифікації Дульбеко з 1% сироватки АВ людини, 1% Pen-Strep, 1% L-Глютамін, 10ммоль HEPES) з концентрацією 1,5 4E6 клітин/мл. Потім додали 90мкл розведених клітин до сполук, розведених до 2X у середовищі Yssel та інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C (5% CO_2). Після цієї процедури, суміш сполук/клітин перенесли до стимуляційних планшетів, як наведено нижче.

7.18.5.4 Дослідження інгібування продукції цитокінів у стимульованих первинних Т-клітинах

Стимуляційні планшети готували шляхом нанесення на 96-лункові планшети 5мкг/мл α CD3 (постачальник BD PharMingen, каталоговий номер 555336)+10мкг/млα CD28 (постачальник Beckman Coulter, каталоговий номер IM1376) у забуференому фосфатом фізіологічному розчині (у відсутності Ca^{2+}/Mg^{2+}) при 37°C (5% CO_2) протягом 3-5 годин. Після інкубації в присутності стимулюючих антитіл суміш видалили, планшети тричі промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином перед додаванням суміші первинних Т-клітин/сполуки.

Суміш первинних Т-клітин з препаратом внесли до стимуляційних планшетів та інкубували протягом 18 годин при 37°C (5% CO_2). Після стимуляції клітин, приблизно 150мкл супернатанту з кожної лунки внесли у 96-лункові фільтраційні планшети (фільтраційні планшети Corning PVDF), центрифугували при 2000об/хв протягом 2-3 хвилин та негайно ж використовували для ELISA або аналізу LUMINEX чи заморожували при -80°C для подальшого використання.

Аналізи ELISA для IL-2 були проведені з допомогою набору Quantikine Human IL-2 ELISA (постачальник R&D Systems, каталоговий номер D2050) відповідно з інструкцією виробника, та абсорбцію вимірювали з допомогою спектрофотометру при довжині хвилі 450нм. Після віднімання шумових значень поглинання перевели у пг/мл з допомогою калібровочної кривої.

Мультиплексування імуноаналізу Luminex для TNF, IL-2, GMSCF, IL-4 та IFNg здійснювали у відповідності з інструкцією виробника (Upstate Biotechnology). 50мкл проби розвели у 50мкл дослідному розчиннику та 50мкл інкубаційному буфері, потім інкубували в присутності 100мкл розведеного розчину діагностичних антитіл протягом 1 години при кімнатній температурі у темряві. Фільтраційний планшет двічі промивали буфером для промивання, потім інкубували в присутності 100мкл розведеного вторинного реагенту (SAV-RPE* (* Streptavidin R-Phycoerythrin - Стрептавідин R фікоеритрин (прим, перекл.))) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі у темряві. Нарешті, планшети промивали тричі та проводили вимірювання мічених мікросфер та флуоресцуючого RPE з допомогою приладу компанії Luminex.

Провели порівняння різних концентрацій сполук з розчинником та встановили значення IC_{50}, які характеризують інгібування активації Т-клітин кожної досліджуваної сполуки. Репрезентативні показники IC_{50} для 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у цьому винаході, представлені у Таблиці 11.

7.18.6 2,4-піримідиндіамінові сполуки, наведені у цьому винаході, інгібують активацію В-клітин

7.18.6.1 Опис

Здатність 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у цьому винаході, інгібувати активацію В-клітин, було продемонстровано з допомогою первинних В-клітин при аналізі маркерів клітинної поверхні, використовуючи сортер клітин по флюоресцентним міткам (FACS). Інгібування активації первинних В-клітин у відповідь на стимуляцію рецепторів В-клітин (BCR) вимірювали шляхом кількісного аналізу маркера клітинної поверхні CD69.

7.18.6.2 Видалення первинних В-клітин

Первинні В-клітини людини виділили з лейкоцитарної плівки, що являє собою шар лейкоцитів, який утворюється між еритроцитами та тромбоцитами при центрифугуванні незгортаючої крові; або з свіжої крові з використанням мікросфер CD19-Dynal ® та сортеру FACS. Лейкоцитарну плівку отримали з Банку Крові Медичного Центру Стенфордського Університету, яка була виготовлена у той же день, зберігалась та

UA 82196 C2

UA 82196 C2

транспортувалась в охолодженому стані (зі льодом). Лейкоцитарну плівку (приблизно 35мл) помістили у конічний стерильний центрифужний планшет ємністю 500мл та охолоджували на льоді, потім розвели холодним забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містив 0,2% бичачого сироваткового альбуміну (постачальник Sigma, каталоговий № A7638) та цитрат натрію (0,1%, постачальник Sigma, каталоговий № S-5570) (P-B-C) до загального об'єму 200мл та обережно перемішували. Свіжу кров отримували від донорів у вакуумних пробірках ємністю 10мл з вмістом гепаріну (1 вакуумна пробірка вміщує приблизно 8,5мл крові). Кров охолоджували на льоду, переносили у пробірки ємністю 50мл (20мл/пробірку) чи у конічний стерильний центрифужний планшет ємністю 500мл, та розвели рівним об'ємом P-B-C.

25мл розведеної крові чи лейкоцитарної плівки нашаровували на 15мл холодного фіколу та поміщали знов на лід. Кров, нашаровану на фіколі, центрифугували (модель Beckman GS-6R) протягом 45 хвилин при 2000об/хв при 4°C для відокремлення мононуклеарів переферійної крові (PBMC) від еритроцитів (червоних кров"яних клітин-RBC) та гранулоцитів. Верхній водний шар відсмоктували за допомогою аспіратора до рівня 1 дюйму (25,4мм) над шаром PBMC. Після цього клітини PBMC переносили з кожних 2 пробірок з фіколом у чисту пробірку Falcon ємністю 50мл (приблизно 10мл/пробірку). Перенесені PBMC розводили у 5-ти кратній пропорції льодовим льодом забуференим фосфатом фізіологічним розчином з 0,2% бичачого сироваткового альбуміну (P-B) та центрифугували протягом 20 хвилин при 1400об/хв при 4°C. Потім супернатант (може мати непрозорий вигляд) відсмоктували за допомогою аспіратора та клітини PBMC повторно суспендували у 25мл P-B, та підрахували клітини (шляхом розведення у відношенні 1:5) та зберігали на льоду.

Потім здійснили позитивне виділення клітин з використанням магнітних мікросфер, вкритих антитілами до анти-CD 19 (Dynal®) згідно з інструкцією виробника. Підрахували приблизну необхідну кількість мікросфер CD19-Dynal® (мікросфер M-450 (pabB) вкритих CD 19, постачальник Dynal®), припускаючи, що кількість B-клітин становить 5% від підрахованих PBMC та додаючи приблизно 10 мікросфер на кожну клітину з контейнеру з мікросферами, що містить $4x10^8$мікросфер/мл. Мікро сфери CD19-Dynal® двічі промивали розчином P-B у пробірці ємністю 5мл з використанням магніту Dynal® , потім додавали до суспензії клітин PBMC. Потім суміш пропустили крізь магніт Dynal® та промили декілька раз для виділення клітин, зв'язаних з мікросферами.

7.18.6.3 Дослідження сполук на здатність інгібувати активацію B-клітин

Після виділення клітин, мікросфери та антитіла вилучали з допомогою системи Dynal® CD19-DETACHaBEAD® протягом 45 хвилин при 30 °C. В результаті отримували приблизно $2x10^7$ B-клітин на лейкоцитарну плівку. B-клітини промивали та повторно суспендували у концентрації $1x10^6$клітин/мл у середовищі RPMI1640 з доданням 10% ембріональної телячої сироватки, пеніцилін/стрептадівину, та 1нг/мл IFN_α 8. Клітини залишили на ніч при 37°C та 5% CO_2.

Наступного дня клітини промили та повторно суспендували у середовищі RPMI з доданням 2,5% ембріональної телячої сироватки до концентрації $1X10^6$клітин/мл. Потім клітини внесли у глибокодонний 96-лунковий планшет (постачальник Corning), розподіляючи по 65мл клітин у кожну лунку. З допомогою автоматичного пристрою, 65мкл 2x сполуки додавали до клітин до остаточної концентрації DMSO у 0,2%, та інкубували протягом однієї години при 37°C. Потім клітини стимулювали 20мкл 7,5x α -IgM імуноглобулину фірми Jackson laboratories (остаточна концентрація 5мкг/мл) протягом 24 годин. На третій день клітини центрифугували, фарбували для CD69, та аналізували з допомогою FACS шляхом стробування на живих клітинах (світлорозсіюванням).

Провели порівняння різних концентрацій досліджуваних сполук з розчинником та встановили значення IC_{50}, яке характеризує здатність кожної сполуки інгібувати активацію B-клітин Репрезентативні показники IC_{50} для 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у цьому винаході, представлені у Таблиці 11.

7.18.7 2,4-піримідиндіамінові сполуки, наведені у цьому винаході, інгібують активацію макрофагів

7.18.7.1 Опис

Здатність 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у цьму винаході, інгібувати активацію диференційованих макрофагів, було продемонстровано шляхом вимірювання виділення цитокінів стимульованими макрофагами. Кількісно визначали виділення фактору некрозу пухлин альфа (TNF) та інтерлейкіну 6 (IL-6) у відповідь на стимуляцію IgG або LPS.

7.18.7.2 Очищення та культура макрофагів людини

CD14+моноцити очищали з PBMC (постачальник Allcells, каталоговий № PB002) з допомогою набору для видалення моноцитів (постачальник Miltenyi biotec, каталоговий №130-045-501) у відповідності до інструкції виробника. Ступінь чистоти оцінювали вимірюванням концентрації CD14+клітин з допомогою проточної цитометрії. Як правило, ступінь чистоти складав більше 90%. Очищені CD14+клітини внесли у планшети ($6x10^6$клітин на Чашу Петрі діаметром 150см у 15мл середовища) у макрофагальному безсироватковому середовищі (постачальник Gibco, каталоговий №12065-074) з 100нг/мл макрофагального колонієстимулюючого фактору (постачальник Pepro Tech, каталоговий №300-25) та залишили диферецюватись впродовж п'яти днів. По завершенню цього періоду, морфологія клітин та маркери поверхні клітин (CD14, HLA-DR, B7,1, B7,2, CD64, CD32, та CD 16) відображали присутність зрілих диференційованих макрофагів.

7.18.7.3 Стимуляція імуноглобуліном IgG

У 96-лункові планшети Immulon 4HBX (постачальник VWR, каталоговий №62402-959) вносили IgG людини, отриманих з банку імуноглобулінів людини (постачальник Jackson Immunoresearch lab, каталоговий №009-000-003) при концентрації 10мкг/лунку протягом ночі при 4 °C або протягом 1 години при 37 °C. Також внесли негативний контроль, що містив фрагмент F(ab')2 для оцінки фонової стимуляції. Незв'язані антитіла

UA 82196 C2

двічі вимивали 200мл забуференим фосфатом фізіологічним розчином. 20мкл 5X сполуки додавали до кожної лунки з наступним доданням 15000 клітин диференційованих макрофагів у 80мкл, які зібрали з планшетів. Клітини інкубували протягом 16 годин при 37°C, та збирали супернатант для подальшого аналізу Luminex на IL-6 та TNF-альфа, який проводили аналогічно до вищенаведеного методу для первинних Т-клітин.

7.18.7.4 Стимуляція LPS

Для стимуляції з використанням LPS, 10мкл десятикратного розчину додали до преінкубуваної суміші клітин/сполуки до кінцевої концентрації 10нг/мл. Потім клітини інкубували протягом 16 годин при 37°C та провели аналіз супернатантів згідно з вищенаведеним методом.

Провели порівняння різних концентрацій сполук з розчинником та встановили параметр IC_{50} кожної сполуки для кожного цитокіну. Репрезентативні показники IC_{50} для 2,4-піримідиндіамшових сполук, наведених у цьому винаході, представлені у Таблиці 11.

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R070790	9999								
R908696	9999								
R908697	9999								
R908698	3,748								
R908699	1,033								
R908700	13,724								
R908701	0,302								
R908702	0,37								
R908703	1,399								
R908704	3,037								
R908705	5,876								
R908706	0,405								
R908707	9,372								
R908709	3,394								
R908710	4,277								
R908711	4,564								
R908712	0,348								
R908734	3,555								
R908953							1,982		
R909236	9999								
R909237	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R909238	5,021								
R909239	3,063								
R909240	2,845								
R909241	3,52								
R909242	3,8								
R909243	2,245								
R921219	0,441		0,546				0,131		
R909245	0,78								
R909246	2,166								
R909247	3								
R909248	33,258								
R909249	9999								
R909250	9999								
R909251	0,664								
R909252	0,655								
R909253	3,082								
R909255	1,973								
R909259	9999								
R909260	3,329								
R909261	2,935								
R909263	6,195								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R909264	3,241								
R909265	11,988								
R909266	12,983								
R909267	9999								
R909268	0,997								
R909290	1,562								
R909292	3,315								
R909317	0,224	0,595	1,324	1,743	0,876	1,573			
R909322	3,028							1,259	0,839
R920395	0,726								
R920410	1,981	2,989	3,36	3,2	0,546	4,307	0,706		
R920664	9999								
R920665	10,883								
R920666	9999								
R920668	9999								
R920669	19,813								
R920670	14,322								
R920671	9999								
R920672	9999								
R920818	9999								
R920819	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R920820	9999								
R920846	10,404								
R920860	9999								
R920861	3,28								
R920893	1,4								
R920894	2,024								
R920910	2,38								
R920917	2,649								
R925734	9999								
R925745	9999								
R925746	9999								
R925747	9999								
R925755	1,906								
R925757	9999								
R925758	18,209								
R925760	20,246								
R925765	9999								
R925766	9999								
R925767	9999								
R925768	9999								
R925769	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° T-Клітина					1° B-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R925770	9999								
R925771	7,187								
R925772	9999								
R925773	14,414								
R925774	7,498								
R925775	9999								
R925776	17,059								
R925778	3,398								
R925779	9999								
R925783	9999								
R925784	9999								
R925785	3,117								
R925786	9999								
R925787	9999								
R925788	16,898								
R925790	16,992								
R925791	9999								
R925792	8,65								
R925794	9999								
R925795	9999								
R925796	1,827								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° T-Клітина					1° B-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R925797	1,511								
R925798	9999								
R925799	9999								
R925800	9999								
R925801	9999								
R925802	9999								
R925803	9999								
R925804	9999								
R925805	9999								
R925806	9999								
R925807	9999								
R925808	9999								
R925810	21,332								
R925811	9999								
R925812	9999								
R925814	14,163								
R925815	9999								
R925816	4,664								
R925819	9999								
R925820	9999								
R925821	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R925822	9999								
R925823	9,326								
R925838	9999								
R925842	9999								
R925845	6,968								
R925846	9999								
R925849	8,022								
R925852	9999								
R925853	9999								
R925855	9999								
R925856	9999								
R925857	9999								
R925858	9999								
R925860	41,865								
R925861	20,195								
R925862	9999								
R925863	2,962								
R925864	19,127								
R925865	9999								
R926016	9999								
R926017	20,775								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926018	9999								
R926037	9999								
R926038	9999								
R926039	9999								
R926058	9999								
R926064	9999								
R926065	6,731								
R926068	11,416								
R926069	4,307								
R926072	9999								
R926086	6,635								
R926108	10,373								
R926109	16,117								
R926110	3,474								
R921218	3,935		3,24				1,081		
R926113	4,379								
R926114	9,913								
R926145	17,689								
R926146	9999								
R926147	9999								
R926206	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926209	9999								
R926210	4,379								
R926211	14,957								
R926212	0,56								
R926213	8,864						44		
R926218	9999								
R926220	9999								
R926221	9999								
R926222	9999								
R926223	9999								
R926224	9999								
R926225	9999								
R926228	9999								
R926229	9999								
R926230	9999								
R926234	9999								
R926237	9999								
R926238	9999								
R926240	9999								
R926241	13,768								
R926242	3,824								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926243	2,986								
R926245	11,086								
R926248	1,537								
R926249	0,954								
R926252	9999								
R926253	9999								
R926254	9999								
R926255	9999								
R926256	9999								
R926257	9999								
R926258	9999								
R926259	12,96								
R926319	15,584								
R926320	9999								
R926321	1,293								
R926325	9999								
R926331	9999								
R926339	2,149								
R926340	9999								
R926341	3,676								
R926376	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926386	9999								
R926387	3,852								
R926394	9999								
R926395	17,741								
R926396	6,594								
R926397	12,469								
R926398	9999								
R926399	9999								
R926400	9999								
R926401	9999								
R926402	9999								
R926403	9999								
R926404	9999								
R926405	7,617								
R926408	9999								
R926409	3,539								
R926411	16,926								
R926412	2,383								
R926461	3,388								
R926467	9999								
R926469	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926474	10,775								
R926475	9999								
R926476	3,904								
R926477	9999								
R926479	9999								
R926480	9999								
R926481	9999								
R926482	8,261								
R926483	9999								
R926484	9999								
R926485	9999								
R926486	1,745								
R926487	48,937								
R926488	2,429								
R926489	9999								
R926491	2,727								
R926492	3,335								
R926493	3,524								
R926494	12,507								
R926495	11,904		0,643						
R926496	4,387								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
Сполука	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926497	3,267								
R926498	5,732								
R926499	0,56								
R926500	2,367								
R926501	1,681								
R926502	1,626								
R926503	2,599								
R926504	1,784								
R926505	1,145								
R926506	2,676								
R926508	1,006		0,917				0,948		
R926509	1,078								
R926510	0,122								
R926511	1,729								
R926514	15,6								
R926516	17,782								
R926526	9999								
R926527	21,197								
R926528	9999								
R926535	9999								
R926536	9999								

Таблиця 11

	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
Сполука	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926555	9999								
R926559	11,248								
R926560	9999								
R926561	9999								
R926562	1,246								
R926563	9999								
R926564	9999								
R926565	9999								
R926566	9999								
R926567	9999								
R926569	9999								
R926571	9999								
R926572	9999								
R926574	9999								
R926576	9999								
R926585	9999								
R926586	9999								
R926587	9999								
R926588	9999								
R926589	9999								
R926591	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926593	1,282								
R926594	1,252								
R926595	9999								
R926604	9999								
R926605	9999								
R926614	6,537								
R926615	1,871								
R926616	1,912								
R926617	9999								
R926620	9999								
R926623	10,015								
R926662	9999								
R926675	2,369								
R926676	9999								
R926680	5,703								
R926681	2,002								
R926682	5,946								
R926683	7,635								
R926688	3,779								
R926690	13,398								
R926696	7,645								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926698	9999								
R926699	1,861								
R926700	0,51								
R926701	9999								
R926702	18,583								
R926703	7,873								
R926704	9,271								
R926705	2,651								
R926706	9999								
R926707	2,683								
R926708	3,299								
R926709	2,47								
R926710	4,273								
R926711	3,788								
R926712	6,351								
R926713	8,219								
R926714	5,632								
R926715	2,357								
R926716	3,618								
R926717	3,75								
R926718	12,441								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926719	9999								
R926720	9999								
R926721	3,461								
R926722	9999								
R926723	9999								
R926724	9999								
R926725	3,368								
R926726	9999								
R926727	9999								
R926728	9999								
R926730	1,84								
R926731	9999								
R926732	5,256								
R926733	3,594								
R926734	11,276								
R926735	5,982								
R926736	14,12								
R926737	2,384								
R926738	2,216								
R926739	2,093								
R926740	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926741	4,593								
R926742			0,717						
R926743	9999								
R926744	9999								
R926745	1,484		1,498						
R926746	3,696								
R926747	3,278								
R926748	2,769								
R926749	4,684								
R926750	0,535								
R926751	5,592								
R926752	1,734								
R926753	0,393								
R926754	13,245								
R926755	7,364								
R926756	3,774								
R926757	2,737								
R926759	1,71								
R926760	10,25								
R926761	0,694								
R926762	0,703								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° T-Клітина					1° B-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926763	3,717								
R926764	2,165								
R926765	8,003								
R926766	4,24								
R926767	2,667								
R926768	0,973								
R926769	2,79								
R926770	0,891								
R926771	3,473								
R926772	2,043								
R926773	1,844								
R926774	12,741								
R926775	9999								
R926776	12,475								
R926777	9999								
R926778	9999								
R926779	9999								
R926780	2,158								
R926781	9,811								
R926782	1,221								
R926783	2,95								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° T-Клітина					1° B-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926784	2,379								
R926785	2,583								
R926786	7,361								
R926787	9999								
R926788	9999								
R926789	9999								
R926790	9999								
R926791	1,751								
R926792	9,975								
R926795	9999								
R926796	4,205								
R926797	9999								
R926798	9999								
R926799	9999								
R926800	9999								
R926801	9999								
R926802	5,909								
R926803	9999								
R926804	9999								
R926805	9999								
R926806	6,076								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° T-Клітина					1° B-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926807	10,136								
R926808	1,76								
R926809	9999								
R926810	5,069								
R926811	1,284								
R926812	6,76								
R926813	5,101								
R926814	9999								
R926815	9999								
R926816	0,739								
R926826	3,732								
R926827	2,135								
R926828	1,006								
R926829	3,095								
R926830	4,161								
R926831	1,271								
R926832	2,988								
R926833	11,797								
R926834	2,568								
R926835	3,585								
R926836	14,528								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° T-Клітина					1° B-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926837	9999								
R926838	10,684								
R926839	2,485								
R926840	12,234								
R926841	3,279								
R926842	9999								
R926843	9999								
R926844	9999								
R926845	9999								
R926846	9999								
R926847	11,782								
R926848	1,72								
R926851	3,089								
R926852	9999								
R926853	9999								
R926854	48,759								
R926855	9999								
R926856	9999								
R926857	9999								
R926858	9999								
R926859	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926860	9999								
R926861	9999								
R926862	7,746								
R926863	9999								
R926866	9999								
R926869	9999								
R926873	9999								
R926875	9999								
R926876	9999								
R926877	9999								
R926878	9999								
R926879	2,554								
R926880	6,239								
R926881	11,025								
R926882	9,049								
R926883	9999								
R926884	9999								
R926885	9999								
R926886	1,136								
R926887	5,92								
R926888	5,582								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926889	9999								
R926890	11,291								
R926891	1,548						0,803	1,135	0,942
R926892	1,635								
R926893	9999								
R926894	9999								
R926895	9999								
R926896	9999								
R926897	9999								
R926898	9999								
R926899	9999								
R926900	9999								
R926902	9999								
R926903	9999								
R926904	1,363								
R926905	6,488								
R926906	9999								
R926907	17,14								
R926908	30,57								
R926909	4,65								
R926910	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926911	9999								
R926912	9999								
R926913	5,652								
R926914	9999								
R926915	9999								
R926917	4,741								
R926918	4,689								
R926919	9999								
R926920	9999								
R926921	9999								
R926922	6,123								
R926923	7,203								
R926924	3,228								
R926925	5,868								
R926926	13,105								
R926927	5,527								
R926928	9999								
R926929	3,998								
R926930	10,481								
R926931	2,933								
R926932	2,907								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R926933	2,79								
R926934	6,011								
R926935	11,794								
R926936	7,883								
R926937	9999								
R926938	9999								
R926939	9999								
R926940	9999								
R926941	9999								
R926942	9999								
R926943	18,527								
R926944	3,43								
R926945	4,243								
R926946	9,4								
R926947	13,298								
R926956	0,749								
R926968	2,024								
R926976	1,16							4,369	7,618
R926982							0,394		
R927016	7,156								
R927017	8,157								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R927018	17,68								
R927019	9999								
R927050	0,112	0,6	0,928	1,118	0,275	0,916	0,438	0,108	0,066
R927064	2,735		9999	9999		9999	1,754		
R927069	0,93							8,505	5,65
R935000	9999								
R935001	9999								
R935002	9999								
R935003	9999								
R935004	9999								
R935005	9999								
R935006	9999								
R935016	5,363								
R935019	9999								
R935020	9999								
R935021	9999								
R935023	9999								
R935025	7,949								
R935075	5,366								
R935076	9999								
R935077	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935114	9999								
R935117	9999								
R935134	9999		36,11						
R935135	9999								
R935136	9999								
R935137	24,124								
R935138	0,46								
R935139	10,963								
R935140	2,158								
R935141	9999								
R935142	9,665								
R935143	3,843								
R935144	9999		13,31						
R935145	5,339								
R935146	9999								
R935147	1,981								
R935148	9999								
R935149	9999								
R935150	20,372								
R935151	1,961								
R935152	19,866								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935153	7,071								
R935154	1,646								
R935155	9999								
R935156	1,845								
R935157	9999								
R935158	2,47								
R935159	9999								
R935160	2,37								
R935161	3,134								
R935162	3,377								
R935163	9999								
R935164	3,319								
R935165	9999								
R935166	9999								
R935167	9999								
R935168	3,71								
R935169	7,539								
R935170	6,027								
R935171	3,927								
R935172	9999								
R935173	3,908								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935174	3,99								
R935175	1,743								
R935176	1,981								
R935177	4,154								
R935178	3,04								
R935179	2,999								
R935180	3,571								
R935181	8,983								
R935182	23,856								
R935183	2,271								
R935184	4,082								
R935185	4,107								
R935186	1,095								
R935187	9999								
R935188	1,803								
R935189	0,736								
R935190	3,472								
R935191	2,938								
R935192	5,39								
R935193	1,596								
R935194	0,732								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935196	1,103								
R935197	2,428								
R935198	1,453								
R935199	2,509								
R935202	1,941								
R935203	9999								
R935204	3,869								
R935205	10,715								
R935206	9999								
R935207	9999								
R935208	2,877								
R935209	9999								
R935211	7,06								
R935212	4,682								
R935213	3,089								
R935214	1,378								
R935215	7,955								
R935216	3,475								
R935217	9999								
R935218	22,692								
R935219	5,567								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935220	8,067								
R935221	9999								
R935222	3,535								
R935223	4,574								
R935224	9999								
R935225	7,422								
R935237	9999								
R935238	6,727								
R935239	1,726								
R935240	2,709								
R935242	9999								
R935248	1,898								
R935249	4,833								
R935250	6,236								
R935255	0,668								
R935256	0,92								
R935258	6,26								
R935259	3,458								
R935261	2,181								
R935262	3,113								
R935263	2,017								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935264	1,408								
R935266	9999								
R935267	3,93								
R935268	2,906								
R935269	7,578								
R935271	0,858								
R935279	1,984								
R935286	2,497								
R935287	1,697								
R935288	9999								
R935289	5,338								
R935290	3,43								
R935291	3,139								
R935292	3,61								
R935293	1,337								
R935294	8,16								
R935295	14,241								
R935296	9999								
R935297	5,701								
R935298	2,317								
R935299	0,824								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935300	3,384								
R935301	2,317								
R935302	0,8								
R935303	0,653								
R935304	0,497								
R935305	1,834								
R935306	4,726								
R935307	1,407								
R935308	1,265								
R935309	0,779								
R935310	0,88								
R935320	9999								
R935321	9999								
R935322	9999								
R935323	9999								
R935324	9999								
R935336	2,878								
R935337	2,537								
R935338	5,891								
R935339	9999								
R935340	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R935366	4,182								
R935368	9999								
R935372	30,713								
R935391	6,041						0,669	1,157	0,959
R935393	9999								
R940079	9999								
R940089	9999								
R940090	9999								
R940095	9999								
R940100	9999								
R940110	9999								
R940215	9999								
R940216	1,283								
R940217	9999								
R940222	9,471								
R940233	2,171								
R940253	17,367								
R940254	3,763								
R940255	1,509								
R940256	4,745								
R940257	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R940258	9999								
R940260	9999								
R940261	10,948								
R940262	6,448								
R940263	10,05								
R940264	9999								
R940265	5,563								
R940266	9999								
R940267	9999								
R940269	1,895								
R940270	9999								
R940271	9999								
R940275	16,37								
R940276	2,532								
R940277	1,223								
R940280	9999								
R940281	9999								
R940282	6,709								
R940283	9999								
R940284	78,15								
R940285	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R940286	4,4								
R940287	6,197								
R940288	3,485								
R940289	3,646								
R940290	1,16								
R940291	9,446								
R940292	2,781								
R940293	9999								
R940294	9999								
R940296	1,23								
R940297	9999								
R940299	24,942								
R940300	9,284								
R940301	1,314								
R940304	9999								
R940306	11,036								
R940307	2,063								
R940309	9999								
R940311	4,123								
R940312	16,178								
R940314	7,032								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R940316	4,278								
R940317	3,282								
R940318	1,387								
R940320	7,818								
R940321	3,68								
R940322	4,57								
R940323	0,557						0,11		
R940336	9999								
R940337	1,821								
R940338	0,708								
R940342	5,124								
R921303	0,423	0,796	1,02	1,178	0,366	1,28	0,217		
R940344	7,735								
R940345	5,395								
R940346	2,086								
R940347	0,581	0,0992	1,894	1,613	0,212	1,673	0,47	0,038	0,019
R940350	0,308	1,513	2,993	2,45	0,501	2,471	0,297		
R940352	3,53						0,876		
R940353	20,699								
R940358	0,159								
R940361	0,39								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R940363	0,141						0,242	0,133	0,095
R940366	0,086							0,086	0,097
R945025	7,033								
R945032	15,179								
R945033	9999								
R945034	9999								
R945035	9999								
R945036	9999								
R945037	9999								
R945038	9999								
R945040	9999								
R945041	9999								
R945042	9999								
R945043	9999								
R945045	7,602								
R945046	4,078								
R945047	3,206								
R945048	2,231								
R945051	9999								
R945052	9999								
R945053	2,674								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R945056	9999								
R945057	9999								
R945060	6,076								
R945061	9999								
R945062	9999								
R945063	6,038								
R945064	4,684								
R945065	14,427								
R945066	43,243								
R945067	9999								
R945068	9999								
R945070	9999								
R945071	0,631								
R945096	2,802								
R945097	9999								
R945109	9,637								
R945110	9999								
R945117	9999								
R945118	9,492								
R945124	6,161								
R945125	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R945126	9999								
R945127	11,084								
R945128	4,311								
R945129	6,08								
R945130	9999								
R945131	19,162								
R945132	20,194								
R945133	9,14								
R945135	4,367								
R945137	5,429								
R945138	9999								
R945139	13,869								
R945140	2,094								
R945142	1,88								
R945144	1,656								
R945145	9999								
R945146	9999								
R945147	9999								
R945148	16,217								
R945149	1,226								
R945150	1,112								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R945151	9999								
R945152	9999								
R945153	9,738								
R945155	7,067								
R945156	2,29								
R945157	1,477								
R945162	9999								
R945163	9999								
R945164	9999								
R945165	9999								
R945166	9999								
R945167	5,072								
R945168	9999								
R945169	2,38								
R945170	4,123								
R945171	3,194								
R945172	3,132								
R945173	2,884								
R945175	3,787								
R945236	2,921								
R945237	0,838								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R945242	1,707								
R945263	4,467								
R921304	0,141	1,497	2,772	1,567	0,366	2,894	0,167		
R945298	9,467								
R945299	1,063								
R950083	9999								
R950090	9999								
R921302	3,513	1,628	5,185	3,207	0,245	3,896	1,17		
R950092	9999								
R950093	11,28								
R950100	5,67								
R950107	5,424								
R950108	9999								
R950109	12,782								
R950120	12,062								
R950121	6,265								
R950122	13,894								
R950123	9999								
R950125	9999								
R950129	6,88								
R950130	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950131	9999								
R950132	4,638								
R950133	4,701								
R950134	6,455								
R950135	9999								
R950137	5,904								
R950138	9999								
R950139	5,454								
R950140	22,366								
R950141	2,376								
R950142	29,078								
R950143	4,569								
R950144	9999								
R950145	6,13								
R950146	9999								
R950147	14,803								
R950148	9999								
R950149	9999								
R950150	9999								
R950151	14,221								
R950152	2,654								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950153	9999								
R950154	9999								
R950155	9999								
R950156	9999								
R950157	9999								
R950158	21,381								
R950159	8,446								
R950160	9999								
R950162	8,918								
R950163	24,106								
R950164	18,213								
R950165	7,594								
R950166	9999								
R950167	9999								
R950168	10,692								
R950169	9999								
R950170	9999								
R950171	4,358								
R950172	23,117								
R950173	9,184								
R950174	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950175	9999								
R950176	9999								
R950177	9999								
R950178	22,59								
R950179	29,867								
R950180	2,869								
R950181	2,689								
R950182	9999								
R950183	9999								
R950184	9999								
R950185	9999								
R950186	5,944								
R950187	22,312								
R950188	17,862								
R950189	21,963								
R950190	7,17								
R950191	2,586								
R950192	1,732								
R950193	2,826								
R950194	5,131								
R950195	1,804								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat CD69 IC50 (у мкмоль)	1° Т-Клітина TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	1° В-Клітина CD69 IC50 (у мкмоль)	Моноцити/Макрофаг TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950196	2,081								
R950197	2,582								
R950198	1,99								
R950199	3,214								
R950200	2,264								
R950201	4,502								
R950202	9999								
R950203	9999								
R950204	9999								
R950205	24,548								
R950206	9999								
R950207	1,085								
R950208	1,766								
R950209	3,796								
R950210	9999								
R950211	9999								
R950212	9,497								
R950213	9999								
R950214	9999								
R950215	5,006								
R950216	3,856								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat CD69 IC50 (у мкмоль)	1° Т-Клітина TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	1° В-Клітина CD69 IC50 (у мкмоль)	Моноцити/Макрофаг TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950217	2,795								
R950218	3,425								
R950219	2,11								
R950220	2,678								
R950221	20,345								
R950222	2,008								
R950223	2,775								
R950224	2,423								
R950225	2,325								
R950226	2,917								
R950227	7,112								
R950229	3,773								
R950230	8,235								
R950231	8,688								
R950232	9,161								
R950233	5,305								
R950234	9999								
R950235	6,262								
R950236	9,693								
R950237	12,901								
R950238	9999								

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950239	9999								
R950240	8,925								
R950241	5,185								
R950244	9999								
R950245	9999								
R950246	9999								
R950247	9999								
R950251	9999								
R950253	10,547								
R950254	2,35								
R950255	9999								
R950261	17,375								
R950262	3,148								
R950263	1,911								
R950264	1,988								
R950265	0,982								
R950266	3,66								
R950267	1,985								
R950290	9999								
R950291	9999								
R950292	9999								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950293	9999								
R950294	9,793								
R950295	4,713								
R950296	1,947								
R950344	9999								
R950345	6,09								
R950346	1,948								
R950347	2,704								
R950348	0,224								
R950349	0,363								
R950356	5,731								
R950368	0,125								
R950371	1,105								
R950372	2,192								
R950373	3,614								
R950374	1,65								
R950376	18,08								
R950377	5,962								
R950378	9999								
R950379	0,878								
R950380	8,688								

Таблиця 11

Сполука	Jurkat	1° Т-Клітина					1° В-Клітина	Моноцити/Макрофаг	
	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-2 IC50 (у мкмоль)	GMSCF IC50 (у мкмоль)	IL-4 IC50 (у мкмоль)	IFNg IC50 (у мкмоль)	CD69 IC50 (у мкмоль)	TNF IC50 (у мкмоль)	IL-6 IC50 (у мкмоль)
R950381	0,805								
R950382	1,547								
R950383	1,026								
R950385	2,58								
R950386	11,354								

Хоча вищевикладений винахід був докладно описаний з метою полегшення розуміння, очевидно, що в рамках прикладених пунктів формули винаходу можливі певні зміни і модифікації. Відповідно з цим, описані приклади реалізації винаходу варто вважати ілюстративними, а не обмежуючими, та даний винахід не обмежується наведеними в ньому деталями, але може бути модифікований в рамках і відповідно еквівалентам

UA 82196 C2

UA 82196 C2

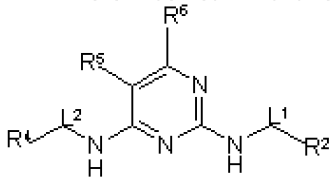
прикладеної формули винаходу.

Всі літературні і патентні джерела, посилання на які наводяться в дійсній заяві включені у дану заявку на основі посилання для усіх можливих цілей.

Формула винаходу

1. Використання сполуки 2,4-піримідиндіаміну, яка відповідає структурній формулі (I), для приготування лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, іншого ніж виразковий коліт, запалення кишечнику, та хвороба ідіопатичного запалення кишечнику та хвороба Крона, де сполука 2,4-піримідиндіаміну являє собою:

сполуку структурної формули (I):



, (I)

або її солі, гідрату, сольвату та/або N-оксиду, де:

L^1 та L^2 кожен - прямий зв'язок;

R^2 вибирається з групи, що містить феніл монозаміщений в 3- або 5-позиції групою R^8, феніл ди- або тризаміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, та 5-15-членний гетероарил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

R^4 вибирається з групи, що містить феніл, заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8, та 5-15-членний гетероарил, довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними групами R^8;

R^5 вибирається з групи, що містить -CN, -NC, $-NO_2$, фтор, (C1-C3) галоалкіл, (C1-C3) пергалоалкіл, галоалкокси, (C1-C3) пергалоалкокси, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CF_3$ та $-C(O)OCF_3$;

R^6 являє собою водень;

R^8 вибирається з групи, що складається з R^c, R^b, R^e, заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b, $-OR^a$, заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b, $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

кожен R^a незалежно вибирається з групи, що складається з водню, (C1-C6) алкілу, (C3-C8) циклоалкілу, (C4-C11) циклоалкілалкілу, (C5-C10) арилу, (C6-C16) арилалкілу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу та 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожен R^b являє собою придатну групу, незалежно вибрану з групи, що складається з =O, $-OR^d$, (C1-C3) галоїдоалкілокси, =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 $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

кожен R^c незалежно являє собою R^a, або, альтернативно, два R^c береться сумісно з атомом азоту, з яким він зв'язаний, з метою утворення 5-8-членного циклогетероалкілу або гетероарилу, які можуть включати один або декілька однакових або різних додаткових гетероатомів та можуть заміщатися однією або декількома однаковими або різними R^a або придатними групами R^b;

кожен R^d незалежно являє собою R^a;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з (C1-C6) алкілу, (C3-C8) циклоалкілу, (C4-C11) циклоалкілалкілу, (C5-C10) арилу, (C6-C16) арилалкілу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу та 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожне m незалежно являє ціле число від 1 до 3, та

кожне n незалежно являє ціле число від 0 до 3,

або сполука 2,4-піримідиндіаміну являє собою сполуку, вибрану з групи, що складається з 7.4.214 до 7.4.244, 7.4.250 до 7.4.252, 7.4.256 до 7.4.258, 7.4.262 до 7.4.269, 7.4.272 до 7.4.276, 7.4.278 до 7.4.280, 7.4.283 до 7.4.289, 7.4.296, 7.4.298 до 7.4.302, 7.4.305, 7.4.308 до 7.4.313, 7.4.315, 7.4.317 та 7.4.318;

з умовою, що є у формулі (I)

(1) якщо R^2 - заміщений феніл, то R^5 не являє собою ціано або -C(O)NHR, де R є водень або (C1-C6) алкіл;

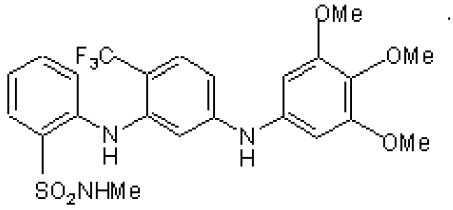
(2) якщо R^2 і R^4 кожен незалежно являє собою заміщений або незаміщений пірол або індол, то R^2 і R^4

UA 82196 C2

UA 82196 C2

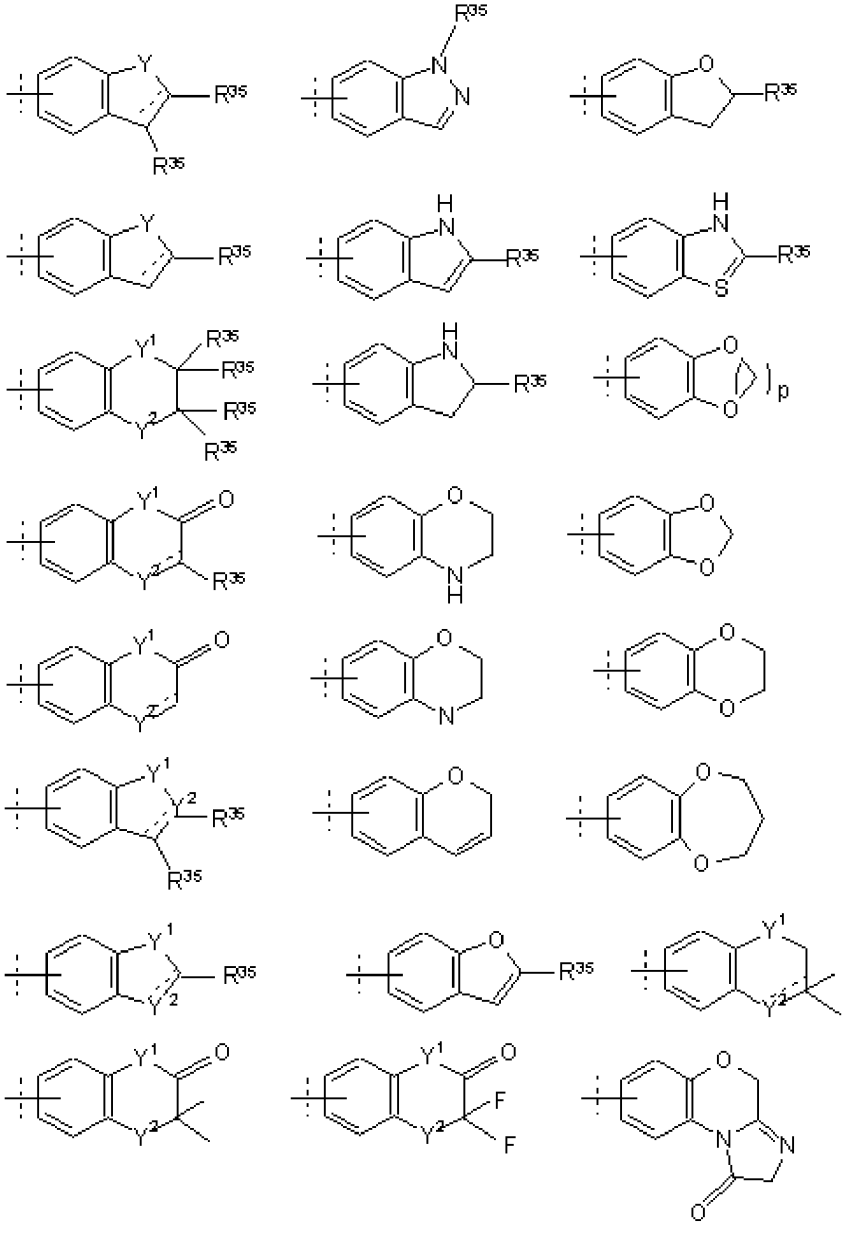
прив'язані до іншої частини молекули за допомогою атома вуглецю кільця; і

(3) сполука не є



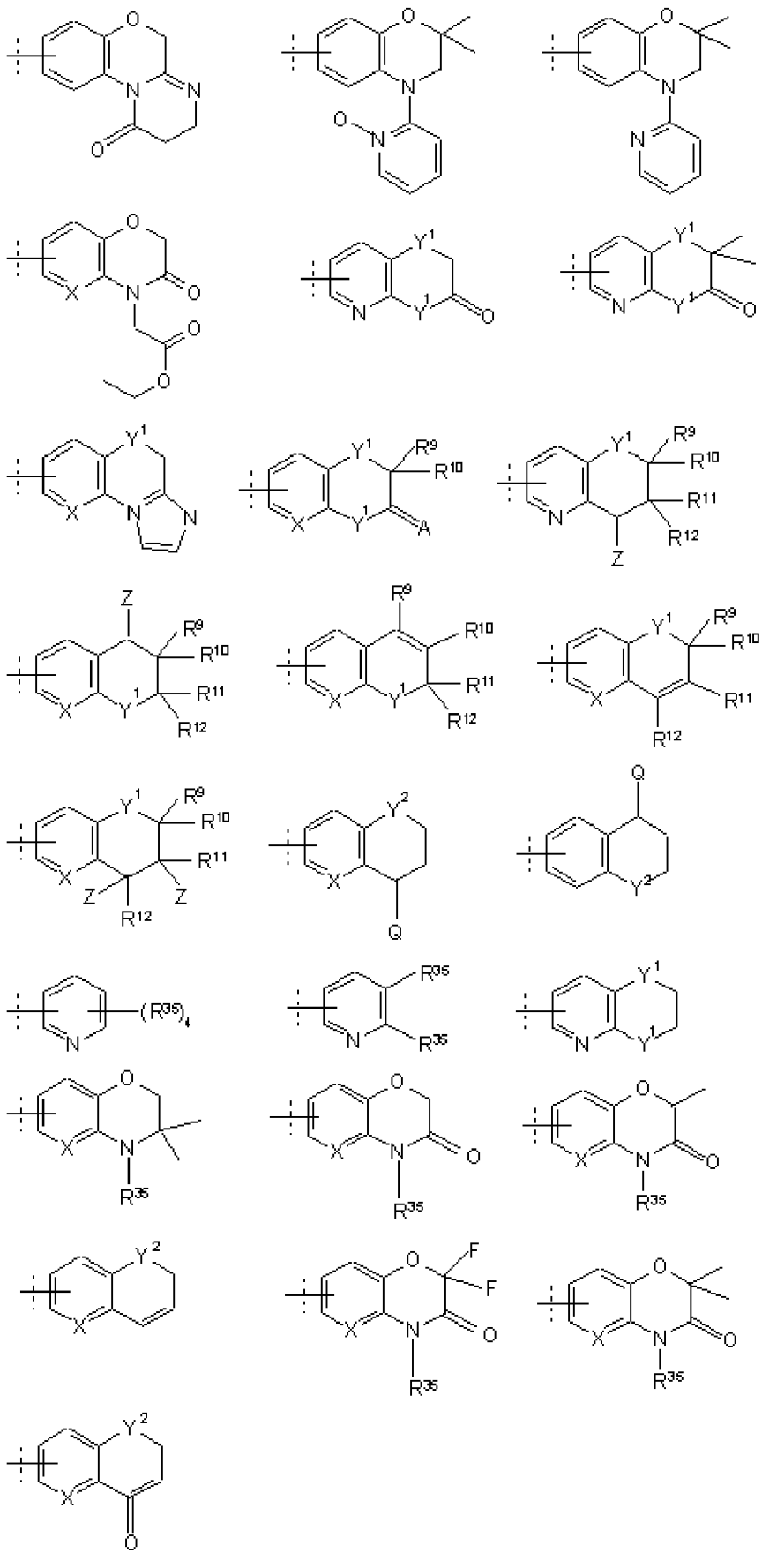
2. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що R^2 вибирається з групи, що складається з 5-10-членного гетероарилу, бензодіоксанілу, 1,4-бензодіоксан-(5 або 6)-ілу, бензодіоксолілу, 1,3-бензодіоксол-(4 або 5)-ілу, бензоксазинілу, 1,4-бензоксазин-(5,6,7 або 8)-ілу, бензоксазолілу, 1,3-бензоксазол-(4,5,6 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 та пірол-(1 або 2)-ілу, кожен із яких може бути довільно заміщений однією або декількома однаковими або різними R^8 групами, де R^8 визначений за п. 1.

3. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що в ньому один або обидва R^2 та R^4, незалежно один від одного, являють собою вибірково заміщений гетероарил, вибраний з групи, що складається з:

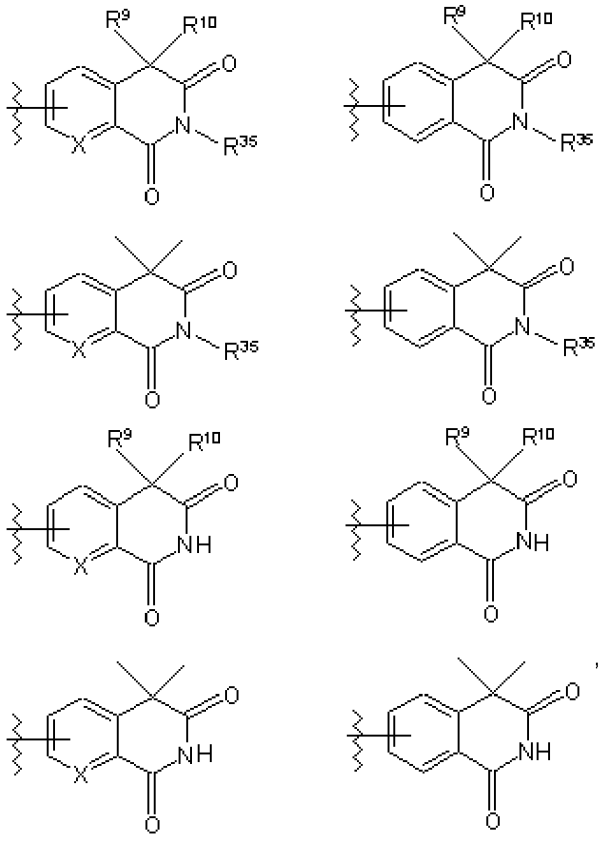


UA 82196 C2

UA 82196 C2



UA 82196 C2



де:

p є ціле число від одного до трьох;

кожне позначення — незалежно представляє одиночний або подвійний зв'язок;

R^{35} означає водень або R^8, де R^8 визначений за п. 1;

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

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

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

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

R^{36} означає водень або алкіл;

R^{37} вибирається з групи, що складається з водню та прогрупи, переважно водню або прогрупи, вибраної з групи, що складається з арилу, арилалкілу, гетероарилу, 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;

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

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

R^9, R^{10}, R^{11} та R^{12}, кожен, незалежно один від одного, вибирається з групи, що складається з алкілу, алкокси, галогену, галогеналкокси, аміноалкілу і гідроксіалкілу, або, в альтернативному випадку, R^9 і R^{10} та/або R^{11} і R^{12}, узяті разом являють кеталь;

кожен Z вибирається з групи, що складається з гідроксилу, алкокси, арилокси, складного ефіру та карбамату;

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;

R^{39} та R^{40}, кожен та незалежно один від одного, вибираються з групи, що складається з водню, алкілу, арилу, алкіларилу; арилалкілу і NHR^8; і

R^a, R^b і R^c визначаються за п. 1.

4. Використання за п. 3, яке **відрізняється** тим, що R^2 та R^4 однакові.

5. Використання за пп. 3 або 4, яке **відрізняється** тим, що кожен R^{35} незалежно вибирається з групи, що складається з водню, 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 і R^d визначені за п. 1.

6. Використання за п. 5, яке **відрізняється** тим, що кожне m дорівнює одиниці.

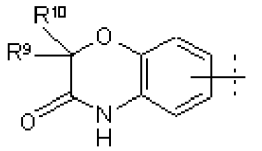
7. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що R^2 означає довільно заміщений гетероарил, зв'язаний з іншою частиною молекули за допомогою атома кільця вуглецю.

8. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що R^4 представляє довільно заміщений гетероарил, зв'язаний з іншою частиною молекули за допомогою атома кільця вуглецю.

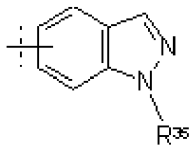
9. Використання за п. 3, яке **відрізняється** тим, що R^4 являє собою

UA 82196 C2

UA 82196 C2

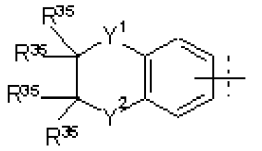


де R^9 та R^{10} визначаються за п. 3 і надалі включають, кожен незалежно, атом водню, та R^2 являє собою фенільну групу, заміщену як визначено в п. 1, або

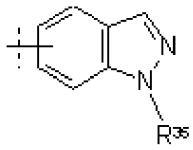


де R^{35} є таким, як визначено в п. 3.

10. Використання за п. 3, яке **відрізняється** тим, що R^4 являє собою



де Y^1 та Y^2 і кожен R^{35} визначені за п. 3 і R^2 являє собою

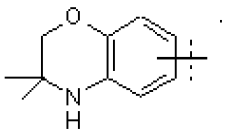


де R^{35} визначений за п. 3.

11. Використання за п. 10, яке **відрізняється** тим, що Y^1 є киснем, Y^2 є NH і один або декілька R^{35} частин є алкільною групою.

12. Використання за п. 11, яке **відрізняється** тим, що два R^{35} приєднані до одного і того ж атома вуглецю, кожен являє собою метил.

13. Використання за п. 12, яке **відрізняється** тим, що R^4 являє собою



14. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що R^5 вибраний з групи, що складається з фтору, (C1-C3) фторалкілу, (C1-C3) перфторалкілу, (C1-C3) фторалкоси та (C1-C3) перфторалкокси.

15. Використання за п. 14, яке **відрізняється** тим, що R^5 вибраний з фтору, $-CF_3$ та $-OCF_3$.

16. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що один або обидва R^2 та R^4 є, незалежно один від одного, фенілом, заміщеним однією, двома або трьома R^8 групами, де R^8 визначений за п. 1.

17. Використання за п. 16, яке **відрізняється** тим, що R^2 та R^4 кожен однаково або по-різному заміщений фенілом.

18. Використання за п. 16 або 17, яке **відрізняється** тим, що заміщений феніл є монозаміщеним.

19. Використання за п. 18, яке **відрізняється** тим, що R^4 - феніл, заміщений у орто-, мета- або пара-позиції.

20. Використання за п. 18, яке **відрізняється** тим, що R^8 вибирається з групи, що складається з (C1-C10) алкілу, (C1-C10) розгалуженого алкілу, $-OR^d$, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$. $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, де m, R^a, R^c та R^d визначені за п. 1.

21. Використання за п. 16 або 17, яке **відрізняється** тим, що заміщений феніл є двозаміщеним.

22. Використання за п. 21, яке **відрізняється** тим, що замісники R^8 займають позиції 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- або 3,5-.

23. Використання за п. 21, яке **відрізняється** тим, що кожен R^8 незалежно вибирається з групи, що складається з (C1-C10) алкілу, (C1-C10) розгалуженого алкілу, $-OR^a$, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b групами, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, де m, R^a, R^b і R^c визначені за п. 1.

24. Використання за п. 16 або 17, яке **відрізняється** тим, що заміщений феніл є тризаміщеним.

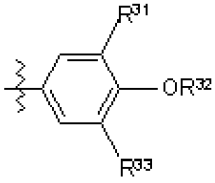
25. Використання за п. 24, яке **відрізняється** тим, що замінники R^8 займають позиції 2,3,4; 2,3,5; 2,3,6; 2,4,5; 2,4,6; 2,5,6 або 3,4,5.

UA 82196 C2

UA 82196 C2

26. Використання за п. 25, яке **відрізняється** тим, що кожен R^8 незалежно вибирається з групи, що складається з (C1-C10) алкілу, (C1-C10) розгалуженого алкілу, $-OR^a$, довільно заміщеного однією або декількома однаковими або різними R^a або R^b групами, $-O-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-O-C(O)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-O-C(O)OR^a$, $-O-C(NH)NR^cR^c$, $-O-(CH_2)_m-C(O)OR^a$. $-O-(CH_2)_m-C(NH)NR^cR^c$, $-NH-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-NH-C(O)NR^cR^c$ та $-NH-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, де m, R^a, R^b та R^c визначені за п. 1.

27. Використання за п. 24, яке **відрізняється** тим, що тризаміщений феніл відповідає наступній формулі:

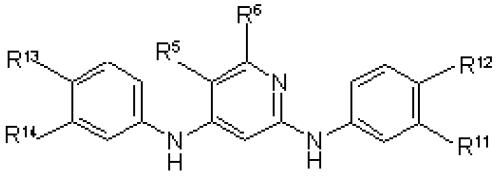


де:

R^{31} означає метил або (C1-C6) алкіл; R^{32} означає водень, метил або (C1-C6) алкіл; і R^{33} означає галогенгрупу.

28. Використання за п. 17, яке **відрізняється** тим, що R^2 і R^4 однакові.

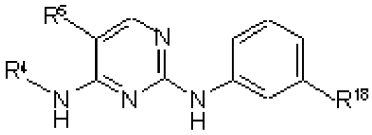
29. Використання за п. 1, де сполука 2,4-піримідиндіаміну відповідає наступній структурній формулі (Ib):



, (Ib)

або її сіль, гідрат, сольват та/або N-окис, яке **відрізняється** тим, що R^{11} та R^{14}, кожен незалежно один від одного, вибираються з групи, що складається з гідрокси, (C1-C6) алкокси та $-NR^cR^c$; R^{12} та R^{13} кожен є гідрогеном; і R^5 та R^6 визначені за п. 1.

30. Використання за п. 1, у якому сполука 2,4-піримідиндіаміну відповідає наступній структурній формулі (Ic):



, (Ic)

або її сіл, гідрат, сольват та/або N-окис, яке **відрізняється** тим, що R^4 представляє феніл, довільно заміщений від 1 до 3 однаковими або різними R^8 групами або 5-14-членним гетероарилом, довільно заміщеним від 1 до 4 однаковим або різними R^8 групами;

R^5 та R^8 є такими, як визначені за п. 1; і

R^{18} є $-O(CH_2)_m-R^b$, де m та R^b є такими, як визначені за п. 1.

31. Використання за п. 30, яке **відрізняється** тим, що R^4 являє собою довільно заміщений гетероарил.

32. Використання за п. 30, яке **відрізняється** тим, що R^{18} являє собою $O-CH_2-C(O)-NHCH_3$.

33. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука 2,4 піримідиндіаміну вибирається з групи, що складається з наступних сполук:

N2,N4-біс(3-амінофеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R921302),

N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламіно)карбонілметиленокси]феніл]-2,4-піримідиндіамін (R926891),

N4-[(2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-моно)-6-їл]-5-фтор-H2-[3-(метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940323),

N4-[(2,2-диметил-4H-5-піридо[1,4]оксазин-3-моно)-6-їл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R940347)та

N4-[(2,2-дифтор-4H-бензо[1,4]оксазин-3-моно)-6-їл]-5-фтор-N2-[3-(метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (R921303).

34. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука 2,4-піримідиндіаміну вибирається з групи, що складається зі сполук 7.4.30 до 7.4.090, 7.4.101 до 7.4.138, 7.4.147 до 7.4.150, 7.4.152 до 7.4.180, 7.4.183, 7.4.186, 7.4.187, 7.4.194 до 7.4.211, 7.4.213, 7.4.245, 7.4.247 до 7.4.249, 7.4.253 до 7.4.255, 7.4.259 до 7.4.261, 7.4.270, 7.4.271, 7.4.277, 7.4.281, 7.4.282, 7.4.290 до 7.4.295, 7.4.297, 7.4.303, 7.4.306, 7.4.307, 7.4.314, 7.4.316, 7.4.319 до 7.4.329, 7.4.342 до 7.4.362, 7.4.372 до 7.4.382 та 7.4.384 до 7.4.445.

35. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука 2,4-піримідиндіаміну являє собою:

5(S)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909317);

(R)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R909317);

N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметилоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R926970);

UA 82196 C2

UA 82196 C2

N2-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинді амін (R926971);

N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (R927048);

N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамі н (R927051);

N2-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинд іамін (R940358);

N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинді амін (R940358);

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940363);

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(N4-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940366);

N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940368) або

N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R945401).

36. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука 2,4-піримідиндіаміну являє собою:

N4-(3,3-диметил-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(N1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R908592);

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл)-2,4-піримі диндіамін (R935432);

N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін (R935461);

N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940364);

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R940380);

N2-(3-хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримі диндіамін (R940394);

N2-(3,5-диметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]-оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідинд іамін (R940395) або

N4-(4-аміно-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (R950423).

37. Використання за будь-яким з пп. 1-36, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб застосовують у формі фармацевтичної композиції, що включає сполуку і фармацевтично придатний носій, розчинник і ексципієнт.

38. Використання за будь-яким із пп. 1-36, яке **відрізняється** тим, що аутоімунна хвороба вибрана з групи, що складається з аутоімунних хвороб, що часто визначаються як аутоімунні розлади та аутоімунні захворювання одного органа або одного типу клітин, що часто визначаються як системний аутоімунний розлад, спричинений хворобою.

39. Використання за п. 38, яке **відрізняється** тим, що аутоімунне захворювання вибирається з групи, що включає: аутоімунний тиреоїдит (хвороба Хасімото), аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунний атрофічний гастрит перніціозної анемії, аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний орхіт, синдром Гудпасчура, аутоімунна тромбоцитопенія, симпатична офтальмія, міастенія gravis, базедова хвороба, первинний біліарний цироз, хронічний агресивний гепатит та мембранозна гломерулопатія.

40. Використання за п. 38, яке **відрізняється** тим, що аутоімунне захворювання вибирається з групи, що складається з наступних: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, поліміозит, дерматоміозит, системний склероз, вузликовий поліартеріїт, розсіяний склероз і бульозний пемфігоїд.

41. Використання за п. 40, яке **відрізняється** тим, що аутоімунне захворювання являє собою системний червоний вовчак.

42. Використання за п. 40, яке **відрізняється** тим, що аутоімунне захворювання являє собою ревматоїдний артрит.

43. Використання за п. 40, яке **відрізняється** тим, що аутоімунне захворювання являє собою розсіяний склероз.

44. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що сполука 2,4-піримідиндіаміну являє собою

N4-[(2,2-дифтор-4H-бензо[1,4]оксазин-3-один)-6-іл]-5-фтор-N2-(3-(метиламінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4 -піримідиндіамін (R921303).

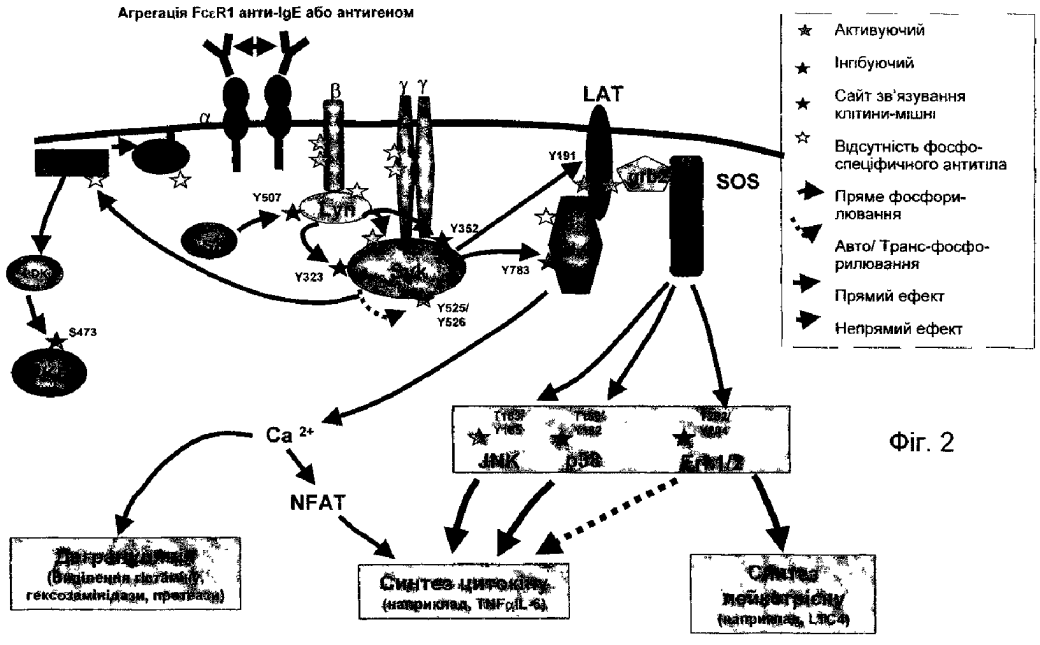
45. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що аутоімунною хворобою є гломерулонефрит

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Фіг. 1



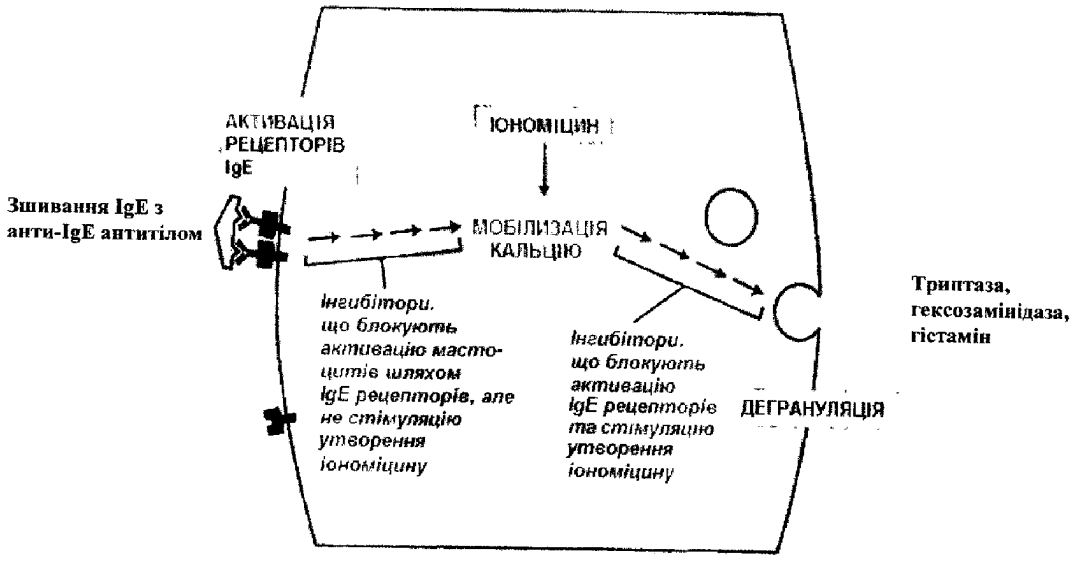


Фіг. 2

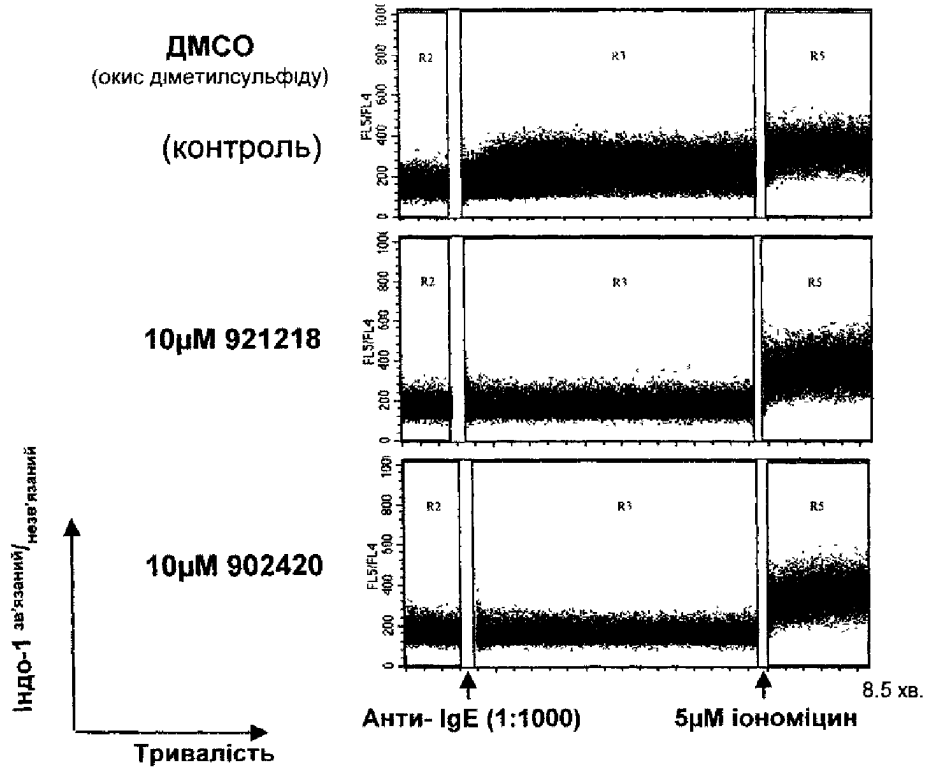
UA 82196 C2

UA 82196 C2

Фіг. 3



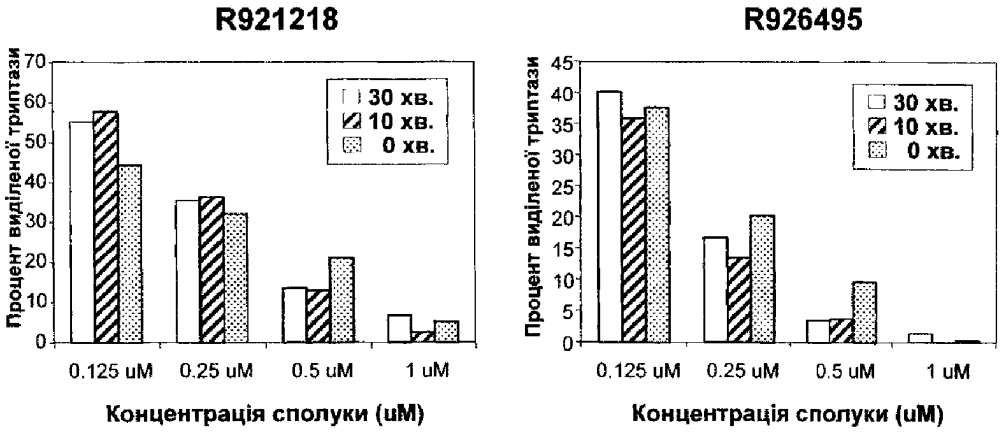
Фіг. 4



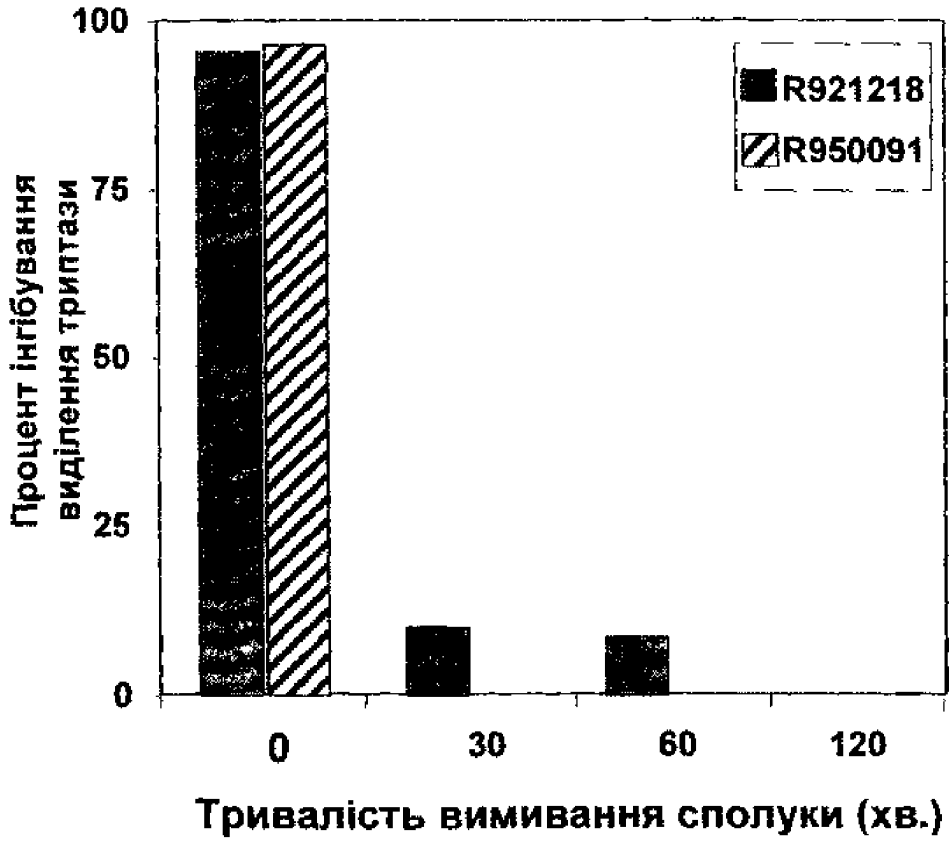
UA 82196 C2

UA 82196 C2

Фіг. 5



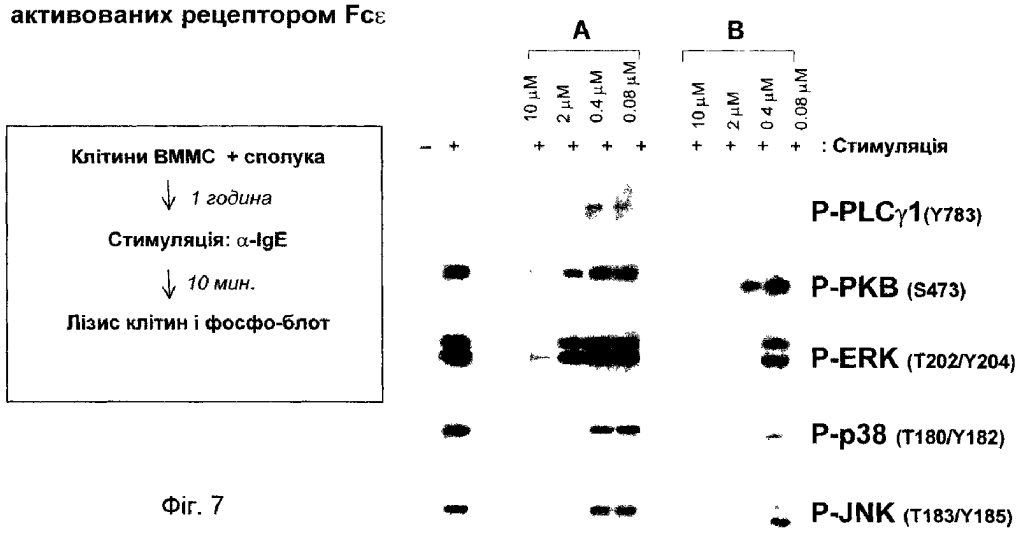
Фіг. 6



UA 82196 C2

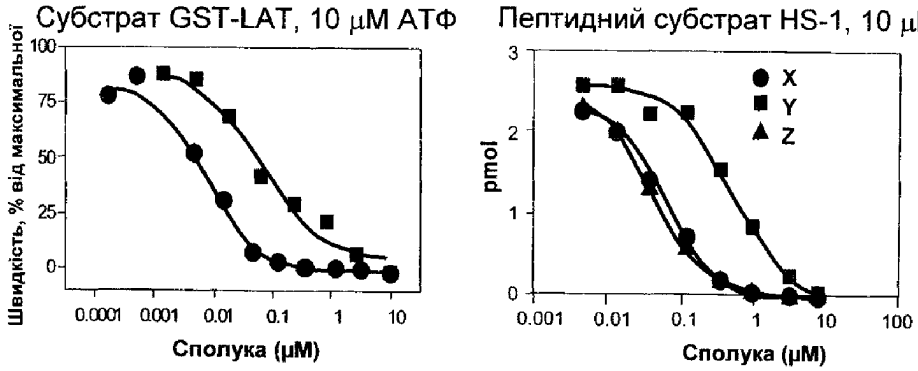
UA 82196 C2

Інгібування фосфорилювання протеїнів у прямому напрямку від Syk- кінази в клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC), активованих рецептором Fcε



Фіг. 7

Аналіз Syk-кінази людини методом флуоресцентної поляризації *in vitro*



IC_{50} (nM)

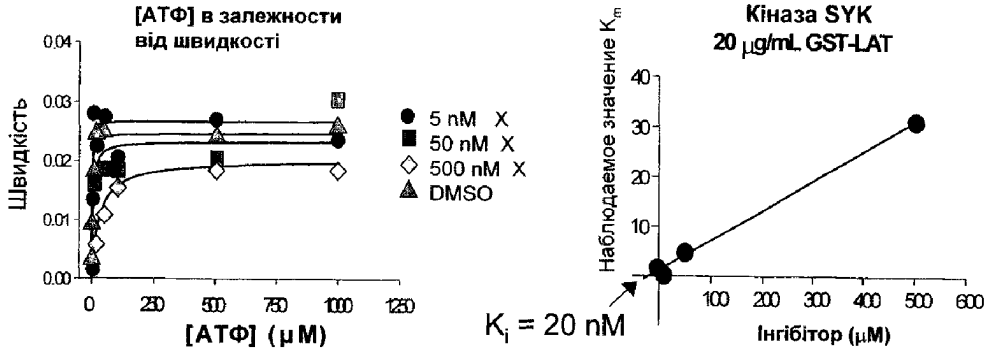
	GST-LAT	HS-1
Y	200	570
X	10	62
Z	ND	43

Фіг. 8

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Вказані сполуки інгібують Syk-кіназу конкурентно з АТФ

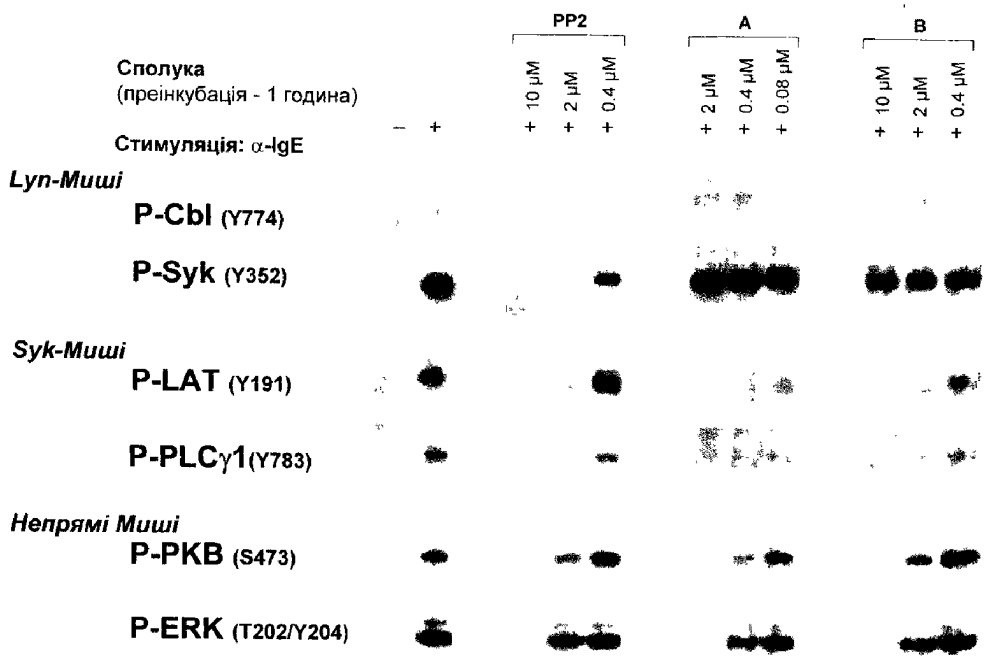


	DMSO	5 nM X	50 nM X	500 nM X
V_{max}	.025	0.027	.023	0.020
K_m	1.54	0.79	4.5	31

Фіг. 9

СНМС: Культивовані клітини мезангію людини

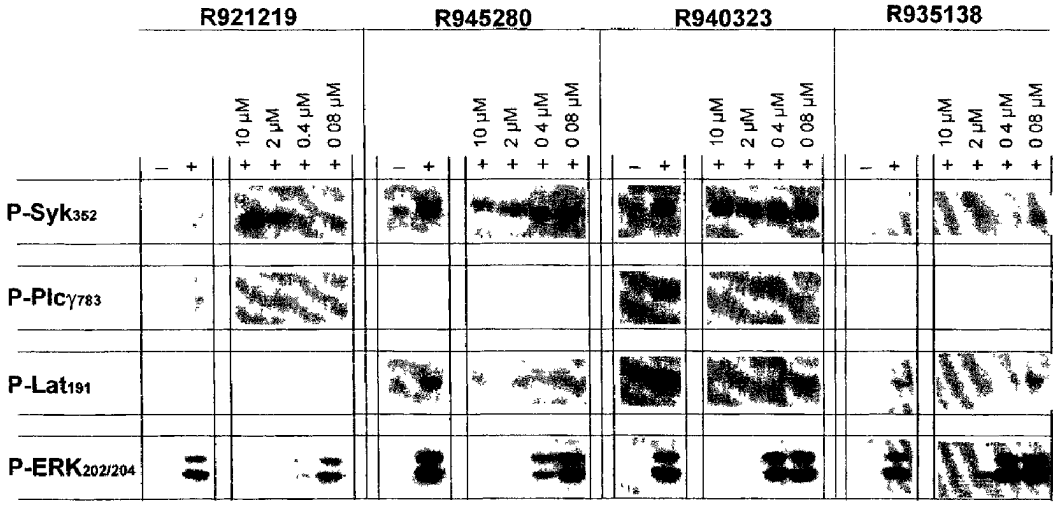
Фіг. 10



UA 82196 C2

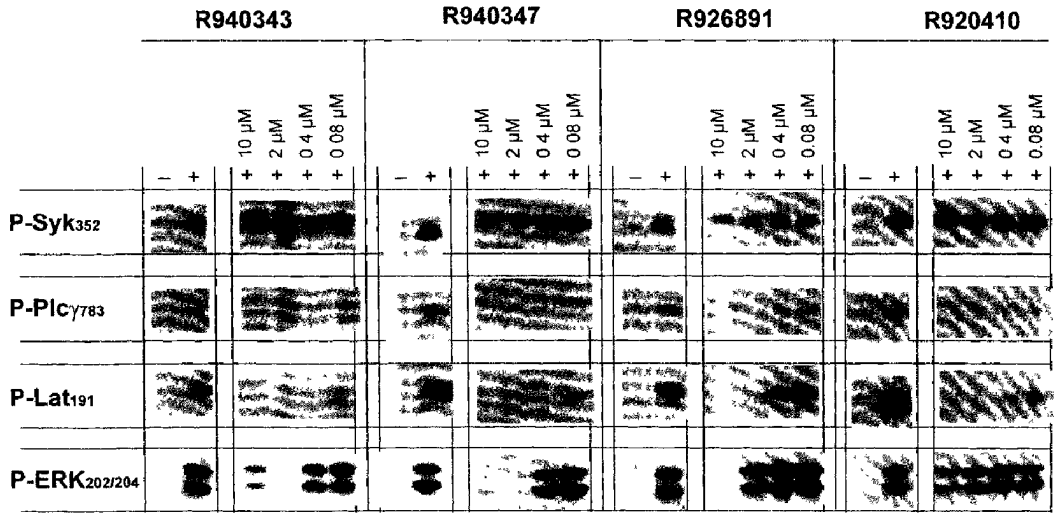
UA 82196 C2

Інгібування фосфорилювання протеїнів у прямому напрямку від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC)



Фіг. 11A

Інгібування фосфорилювання протеїнів у прямому напрямку від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC)

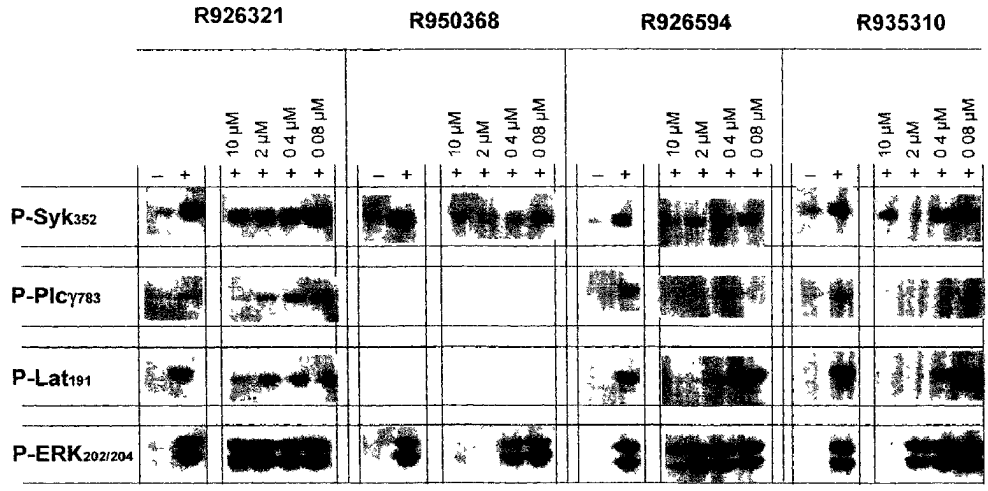


Фіг. 11B

UA 82196 C2

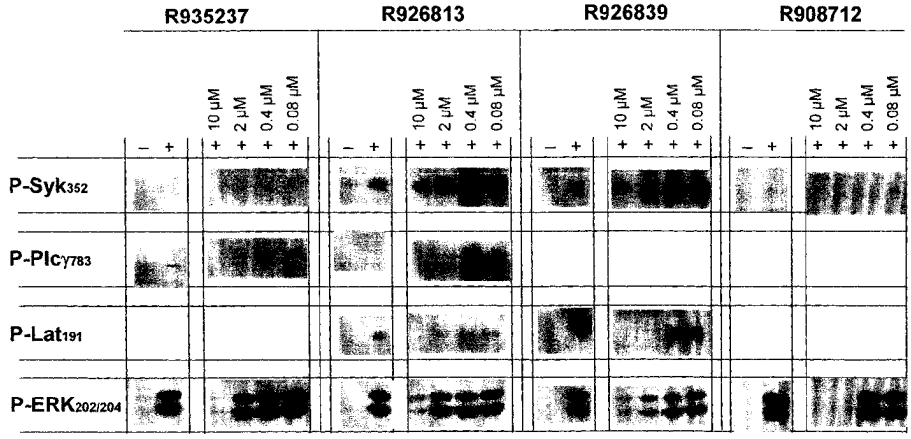
UA 82196 C2

Інгібування фосфорилювання протеїнів у прямому напрямку від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC)



Фіг. 11C

Інгібування фосфорилювання протеїнів у прямому напрямку від Syk-кінази у клітинах кістково-мозкових мастоцитів (BMMC)



Фіг. 11D

UA 82196 C2

UA 82196 C2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 06, 25.03.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.