



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(52) СПК

A61K 31/506 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01); C07D 401/12 (2006.01); C07D 403/12 (2006.01); C07D 405/12 (2006.01); C07D 407/12 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013123881, 24.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2003

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный 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

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2008147305 29.07.2003

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2014 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 04.07.2018

(15) Информация о коррекции:

Версия коррекции №1 (W1 C2)

(48) Коррекция опубликована:

03.09.2019 Бюл. № 25

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

СИНГХ, Раджиндер (US),

АРГАДЕ, Анкуш (US),

ПЭЙАН, Дональд, Дж. (US),

КЛАФ, Джеффри (US),

КАЙМ, Холгер (US),

СИЛВЭН, Катрин (US),

ЛИ, Хуэй (US),

БХАМИДИПАТИ, Сомасекхар (US)

(73) Патентообладатель(и):

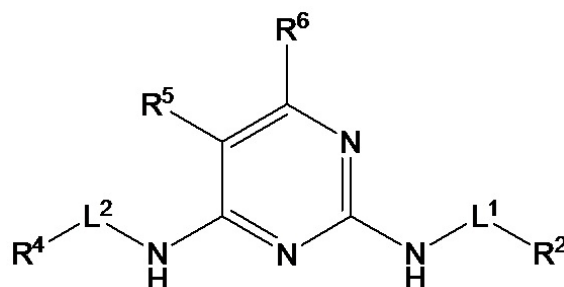
РАЙДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: WO 0160816 A1, 23.08.2001. WO
0164656 A1, 07.09.2001. WO 0039101 A1,
06.07.2000. WO 0147897 A1, 05.07.2001. US
5958935 A, 28.09.1999. WO 0058305 A1,
05.10.2000. RU 98105512 A, 10.01.2000.

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ СОЕДИНЕНИЙ 2,4-ПИРИМИДИНДИАМИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям
2,4-пиримидиндиамина формулы (I)

Технический результат: получены новые соединения, которые могут применяться в лечении

аутоиммунных заболеваний. 20 з.п. ф-лы, 11 табл.

R U 2 6 5 9 7 7 7 C 9

R U 2 6 5 9 7 7 7 C 9



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 407/12* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(52) CPC

A61K 31/506 (2006.01); *A61K 31/519* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/12* (2006.01); *C07D 405/12* (2006.01); *C07D 407/12* (2006.01)

(21)(22) Application: **2013123881, 24.05.2013**(24) Effective date for property rights:
29.07.2003

Priority:

(30) Convention 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**(62) Number and date of filing of the initial application,
from which the given application is allocated:
2008147305 29.07.2003(43) Application published: **27.11.2014 Bull. № 33**(45) Date of publication: **04.07.2018**

(15) Correction information:

Corrected version no1 (W1 C2)

(48) Corrigendum issued on:

03.09.2019 Bull. № 25

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

SINGKH, Radzhinder (US),**ARGADE, Ankush (US),****PEJAN, Donald, Dzh. (US),****KLAF, Dzheffri (US),****KAJM, Kholger (US),****SILVEN, Katrin (US),****LI, Khuej (US),****BKHAMIDIPATI, Somasekkhar (US)**

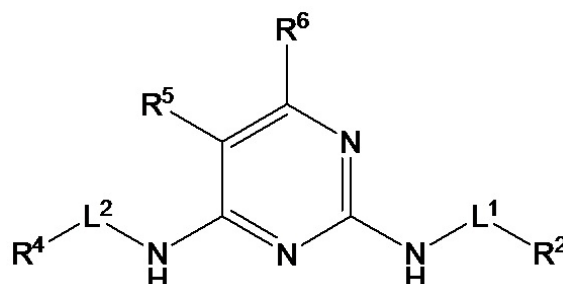
(73) Proprietor(s):

RAJDZHEL FARMASYUTIKALZ, INK. (US)(54) **METHODS FOR TREATMENT OR PREVENTION OF AUTOIMMUNE DISEASES WITH USE OF 2,4-PYRIMIDINEDIAMINE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel
compounds of 2,4-pyrimidinediamine of formula (I)



EFFECT: technical result - new compounds have been obtained which can be used in the treatment of

autoimmune diseases.
21 cl, 11 tbl

R U 2 6 5 9 7 7 7 C 9

R U 2 6 5 9 7 7 7 C 9

1. Перекрестные ссылки на «родственные» заявки

Согласно § 119(e) части 35 Свода Законов США (United States Code - U.S.C.), настоящая заявка является превалирующей по отношению к следующим заявкам: регистрационный номер 60/399 673, дата подачи 29 июля 2002 года; регистрационный номер 60/443 949, дата подачи 31 января 2003 года и регистрационный номер 60/452 339, дата подачи 6 марта 2003 года.

2. Область изобретения

Настоящее изобретение относится в целом к соединениям 2,4-пиримидинаминов, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, промежуточным соединениям и синтетическим способам производства указанных соединений и способам применения этих соединений и композиций в различных областях, например, при лечении или профилактике аутоиммунных заболеваний и/или симптомов, связанных с этими заболеваниями.

3. Предпосылки к созданию изобретения

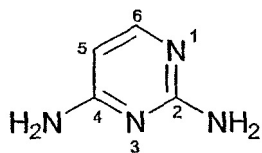
Перекрестное связывание Fc-рецепторов, таких, например, как рецептор с высоким сродством к IgE (FcεRI) и/или рецептор с высоким сродством к IgG (FcγRI), активирует сигнальный каскад в мастоцитах, базофилах и других иммунных клетках, в результате чего происходит выделение химических медиаторов, ответственных за различные неблагоприятные события. Например, такое перекрестное связывание приводит к выделению преформированных медиаторов реакций анафилактической гиперчувствительности I типа (немедленная реакция), таких как гистамин, из зон накопления в гранулах посредством дегрануляции. Оно также приводит к синтезу и выделению других медиаторов, включая лейкотриены, простагландины и факторы активации тромбоцитов (PAF), которые играют важную роль в воспалительных реакциях. Дополнительные медиаторы, которые синтезируются и выделяются в результате перекрестного связывания Fc-рецепторов, включают в себя цитокины и оксид азота.

Сигнальный каскад или каскады, активированные в результате перекрестного связывания Fc-рецепторов, как, например, FcεRI и/или FcγRI, включает в себя набор клеточных протеинов. Одними из наиболее важных распространителей межклеточных сигналов являются тирозинкиназы. Важной тирозинкиназой, участвующей в установлении сигнальных путей трансдукции, связанных с перекрестным связыванием рецепторов FcεRI и/или FcγRI, а также других каскадов передачи сигналов, является Syk-киназа (см. обзор в Valent et al., 2002, Intl. J. Hematol. 75(4):257-362).

Поскольку медиаторы, выделенные в результате перекрестного связывания рецепторов FcεRI и FcγRI, являются ответственными за проявление многочисленных неблагоприятных явлений или играют в этом важную роль, крайне желательно иметь в наличии соединения, способные ингибировать сигнальный каскад или каскады, ответственные за их выделение. Более того, ввиду критической роли Syk-киназы в сигнальном каскаде (каскадах) этих и других рецепторов, наличие соединений, способных ингибировать Syk-киназу, также очень желательно.

4. Краткое описание изобретения

Одним из аспектов настоящего изобретения является предложение новых соединений 2,4-пиримидинаминов, которые, как будет подробно описано ниже, проявляют биологическую активность в ряде направлений. Эти соединения в целом состоят из 2,4-пиримидинаминного «ядра», которое имеет следующую структуру и систему нумерации:



5

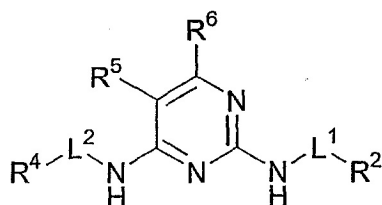
Указанные соединения согласно настоящему изобретению замещаются в месте присоединения азота (N2) к атому C2 с целью образования вторичного амина и могут быть далее замещены в одном или нескольких положениях: в месте присоединения азота (N4) к атому C4, C5 и/или C6. При замещении в узле N4 заместитель образует
 10 вторичный амин. Заместитель в узле N2, а также возможные заместители в других положениях, могут сильно отличаться по природе и физико-химическим свойствам. Например, заместитель (заместители) может представлять собой разветвленный, неразветвленный или циклический алкил, разветвленный, неразветвленный или циклический гетероалкил, или комбинацию этих групп. Эти группы замещения могут
 15 в дальнейшем быть замещены, как подробно описано ниже.

Заместители N2 и/или N4 могут присоединяться непосредственно к соответствующим атомам азота или могут быть отделены от соответствующих атомов азота посредством линкеров, которые могут быть одинаковыми или различными. Природа линкеров может широко варьироваться и может включать в себя практически любую комбинацию
 20 атомов или групп, подходящую для разделения одной части молекулы от другой. Например, линкером может являться мост из ациклического углеводорода (например, насыщенный или ненасыщенный алкен-, как, например, метан-, этан-, этен-, пропан-, 1-пропен-, бутан-, 1-бутен-, 2-бутен, 1,3-бутадиен- и им подобные), мост из моноциклического или полициклического углеводорода (например, 1,2-бензол-, 2,3-нафталин- и им подобные), простой ациклический гетероатомный мост или
 25 гетероалкилдильный мост (например, -O-, -S-, -S-O-, -NH-, -PH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH=CH-CH₂- и им подобные), моноциклический или полициклический гетероарильный мост (например, 3,4-фуран-, пиридин-, тиофен-, пиперидин-, пиперазин-, пиразидин-, пирролидин- и им подобные) или комбинации перечисленных мостов.
 30

Заместители в положениях N2, N4, C5 и/или C6, а также потенциальные линкеры могут в дальнейшем быть замещены одной или несколькими идентичными или различными группами замещения. Природа этих групп замещения может меняться в широких пределах. Неограниченный ряд примеров подходящих групп замещения
 35 включает в себя разветвленные, неразветвленные и циклические алкилы, моно- и полициклические арилы, разветвленные, неразветвленные и циклические гетероалкилы, моно- и полициклические гетероарилы, галогенидуглеводороды, разветвленные, неразветвленные и циклические галогенидалкилы, гидроксилы, оксо-группы, триоксо-группы, разветвленные, неразветвленные и циклические алкокси-группы, разветвленные,
 40 неразветвленные и циклические галогенидалкокси-группы, трифторметокси-группы, моно- и полициклические арилокси-группы, моно- и полициклические гетероарилокси-группы, эфиры, спирты, сульфиды, тиоэфиры, сульфанилы (тиолы), имины, азо-группы, азиды, амины (первичные, вторичные и третичные), нитрилы (любые изомеры), цианаты (любые изомеры), тиоцианаты (любые изомеры), нитрозо-группы, нитро-группы, диазы, сульфоксиды, сульфонилы, сульфоновые кислоты, сульфамиды, сульфоамины, эфиры сульфаминовой кислоты, , альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, сложные эфиры, амиды, амидины, формидины, аминокислоты, ацетилены, карбаматы, лактоны, лактамы, глюкозиды, глюконуриды, сульфоны, кетали, ацетали, тиокетали, оксимы, оксаминовые
 45

кислоты, эфиры оксаминовых кислот и т.д., а также комбинации указанных групп. Группы замещения, имеющие функциональную реакционную способность, могут быть защищенными или незащищенными, что хорошо известно из предшествующих работ.

В одном из иллюстрационных примеров, соединения 2,4-пиримидинаминов согласно настоящему изобретению представляют собой соединения с нижеприведенной структурной формулой (I):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которой структурные звенья L^1 и L^2 , каждое в отдельности независимо друг от друга выбраны из групп, содержащих прямую связь и линкер;

R^2 выбран из группы, содержащей (C1-C6) алкил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; (C3-C8) циклоалкил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; циклогексил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; циклогетероалкил с 3-8 членами, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; (C5-C15) арил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; фенил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 и гетероарил с 5-15 членами, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ;

R^4 выбран из группы, содержащей водород, (C1-C6) алкил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; (C3-C8) циклоалкил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; циклогексил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; циклогетероалкил с 3-8 членами, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; (C5-C15) арил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; фенил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; и гетероарил с 5-15 членами, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ;

R^5 выбран из группы, содержащей R^6 , (C1-C6) алкил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; (C1-C4) алканил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; (C2-C4) алкенил, который может быть замещен одной или несколькими

идентичными или различными группами R^8 и (C2-C4) алкинил, который может быть замещен одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ;

Каждая из групп R^6 независимо выбрана из группы, содержащей водород, электроотрицательную группу, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3) галогенидалкилокси-группу, (C1-C3) пергалогенидоалкилокси-группу, $-NR^cR^c$, галоген, (C1-C3) галогенидалкил, (C1-C3) пергалогенидоалкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$; $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ и $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, (C5-C10) арил с возможным замещением одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 , фенил с возможным замещением одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 , (C6-C16) арилалкил с возможным замещением одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 , 5-10-членный гетероарил с возможным замещением одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ; и 6-16-членный гетероарилалкил с возможным замещением одной или несколькими идентичными или различными группами R^8 ;

R^8 выбран из группы, содержащей R^a , R^b , в которой группа R^a может быть замещена одной или несколькими идентичными или различными группами R^a или R^b , группа $-OR^a$ может быть замещена одной или несколькими идентичными или различными группами R^a или R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ и $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

каждая из групп R^a независимо выбрана из группы, содержащей водород, (C1-C6) алкил, (C3-C8) циклоалкил, циклогексил, (C4-C11) циклоалкилалкил, (C5-C10) арил, фенил, (C6-C16) арилалкил, бензил, 2-6-членный гетероалкил, 3-8-членный циклогетероалкил, морфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил, пиперидинил, 4-11-членный циклогетероалкилалкил, 5-10-членный гетероарил и 6-16-членный гетероарилалкил;

каждая из групп R^b представляет собой подходящую группу, которая выбрана из группы, содержащей $=O$, $-OR^d$, (C1-C3) галогенидалкилокси-группу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$,

$=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$,
 $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS$
 $(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C$
 $(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-$
 $[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC$
 $(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ и $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

каждая из групп R^c отдельно представляет собой защитную группу или R^a , или, наоборот, каждая из групп R^c берется совместно с атомом азота, к которому она присоединена, с целью формирования 5–8-членного циклогетероалкила или гетероарила, которые могут включать в себя один или несколько идентичных или различных дополнительных гетероатомов и которые могут замещаться одной или несколькими идентичными или различными группами R^a или подходящими группами R^b ;

каждая R^d группа отдельно представляет собой защитную группу или R^a ;

каждый параметр m отдельно представляет собой целое число от 1 до 3; и

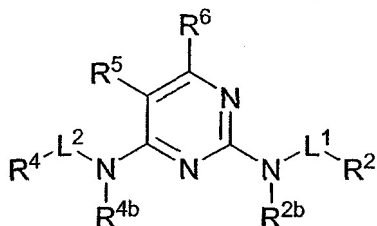
каждый параметр n отдельно представляет собой целое число от 0 до 3.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в предложении пролекарств соединений 2,4-пиримидинаминов. Подобные пролекарства могут быть активными в виде их пролекарств, или же неактивными до момента превращения в активную лекарственную форму при определенных физиологических или иных условиях применения. В пролекарствах согласно настоящему изобретению одна или несколько функциональных групп соединений 2,4-пиримидинаминов включены в прокомпоненты (promoieties), которые отщепляются от молекулы при условиях применения обычно путем гидролиза, ферментативного расщепления или другого механизма расщепления, с образованием функциональных групп. Например, первичные или вторичные аминогруппы могут быть включены в амидный прокомпонент, который расщепляется при условиях применения с образованием первичной или вторичной аминогруппы. Таким образом, пролекарства согласно настоящему изобретению включают в себя особые виды защитных групп, которые называются «прогруппы» (“progroups”) и маскируют одну или несколько функциональных групп соединений 2,4-пиримидинаминов, которые расщепляются при условиях применения с образованием активных лекарственных соединений 2,4-пиримидинаминов. Функциональные группы, входящие в состав соединений 2,4-пиримидинаминов, которые могут быть замаскированы с помощью прогрупп с целью включения в прокомпонент, включают в себя, не ограничиваясь ими, амины (первичные и вторичные), гидроксилы, сульфанилы (тиолы), карбоксилы, карбонилы, фенолы, катехолы, диолы, алкины, фосфаты и пр. В настоящее время известно огромное количество прогрупп, подходящих для маскировки указанных функциональных групп с целью образования прокомпонентов, способных расщепляться при условиях применения. Все эти прогруппы, сами по себе или в комбинациях, могут быть включены в пролекарства согласно настоящему изобретению. Конкретные примеры прокомпонентов, образующих первичные или вторичные аминогруппы, которые могут быть включены в пролекарства согласно настоящему изобретению, включают в себя, не ограничиваясь ими, следующие группы: амиды, карбаматы, имины, мочевины, фосфенилы, фосфорины и сульфенилы. Конкретные примеры прокомпонентов, образующих сульфанильные группы, которые могут быть

включены в пролекарства согласно настоящему изобретению, включают в себя, не ограничиваясь ими, следующие группы: тиоэфиры, например, S-метил-производные (монотио-, дитио-, окситио-, аминотиоацетали, силиловые тиоэфиры, сложные тиоэфиры, тиокарбонаты, тиокарбаматы, асимметричные дисульфиды и т.д. Конкретные примеры прокомпонентов, образующих в результате расщепления гидроксильные группы, которые могут быть включены в пролекарства согласно настоящему изобретению, включают в себя, не ограничиваясь ими, следующие группы: сульфонаты, сложные эфиры и карбонаты. Конкретные примеры прокомпонентов, образующих карбоксильные группы, которые могут быть включены в пролекарства согласно настоящему изобретению, включают в себя, не ограничиваясь ими, следующие группы: сложные эфиры (включая сложные силиловые эфиры, эфиры оксаминовой кислоты и тиоэфиры), амиды и гидразиды.

В одном из иллюстративных примеров пролекарства согласно настоящему изобретению представляют собой соединения со структурной формулой (I), в которой защитная группа R^c и R^d является прогруппой.

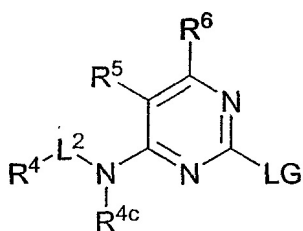
Замещение атомов водорода, присоединенных к N2 и N4 в 2,4-пиримидинаминах, имеющих структурную формулу (I), заместителями оказывает неблагоприятное воздействие на активность соединений. Однако - и это будет оценено специалистами - эти атомы азота могут быть включены в прокомпоненты, которые при условиях применения расщепляются и образуют 2,4-пиримидинамины согласно структурной формуле (I). Таким образом, как показано в другом иллюстративном примере, пролекарства согласно настоящему изобретению представляют собой соединения со следующей структурной формулой (II):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которых R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 – группы, указанные ранее при описании формулы (I); и каждая из групп R^{2b} и R^{4b} в отдельности и независимо одна от другой является прогруппой.

Следующий аспект настоящего изобретения заключается в предложении композиций, содержащих одно или несколько соединений и/или пролекарств согласно настоящему изобретению, а также соответствующий носитель, наполнитель или разжижитель. Точная природа носителя, наполнителя или разжижителя будет зависеть от желаемого использования данной композиции от веществ, применяемых в ветеринарной практике, до веществ, применяемых для лечения человека.

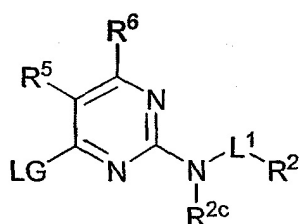
Еще один аспект настоящего изобретения заключается в предложении промежуточных соединений, используемых при синтезе соединений 2,4-пиримидинамина и пролекарств согласно настоящему изобретению. В одном из примеров промежуточные соединения представлены 4-пиримидинаминами со структурной формулой (III):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которых R⁴, R⁵, R⁶ и L² представляют собой группы, описанные ранее при определении структурной формулы (I); LG представляет собой замещаемую группу, например –S(O)₂Me, –SMe или

галогеновые группы (т. е. F, Cl, Br, I); и R^{4c} представляет собой водород или прогруппу.

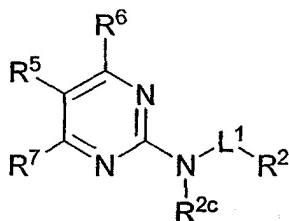
В другом примере промежуточные соединения представлены 2-пиримидинаминами согласно структурной формуле (IV):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которых R², R⁵, R⁶ и L¹ представляют собой группы, описанные ранее при определении структурной формулы (I); LG представляет собой замещаемую группу, например –S(O)₂Me, –SMe или

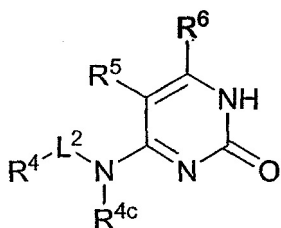
галогеновые группы (т. е. F, Cl, Br, I); и R^{2c} представляет собой водород или прогруппу.

В еще одном примере промежуточные соединения представлены 4-амино- или 4-гидрокси-2-пиримидинаминами в соответствии со структурной формулой (V):



35 включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которых R², R⁵, R⁶ и L¹ представляют собой группы, описанные ранее при определении структурной формулы (I); R⁷ представляет собой амино- или гидроксильную группу; и R^{2c} представляет собой водород или прогруппу.

40 В последующем примере промежуточные соединения представлены N4-замещенными цитозинами в соответствии со структурной формулой (VI):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которых R⁴, R⁵, R⁶ и L²

представляют собой группы, описанные ранее при определении структурной формулы (I); и R^{4c} представляет собой водород или прогруппу.

Еще один аспект настоящего изобретения заключается в предложении способов синтеза соединений 2,4-пиримидинаминов и пролекарств согласно настоящему изобретению. В одном из примеров указанный способ предполагает реакцию 4-пиримидинаминов со структурной формулой (III) с амином, имеющим формулу $HR^{2c}N-L^1-R^2$, где L^1 , R^2 и R^{2c} представляют собой группы, указанные ранее при описании структурной формулы (IV), с целью образования 2,4-пиримидинаминов, имеющего структурную формулу (I), или пролекарства в соответствии со структурной формулой (II).

В другом примере, указанный способ предполагает реакцию 2-пиримидинаминов со структурной формулой (IV) с амином, имеющим формулу $R^4-L^2-NHR^{4c}$, в которой L^4 , R^4 и R^{4c} представляют собой группы, указанные ранее при описании структурной формулы (III), с целью образования 2,4-пиримидинаминов, имеющего структурную формулу (I), или пролекарства в соответствии со структурной формулой (II).

В еще одном примере, указанный способ предполагает реакцию 4-амино-2-пиримидинаминов со структурной формулой (V) (в которой R^7 является амино-группой) с амином, имеющим формулу $R^4-L^2-NHR^{4c}$, в которой L^4 , R^4 и R^{4c} представляют собой группы, указанные ранее при описании структурной формулы (III), с целью образования 2,4-пиримидинамина, имеющего структурную формулу (I), или пролекарства в соответствии со структурной формулой (II). В альтернативном варианте, 4-амино-2-пиримидинамин может реагировать с соединением, имеющим формулу R^4-L^2-LG , в которой R^4 и L^2 представляют собой группы, указанные ранее при описании структурной формулы (I), и LG представляет собой замещаемую группу.

В еще одном примере, указанный способ предполагает реакцию галогенирования 4-гидрокси-2-пиримидинамина со структурной формулой (V) (R^7 является гидроксильной группой) с целью образования 2-пиримидинамина со структурной формулой (IV), с последующей реакцией указанного пиримидинамина с соответствующим амином, как указано выше.

В еще одном примере, указанный способ предполагает реакцию галогенирования N4-замещенного цитозина со структурной формулой (VI) с целью образования 4-пиримидинамина со структурной формулой (III) с последующей реакцией указанного пиримидинамина с соответствующим амином, как указано выше.

Соединения 2,4-пиримидинаминов согласно настоящему изобретению являются мощными ингибиторами дегрануляции иммунных клеток, таких как мастоциты, базофилы, нейтрофилы и/или эозинофилы. Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения заключается в предложении способов регуляции, и в частности, ингибирования дегрануляции таких клеток. Предлагаемый способ в целом заключается в приведении дегранулируемой клетки в контакт с соединением 2,4-пиримидинаминов или пролекарства согласно настоящему изобретению, либо соответствующей соли, гидрата, сольвата, N-оксида указанных соединений и/или их комбинации, в количестве, достаточном для эффективной регуляции или ингибирования дегрануляции клетки. Указанный способ может применяться *in vitro* или *in vivo* как тактика лечения ил и профилактики заболеваний, характеризующихся клеточной дегрануляцией, обусловленных ею или связанных с ней.

Не претендуя на связь с какой-либо теорией, объясняющей принцип действия, имеющиеся в наличии биохимические данные подтверждают, что соединения 2,4-пиримидинаминов оказывают ингибирующий эффект на дегрануляцию, по крайней мере частично, за счет блокирования и ингибирования каскада передачи сигналов (каскадов), инициированного в результате перекрестного связывания Fc-рецепторов с высокой степенью сродства к IgE ("FcεRI") рецепторам и/или IgG ("FcγRI") рецепторам. На самом деле соединения 2,4-пиримидинамина являются мощными ингибиторами дегрануляции, опосредованной и FcεRI, и FcγRI рецепторами. Как следствие этого соединения 2,4-пиримидина могут использоваться для ингибирования сигнальных каскадов указанных Fc-рецепторов в клетках любых типов, экспрессирующих такие FcεRI и/или FcγRI рецепторы, включая, но не ограничиваясь ими, следующие клетки: макрофаги, мастоциты, базофилы, нейтрофилы и/или эозинофилы.

Указанные способы также позволяют регулировать и, в частности, ингибировать процессы, протекающие в прямом направлении, которые являются результатом активации таких сигнальных каскадов Fc-рецепторов. Такие прямые процессы включают в себя, не ограничиваясь ими, следующие; FcεRI- и/или FcγRI- опосредованную дегрануляцию, производство цитокина и/или производство и/или выделение медиаторов липидов, таких как лейкотриены и простагландины. Указанный способ в целом заключается в приведении клетки из категории описанных выше, экспрессирующей Fc-рецептор, в контакт с соединением 2,4-пиримидинаминов или пролекарством согласно настоящему изобретению, либо соответствующей солью, гидратом, сольватом, N-оксида указанных соединений и/или их комбинаций, в количестве, достаточном для эффективной регуляции или ингибирования сигнального каскада Fc-рецепторов и/или прямого процесса, затронутого активацией этого сигнального каскада. Указанный способ может применяться *in vitro* или *in vivo* в качестве тактики лечения или профилактики заболеваний, характеризующихся, обусловленных или связанных с сигнальным каскадом Fc-рецепторов, как, например, заболеваний, обусловленных выделением химических медиаторов гранул в процессе дегрануляции, выделением и/или синтезом цитокинов, и/или выделением и/или синтезом медиаторов липидов, таких как, например, лейкотриенов и простагландинов.

Еще один аспект настоящего изобретения заключается в предложении способов лечения и/или профилактики заболеваний, характеризующихся, обусловленных или связанных с выделением химических медиаторов в результате активирования сигнальных каскадов Fc-рецепторов, таких, например, как сигнальные каскады FcεRI- и/или FcγRI-рецепторов. Эти способы могут применяться как на животных, так и на людях. Указанные способы в целом заключаются во введении животным или человеку соединения 2,4-пиримидинаминов или пролекарства согласно настоящему изобретению, либо соответствующей соли, гидрата, сольвата, N-оксида указанных соединений и/или их комбинации в количестве, достаточном для эффективного лечения или предотвращения заболевания. Как обсуждалось выше, активация сигнального каскада FcεRI- или FcγRI-рецепторов в определенных иммунных клетках приводит к выделению и/или синтезу различных химических веществ, которые являются фармакологическими медиаторами широкого диапазона заболеваний. Любые из этих заболеваний могут лечиться или быть предотвращены в соответствии с способами согласно настоящему изобретению.

Например, в мастоцитах и базофилах активация сигнального каскада FcεRI- или FcγRI-рецепторов приводит к немедленному (т.е. в течение 1-3 мин. с момента активации рецепторов) выделению преформированных медиаторов atopических реакций и/или

реакций гиперчувствительности I типа (например, гистамина, протеаз, как, например, триптазы, и т.д.) посредством процесса дегрануляции. Такие атопические реакции и/или реакции гиперчувствительности I типа включают в себя, не ограничиваясь ими анафилактические реакции на окружающую среду и другим аллергенам (например, пылью, яд насекомых и/или животных, пищу, лекарства, контрастную краску, и т.д.), анафилактоидная реакция, сенная лихорадка, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, аллергическая астма, атопический дерматит, экзема, крапивница, нарушение функции слизистой оболочки, тканей, а также ряд желудочно-кишечных расстройств.

Вслед за немедленным выделением преформированных медиаторов посредством дегрануляции происходит выделение и/или синтез ряда других химических медиаторов, включая, среди прочих, фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландины и лейкотриены (например, LTC₄), а также синтез *de novo* и выделение цитокинов, как, например, TNF α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 и т.д. Первый из этих двух процессов происходит примерно через 3-30 мин. после активации рецепторов; последующий – примерно через 30 мин. – 7 ч после активации рецепторов. Эти медиаторы “поздней стадии” считаются частично ответственными за хронические симптомы перечисленных выше атопической реакции и реакции гиперчувствительности I типа и вдобавок являются химическими медиаторами воспалений и воспалительных заболеваний (т.е. остеоартрит, воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, идиопатическая воспалительная болезнь кишечника, синдром повышенной раздражимости желудка, спастический колит и т.д.), слабое рубцевание (т.е. склеродерма, выраженный фиброз, образование келоидов, послеоперационные рубцы, фиброз легких, спазм сосудов, мигрень, реперфузионная травма и пост-инфаркт миокарда), и синдром Шегрена. Все эти заболевания могут лечиться или быть предотвращены в соответствии со способами согласно настоящему изобретению.

Дополнительные болезни, которые можно лечить или предотвратить с помощью способов согласно настоящему изобретению включают в себя болезни, связанные с патологией базофильных клеток и/или мастоцитов. Примеры таких заболеваний включают в себя, не ограничиваясь ими, болезни кожи, как, например, склеродерма, болезни сердца, как, например, инфаркт миокарда, болезни легких, как, например, изменения или преобразования мышц легких или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), и болезни кишечника, как, например, синдром воспаления кишечника (спастический колит).

Соединения 2,4-пиримидинаминов согласно настоящему изобретению также являются мощными ингибиторами тирозинкиназы и, в частности, Syk-киназы. Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения заключается в предложении способов регуляции, и в частности, ингибирования активности Syk-киназы. Способ в целом заключается в приведении Syk-киназы или клетки, содержащей Syk-киназу, в контакт с соединением 2,4-пиримидинаминов или пролекарства согласно настоящему изобретению, либо с соответствующей солью, гидратом, сольватом, N-оксидом указанных соединений и/или их композицией, в количестве, достаточном для эффективной регуляции или ингибирования активности Syk-киназы. В одном из примеров, Syk-киназа представлена в качестве изолированной или рекомбинантной Syk-киназы. В другом примере, Syk-киназа представлена в качестве эндогенной или рекомбинантной Syk-киназы, экспрессированной клеткой, как, например, в случае мастоцита или базофила. Способ может применяться *in vitro* или *in vivo* в качестве тактики лечения или профилактики заболеваний, характеризуемых, обусловленных

или связанных с активностью Syk-киназы.

Не ограничиваясь какой-либо одной теорией, объясняющей принцип действия, считается, что соединения 2,4-пиримидинаминов согласно настоящему изобретению оказывают ингибирующий эффект на дегрануляцию клеток и/или выделение других химических медиаторов преимущественно за счет ингибирования Syk-киназы, которая активируется посредством гомодимера гамма-цепи рецептора FcεRI (см., например, фиг.2). Этот гомодимер гамма-цепи является общим для других Fc-рецепторов, включая FcγRI, FcγRIII и FcαRI. Для всех этих рецепторов процесс внутриклеточной передачи сигналов опосредован общим гомодимером гамма-цепи. Связывание и агрегация этих рецепторов приводит к рекрутингу и активации тирозинкиназ, как, например, Syk-киназы. В результате этих общих сигнальных действий указанные соединения 2,4-пиримидинаминов могут использоваться для регуляции и, в частности, ингибирования сигнальных каскадов Fc-рецепторов с гомодимерами гамма-цепи, как, например, FcεRI, FcγRI, FcγRIII и FcαRI, а также реакций клеток, полученных посредством этих рецепторов.

Известно, что Syk-киназа играет критическую роль в других сигнальных каскадах. Например, Syk-киназа является эффектором сигналов рецепторов В-клеток (BCR) (Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154) и является существенным компонентом сигнального пути бэта(1), бэта(2) и бэта(3)-интегрина в нейтрофилах (Mocsai et al., 2002, Immunity 16:547-558). Поскольку указанные соединения 2,4-пиримидинаминов являются мощными ингибиторами Syk-киназы, их можно использовать для регуляции, в частности, ингибирования любых сигнальных каскадов, в которых Syk-киназа играет роль, например, в сигнальных каскадах Fc-рецепторов, BCR и интегрин, а также реакций клеток, полученных посредством этих рецепторов. Регуляция или ингибирование конкретной реакции клетки частично зависит от конкретного типа клетки и сигнального каскада рецепторов и хорошо известно в литературе. Некоторые из примеров реакций клеток, которые можно регулировать или ингибировать посредством соединений 2,4-пиримидинаминов, включают в себя респираторный всплеск, клеточную адгезию, дегрануляцию клеток, распространение клеток, миграцию клеток, фагоцитоз (например, в макрофагах), поток ионов кальция (например, в мастоцитах, базофилах, нейтрофилах, эозинофилах и В-клетках), агрегацию тромбоцитов и созревание клеток (например, в В-клетках).

Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения заключается в предложении способов регуляции, в частности, ингибирования каскадов передачи сигналов, в которых участвует Syk-киназа. Способ в целом заключается в приведении Syk-зависимого рецептора или клетки, экспрессирующей Syk-зависимый рецептор, в контакт с соединением 2,4-пиримидинаминов или пролекарства согласно настоящему изобретению либо соответствующей соли, гидрата, сольвата, N-оксида указанных соединений и/или их комбинации в количестве достаточном для эффективной регуляции или ингибирования каскада передачи сигналов. Указанные способы могут также использоваться для регуляции и, в частности, ингибирования прямых процессов или реакций клеток, полученных в результате активации конкретного Syk-зависимого каскада передачи сигналов. Способы можно использовать для регуляции любых каскадов передачи сигналов, в которых роль Syk-киназы неизвестна или же установлена позже. Способы могут использоваться *in vitro* или *in vivo* в качестве тактики лечения и профилактики заболеваний, характеризующихся, обусловленных или связанных с активацией Syk-зависимого каскада передачи сигналов. Некоторые примеры таких заболеваний включают болезни, описанные ранее.

Данные, полученные в результате клеточного анализа, в совокупности с данными, полученными на животных, также подтверждают, что соединения 2,4-пиримидинаминов в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний и/или симптомов этих заболеваний.

5 Соответствующие способы в целом включают в себя введение пациенту, страдающему аутоиммунным заболеванием или находящемуся под угрозой развития аутоиммунного заболевания, 2,4-пиримидиндиамина или пролекарства согласно настоящему изобретению или же приемлемой соли, N-оксида, гидрата, сольвата или их комбинации в количестве, эффективном для лечения или профилактики аутоиммунного заболевания и/или связанных с ним симптомов. Аутоиммунные заболевания, поддающиеся лечению или профилактике с помощью соединений 2,4-пиримидинаминов, включают в себя 10 заболевания, зачастую ассоциируемые с реакциями не-анафилактической гиперчувствительности (II, III и/или IV типа), и/или заболевания, опосредованные, по крайней мере частично, активацией сигнального каскада FcγR в моноцитах. Такого рода аутоиммунные заболевания включают в себя, не ограничиваясь ими, заболевания, часто характеризующиеся как аутоиммунные расстройства отдельного органа или единого типа клеток, а также заболевания, часто характеризующиеся как включающие в себя системные аутоиммунные расстройства. Некоторые примеры заболеваний, часто характеризующихся как аутоиммунные расстройства отдельного органа или единого типа 20 клеток, включают в себя тиреоидит Хасимото, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный атрофический гастрит пернициозной анемии, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный орхит, синдром Гудпасчера, аутоиммунную тромбоцитопению, симпатическую офтальмию, астенический бульбарный паралич, базедову болезнь, билиарный первичный цирроз печени, хронический агрессивный гепатит, язвенный колит и мембранную гломерулопатию. Некоторые примеры 25 заболеваний, часто характеризующихся как включающие в себя системные аутоиммунные расстройства, включают в себя системную красную волчанку, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, полимиозит-дерматомиозит, системный склероз, нодозный полиартериит, рассеянный склероз и буллезный пемфигоид.

30 5. Краткое описание фигур

На фиг.1 приведена наглядная иллюстрация продуцирования IgE под действием аллергенов и последующее выделение преформированных и прочих химических медиаторов мастоцитов;

На фиг.2 приведена наглядная иллюстрация каскада передачи сигналов рецепторов FcεR1, что приводит к дегрануляции мастоцитов и/или базофилов; 35

На фиг.3 приведена наглядная иллюстрация предполагаемых участков действия соединений, которые выборочно ингибируют дегрануляцию в обратном направлении, опосредованную FcεRI-рецепторами, и соединений, которые ингибируют дегрануляцию, опосредованную FcεRI-рецепторами и вызванную иономицинами;

40 На фиг.4 приведена графическая иллюстрация эффектов определенных соединений 2,4-пиримидинаминов, DMSO (контроль) и иономицинов на поток Ca²⁺ в культивируемых мастоцитах человека (CHMC);

На фиг.5 приведена графическая иллюстрация быстроты ингибирующего воздействия соединений R921218 и R926495;

45 На фиг.6 приведена графическая иллюстрация эффекта вымывания на ингибирующее воздействие соединений R921218 и R921302;

На фиг.7 приведены данные, показывающие, что переменная концентрация соединений R921218 (A) и R921219 (B) ингибирует фосфорилирование различных

протеинов в прямом направлении от Syk-киназы в каскаде передачи сигналов рецепторов IgE в активированных клетках костномозговых мастоцитов (ВММС клетках);

На фиг.8 приведены данные, демонстрирующие ингибирование фосфорилирования эндогенного субстрата (LAT) и пептидного субстрата в зависимости от дозы Syk-киназы при возрастающих концентрациях соединений R921218 (X), R921219 (Y) и R921304 (Z);

На фиг.9 приведены данные, демонстрирующие конкурентный в отношении АТФ характер ингибирования Syk-киназы соединением R921219;

На фиг.10 приведены данные, показывающие, что переменная концентрация соединений R921219 (A) и R218218 (B) ингибирует фосфорилирование протеинов в прямом направлении от Syk-киназы, но не LYN-киназы, в каскаде передачи сигналов FcεRI-рецепторов в активированных СНМС клетках; на фигуре также показано ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от LYN-киназы, но не Syk-киназы, в присутствии известного ингибитора LYN-киназы (PP2);

На фиг.11A-D приведены данные, демонстрирующие ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от Syk-киназы в каскаде передачи сигналов FcεRI-рецепторов в клетках ВММС;

Фиг.12 представляет собой график, иллюстрирующий эффективность соединения R921302 при лечении артрита, индуцированного антителом против колагена (CAIA), при испытании на мышах;

Фиг.13 представляет собой график, иллюстрирующий эффективность соединения R921302 при лечении CAIA у мышей по сравнению с другими агентами и контрольными агентами;

Фиг.14 представляет собой график, иллюстрирующий эффективность соединения R921302 при лечении индуцированного коллагеном артрита (CIA), при испытании на крысах;

Фиг.15 представляет собой график, иллюстрирующий эффективность соединения R921302 при ингибировании экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) у мышей, являющегося клинической моделью рассеянного склероза; и

Фиг.16 представляет собой график, иллюстрирующий эффективность соединения R921302 при испытании на мышах линии SJL, которым в первый день иммунизации ввели 150 мкг препарата PLP 139-151 и 200 мкг препарата МТВ (CFA).

6. Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

6.1 Определения

Следующие термины, используемые в настоящем тексте, имеют приведенные ниже значения:

“Алкил”, самостоятельно или как часть другого соединения, относится к насыщенному или ненасыщенному моновалентному углеводородному радикалу с разветвленной, неразветвленной или циклической структурой и установленным числом атомов углерода (например, C1-C6 означает количество атомов углерода от одного до шести), полученному путем отделения одного атома водорода от одиночного атома углерода исходного алкана, алкена или алкина. Типичные алкильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, метил; этилы как, например, этанил, этенил, этинил; пропи́лы как, например, пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бути́лы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метил-пропан-1-ил, 2-метил-пропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ин-3-ил,

бут-3-ин-1-ил и т.д.; и им подобные. Если предполагаются заданные уровни насыщения, используется термин “алканил”, “алкенил” и/или “алкинил”, как указано ниже. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения алкильные группы представляют собой алкил (C1-C6).

5 “Алканил”, самостоятельно или как часть другого соединения, относится к насыщенному алкилу с разветвленной, неразветвленной или циклической структурой, полученному путем отделения одного атома водорода от одиночного атома углерода исходного алкана. Типичные алкильные группы включают в себя, как минимум метанил; этанил; пропанилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-
10 ил и т.д.; бутанилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метил-пропан-1-ил (изобутил), 2-метил-пропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил и т.д.; и им подобные. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения алкильные группы представляют собой алканил (C1-C6).

“Алкенил”, самостоятельно или как часть другого соединения, относится к
15 ненасыщенному алкилу с разветвленной, неразветвленной или циклической структурой, имеющему по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, полученную путем отделения одного атома водорода от одиночного атома углерода исходного алкена. Группа может иметь цис- или транс- конфигурацию в окрестности двойной связи (двойных связей). Типичные алкильные группы включают в себя, не ограничиваясь
20 ими, этенил; пропенилы, как, например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил, проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, как, например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т.д.; и им подобные. В предпочтительных вариантах осуществления
25 изобретения алкильные группы представляют собой алкенил (C2-C6).

“Алкинил”, самостоятельно или как часть другого соединения, относится к ненасыщенному алкилу с разветвленной, неразветвленной или циклической структурой, имеющему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, полученную
30 путем отделения одного атома водорода от одиночного атома углерода исходного алкина. Типичные алкильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, этинил; пропинилы, как, например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутинилы, как, например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и им подобные. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения алкинильная группа
представляют собой алкинил (C2-C6).

35 “Алкилдиил”, самостоятельно или как часть другого соединения, относится к насыщенной или ненасыщенной двухвалентной углеводородной группе с разветвленной, неразветвленной или циклической структурой и установленным числом атомов углерода (т.е. C1-C6 означает количество атомов углерода от одного до шести), полученной
40 путем отделения одного атома водорода от каждого из двух обособленных атомов углерода исходного алкана, алкена или алкина или путем отделения двух атомов водорода от одиночного атома углерода исходного алкана, алкена или алкина. Два центра моновалентных радикалов или каждая валентность центра двухвалентного радикала могут формировать связи с одним и тем же или с разными атомами. Типичные алкилдиильные группы включают в себя, как минимум метандиил; этилдиилы, такие
45 как этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, этен-1,1-диил, этен-1,2-диил; пропилдиилы, такие как пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, пропан-1,3-диил, циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, проп-1-ен-1,1-диил, проп-1-ен-1,2-диил, проп-2-ен-1,2-диил, проп-1-ен-1,3-диил, циклопроп-1-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,2-диил, циклопроп-

2-ен-1,1-диил, проп-1-ин-1,3-диил и т.д.; бутилдиилы, такие как бутан-1,1-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,4-диил, бутан-2,2-диил, 2-метил-пропан-1,1-диил, 2-метил-пропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил; циклобутан-1,2-диил, циклобутан-1,3-диил, бут-1-ен-1,1-диил, бут-1-ен-1,2-диил, бут-1-ен-1,3-диил, бут-1-ен-1,4-диил, 2-метил-проп-1-ен-1,1-диил, 2-метанилиден-пропан-1,1-диил, бута-1,3-диен-1,1-диил, бута-1,3-диен-1,2-диил, бута-1,3-диен-1,3-диил, бута-1,3-диен-1,4-диил, циклобут-1-ен-1,2-диил, циклобут-1-ен-1,3-диил, циклобут-2-ен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,3-диил, бут-1-ен-1,3-диил, бут-1-ен-1,4-диил, бута-1,3-диин-1,4-диил и т.д.; и им подобные. Если предполагаются заданные уровни насыщения, используется термин “алканилдиил”, “алкенилдиил” и/или “алкинилдиил”. Если предполагается, что участвуют две валентности одно и того же атома углерода, используется термин «алкилиден». В предпочтительных вариантах осуществления изобретения алкилдиильная группа представляет собой алкилдиил (C1-C6). Также предпочтительны насыщенные нециклические алканилдиильные группы, в которых центры радикалов находятся в крайних атомах углерода, например, метандиил (метан-); этан-1,2-диил (этан-); пропан-1,3-диил (пропан-); бутан-1,4-диил (бутан-); и им подобные (также именуемые алкиленами, определение которым дано ниже).

“Алкилен-”, самостоятельно или как часть другого соединения, относится к неразветвленной насыщенной или ненасыщенной алкилдиильной группе с двумя крайними центрами моновалентных радикалов, полученными путем отделения одного атома водорода от каждого из двух крайних атомов углерода неразветвленного исходного алкана, алкена или алкина. Обозначение двойной или тройной связи, если она существует, в отдельной алкилен-группе указано в квадратных скобках. Типичные алкилен-группы включают в себя, не ограничиваясь ими, метан-; этилен-группы, как, например, этан-, этен-, этин-; пропилен-группы, как, например, пропан-, проп[1]ен-, пропа[1,2]диен-, проп[1]ин- и т.д.; бутилен-группы, как, например, бутан-, бут[1]ен-, бут[2]ен-, бута[1,3]диен-, бут[1]ин-, бут[2]ин-, бута[1,3]диин- и т.д.; и им подобные. Если предполагаются заданные уровни насыщения, используется термин “алкан-”, “алкен-” и/или “алкин-”. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения группа алкилен- представляет собой алкилен- (C1-C6) или (C1-C3). Также предпочтительны неразветвленные насыщенные алкан-группы-, например метан-, этан-, пропан-, бутан- и им подобные.

«Гетероалкил», «Гетероалканил», «Гетероалкенил», «Гетероалкинил», «Гетероалкилдиил» и «Гетероалкилен», как таковые, или как часть других соединений, относятся к группам алкилов, алканилов, алкенилов, алкинилов, алкилдиилов или алкиленов, соответственно, в которых один или более атомов углерода независимо друг от друга заменены идентичными или различными гетероатомами или гетероатомными группами. Типичные гетероатомы и/или гетероатомные группы, которые могут заменить атомы углерода, включают в себя, не ограничиваясь ими, -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'- и им подобные, включая их комбинации, в которых каждый R' радикал отдельно является атомом водорода или алкильной группой (C1-C6).

«Циклоалкил» и «Гетероциклоалкил», самостоятельно или как часть другого соединения, относятся к циклическим версиям «алкил»- и «гетероалкил»-групп соответственно. В случае гетероалкильной группы гетероатом может занимать положение, в котором он примыкает к остальной части молекулы. Типичные группы циклоалкилов включают в себя, не ограничиваясь ими, циклопропил; циклобутилы, как, например, циклобутанил или циклобутенил; циклопентилы, как, например,

циклопентанил и циклопентенил; циклогексилы, как, например, циклогексанил и циклогексенил; и им подобные. Типичные группы гетероциклоалкилов включают в себя, не ограничиваясь ими, тетрагидрофуранил (например, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил и т.д.), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил и т.д.), морфолинил (например, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил и т.д.), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил и т.д.) и им подобные.

«Ациклический гетероатомный мост» относится к двухвалентному мосту, в котором атомы основной цепи представляют собой исключительно гетероатомы и /или гетероатомные группы. Типичные нециклические гетероатомные мостики включают в себя, не ограничиваясь ими, -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O) NR'-, -S(O)₂NR'- и им подобные, включая их комбинации, в которых каждый R'-радикал отдельно является атомом водорода или алкильной группой (C1-C6).

«Исходная ароматическая кольцевая система» относится к ненасыщенной циклической или полициклической кольцевой системе, имеющей сопряженную π-электронную систему. В определение «исходной ароматической кольцевой системы» конкретно включены конденсированные кольцевые системы, в которых одно или несколько колец являются ароматическими и одно или несколько колец являются насыщенными или ненасыщенными, такими, например, как флуорен, индан, инден, фенален, тетрагидронафталин и т.д. Типичные исходные ароматические кольцевые системы включают в себя, не ограничиваясь ими, ацеантрилен, аценафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, индацен, s-индацен, индан, инден, нафталин, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-диен, пентацен, пентален, пентафен, фенален, фенантрен, пицен, плеиаден, пирен, пирантрен, рубицен, тетрагидронафталин, трифенилен и им подобные, а также различные гидроизомеры указанных соединений.

«Арил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к моновалентной ароматической углеводородной группе с установленным количеством атомов углерода (например, C5-C15 означает количество атомов углерода от 5 до 15), полученных путем отделения одного атома водорода от обособленного атома углерода исходной ароматической системы колец. Типичные арильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, a-индацена, c-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеиадена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафталина и им подобных, а также различные гидроизомеры указанных соединений. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой арил (C5-C15) с наиболее предпочтительной (C5-C10) структурой. Наиболее предпочтительными арилами являются цикlopентадиенил, фенил и нафтил.

«Ариларил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к моновалентной углеводородной группе, полученной путем отделения одного атома водорода от обособленного атома углерода кольцевой системы, в которой две или более идентичных или неидентичных исходных ароматических систем колец объединены непосредственно друг с другом с помощью одинарной связи, в которой количество упомянутых прямых кольцевых соединений на единицу меньше, чем количество задействованных исходных ароматических систем колец. Типичные ариларильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, бифенил, трифенил, фенил-нафтил,

бинафтил, бифенил-нафтил и им подобные. Если ариларильная группа имеет заданное число атомов углерода, то это число относится к атомам углерода, составляющим

каждое исходное ароматическое кольцо. Например, ариларил (C5-C15) представляет собой ариларильную группу, в которой каждое ароматическое кольцо состоит из 5-15 атомов углерода, например, бифенил, трифенил, бинафтил, фенилнафтил и т.д.

Желательно, чтобы каждая исходная ароматическая кольцевая система ариларильной группы была независимой ароматической системой (C5-C15), а лучше - ароматической системой (C5-C10). Также желательными являются ариларильные группы, в которых все исходные ароматические кольцевые системы являются идентичными, например, бифенил, трифенил, бинафтил, тринафтил и т.д.

«Биарил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к ариларильной группе, имеющей две идентичные исходные ароматические системы колец, которые соединены непосредственно друг с другом с помощью одинарной связи.

Типичные биарильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, бифенил, бинафтил, биантрацил и им подобные. Желательно, чтобы ароматические системы колец представляли собой ароматические кольца (C5-C15), а лучше - ароматические кольца (C5-C10). Особенно желательно, чтобы биарильная группа представляла собой бифенил.

«Арилалкил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно – концевым или sp^3 атомом углерода, замещен арильной группой. Типичные арилалкильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и им подобные. В случае алкильных соединений используются следующие термины: арилалканил, арилалкенил и/или арилалкинил. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения арилалкильная группа представляет собой арилалкил (C6-C21), например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C1-C6) структуру, а арильный фрагмент - (C5-C15) структуру. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления изобретения арилалкильная группа имеет структуру (C6-C13), например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы имеет структуру (C1-C3), а арильный фрагмент - (C5-C10).

«Исходная гетероароматическая кольцевая система» относится к исходной ароматической кольцевой системе, в которой один или несколько атомов углерода независимо друг от друга замещены такими же или отличающимися гетероатомами или гетероатомными группами. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, замещающие атомы углерода, включают в себя, не ограничиваясь ими, N, NH, P, O, S, S(O), S(O)₂, Si и т.д. В определение «исходных гетероароматических кольцевых систем» конкретно включены конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более колец являются ароматическими, и одно или более колец являются насыщенными или ненасыщенными, такими, например, как бензодиоксан, бензофуран, хроман, хромен, индол, индолин, ксантен и т.д. В определение «исходные гетероароматические кольцевые системы» также включены известные кольца, содержащие общие группы замещения, как, например, бензопирон и 1-метил-1,2,3,4-тетразол. Из определения «исходных гетероароматических кольцевых систем» конкретно исключены бензольные кольца, конденсированные с образованием циклических полиалкиленгликолей, таких как циклический полиэтиленгликоль. Типичные исходные гетероароматические кольцевые системы включают в себя, не ограничиваясь ими, акридин, бензимидазол, бензисоксазол,

бензодиоксан, бензодиоксол, бензофуран, бензопирон, бензотиадиазол, бензотиазол, бензотриазол, бензоксаксин, бензоксазол, бензоксазолин, карбазол, β -карболин, хроман, хромен, циннолин, фуран, имидазол, индазол, индол, индолин, индолизин, изобензофуран, изохромен, изоиндол, изоиндолин, изоквинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, перимидин, фенантридин, фенантролин, феназин, фталазин, птеридин, пурин, пиран, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пирролизин, хиназолин, хинолин, хинолизин, хиноксалин, тетразол, тиадиазол, тиазол, тиофен, триазол, ксантен и им подобные.

«Гетероарил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к моновалентной гетероароматической группе с установленным количеством кольцевых атомов (например, «5-14-членный» означает количество кольцевых атомов от 5 до 14), полученных в результате отделения одного атома водорода от обособленного атома исходной гетероароматической системы колец. Типичные гетероарильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, группы, полученные на основе акридина, бензимидазола, бензизоксазола, бензодиоксана, бензодиаксола, бензофурана, бензопирона, бензотиадиазола, бензотиазола, бензотриазола, бензоксазина, бензоксазола, бензоксазолина, карбазола, β -карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, фенанзина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хинексалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и им подобного, а также различных гидроизомеров указанных соединений. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-14-членный гетероарил, в то время как наиболее предпочтительным является 5-10-членный гетероарил.

«Гетероарил-гетероарил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к моновалентной гетероароматической группе, полученной в результате отделения одного атома водорода от обособленного атома кольцевой системы, в которой две или более идентичные или неидентичные исходные гетероароматические системы непосредственно связаны друг с другом одинарной связью, в которой количество таких прямых кольцевых соединений на единицу меньше количества задействованных исходных гетероароматических кольцевых систем. Типичные гетероарил-гетероарильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, бипиридил, трипиридил, пиридилпиридил, бипиридил и т.д. При заданном числе атомов, указанные числа относятся к количеству атомов, составляющих каждую из исходных гетероароматических кольцевых систем. Например, 5-15-членный гетероарил-гетероарил представляет собой гетероарил-гетероарильную группу, в которой каждая из исходных гетероароматических кольцевых систем состоит из 5-15 атомов, например, бипиридил, трипиридил и т.д. Желательно, чтобы каждая исходная гетероароматическая кольцевая система представляла собой независимую 5–15-членную гетероароматическую систему, а лучше - 5–10-членную гетероароматическую систему. Также предпочтительны гетероарил-гетероарильные группы, в которых все исходные гетероароматические кольцевые системы являются идентичными.

«Бигетероарил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к гетероарил-гетероарильной группе, включающей в себя две идентичные исходные гетероароматические кольцевые системы, соединенные непосредственно друг с другом

одинарной связью. Типичные бигетероарильные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, биридирил, биридинил, бихинолинил и им подобные.

Предпочтительно, чтобы гетероароматические кольцевые системы представляли собой 5–15-членные гетероароматические кольца, а лучше - 5-10-членные гетероароматические кольца.

«Гетероарилалкил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно – концевым или sp^3 атомом углерода, замещен гетероарильной группой. В случае алкильных соединений используются обозначения

«гетероарилалканил», «гетероарилалкенил» и/или «гетероарилалкинил». В предпочтительных вариантах осуществления изобретения гетероарилалкильная группа представляет собой 6-21-членный гетероарилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент гетероарилалкила представляет собой алкил со структурой (C1-C6), а гетероарильный компонент – 5-15-членный гетероарил. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления изобретения гетероарилалкил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент гетероарилалкила представляет собой алкил со структурой (C1-C3), а гетероарильный компонент – 5-10-членный гетероарил.

«Галоген» или «Гало», самостоятельно или как часть другого соединения, в общем случае относится к фтор-, хлор-, бром- и иод-группам.

«Галогеналкил», самостоятельно или как часть другого соединения, относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещаются галогеном. Таким образом, термин «галогеналкил» подразумевает моногалогеналкилы, дигалогеналкилы, тригалогеналкилы и т.д., включая пергалогеналкилы. Например, выражение «(C1-C2) галогеналкил» включает в себя фторметил, дифторометил, трифторметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,2-дифторэтил, 1,1,1-трифторэтил, перфторэтил и т.д.

Вышерассмотренные группы могут включать префиксы и /или суффиксы, которые широко используются при создании дополнительных хорошо известных замещающих групп. Например, «алкилокси» или «алкокси» относится к группе формулы -OR”, «алкиламин» относится к группе формулы -NHR” и «диалкиламин» относится к группе формулы -NR”R”, где каждый R” представляет собой независимый алкил. В качестве другого примера «галогеналкокси» или «галогеналкилокси» относится к группе формулы -OR’”, где R’” представляет собой галогеналкил.

«Защитная группа» относится к группе атомов, которые, будучи присоединенными к реактивной функциональной группе в молекуле, маскируют, снижают или предотвращают реактивность функциональной группы. Обычно защитная группа может быть по желанию выборочно исключена в процессе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в кн. Грина и Ватса «Защитные группы в органической химии», 3-е издание, 1999 г., изд-во Дж. Уайли энд Санс, Нью-Йорк (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY), а также в кн. Харрисона и др. «Краткий обзор способов синтетической органики», т. 1-8, 1971-1996, изд-во Дж. Уайли энд Санс, Нью-Йорк (Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY). Типичные аминоксодержащие защитные группы включают в себя, не ограничиваясь ими, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил (“CBZ”), трет-бутоксикарбонил («BOC»), триметилсилил («TMC»), 2-триметилсилил-этанесульфонаил («TEC»), тритил и замещенные тритиловые группы, аллилоксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил («FMOC»),

нитровератрилоксикарбонил («NVOC») и им подобные. Представительные гидроксильные защитные группы включают в себя, не ограничиваясь теми из них, где гидроксильная группа является ацилированной или алкилированной, как, например, бензиловый или тритиловый эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы ТМС или ТИППС) и аллиловые эфиры.

«Пролекарство» относится к производному активного соединения 2,4-пиримидиндиамина (лекарства), которая требует преобразования при условиях применения, например, внутри тела, с целью выделения активного 2,4-пиримидиндиамина. Пролекарства часто, но необязательно, фармакологически неактивны, пока их не превращают в активные лекарства. Пролекарства обычно получают путем маскирования функциональной группы, входящей в состав лекарства 2,4-пиримидиндиамина с целью активирования прогруппы (определение дано ниже) для формирования прокомпонента, который затем подвергается преобразованию, например, расщеплению, при заданных условиях применения с целью выделения функциональной группы и, следовательно, активного лекарства 2,4-пиримидиндиамина. Расщепление прокомпонента может происходить самопроизвольно, как, например, в результате реакции гидролиза, под воздействием катализатора или другого агента, как, например, фермента, света, кислоты или основания, а также в результате изменения или воздействия какого-либо физического параметра или окружающей среды, например, температуры. Агент может быть эндогенным (внутренним) с точки зрения условий применения, как, например, фермент, присутствующий в клетках, для которых пролекарство предназначено, или кислотные условия в желудке, или он может вводиться экзогенно (наружно).

Широкое разнообразие прогрупп и прокомпонентов, пригодных для маскирования функциональных групп в активных компонентах, содержащих соединения 2,4-пиримидиндиамина, для получения пролекарств, хорошо известны в практике. Например, гидроксильная функциональная группа может быть маскирована как сульфонат, сложный эфир или прокомпонент углекислой соли, который может быть гидролизован *in vivo* для получения гидроксильной группы. Аминосодержащая функциональная группа может быть маскирована как амид, карбамат, имин, мочевины, фосфенил, фосфорил или прокомпонент сульфенила, который может быть гидролизован *in vivo* для получения аминосодержащей группы. Карбоксильная группа может быть маскирована как сложный эфир (включающий силиловые эфиры и тиоэфиры), прокомпонент амида или гидразида, который может быть гидролизован *in vivo* для получения карбоксильной группы. Прочие характерные примеры подходящих прогрупп и соответствующих им прокомпонентов являются очевидными для экспертов в данной области.

«Прогруппа» относится к типу защитной группы, которая при использовании с целью маскирования функциональной группы в активном лекарстве, содержащем 2,4-пиримидиндиамина, для формирования прокомпонента, превращает лекарство в пролекарство. Прогруппы обычно присоединяются к функциональной группе лекарства посредством связей, которые могут расщепляться при заданных условиях применения. Таким образом, прогруппа является той частью прокомпонента, которая расщепляется для высвобождения функциональной группы при заданных условиях применения. В качестве конкретного примера можно привести амидосодержащий прокомпонент, имеющий формулу -NH-C(O)CH_3 , который содержит прогруппу -C(O)CH_3 .

«Fc-рецептор» относится к члену семейства молекул клеточной поверхности, который

связывает Fc часть иммуноглобулина (содержащую специфическую константную область). Каждый Fc-рецептор связывает иммуноглобулин определенного типа. Например, Fc α -рецептор ("Fc α R") связывает IgA, Fc ϵ R-рецептор связывает IgE, а Fc γ R-рецептор связывает IgG.

5 Семейство Fc α R включает в себя полимерный рецептор Ig, участвующий в эпителиальном переносе IgA/IgM, миклоидный специфический R α RI-рецептор (также именуемый CD89), Fc α / μ R-рецептор и по меньшей мере два альтернативных IgA-рецептора (в качестве последнего обзора см. Монтейро и ван де Винкель, 2003 г., Ежегодное обозрение иммунологии, современные электронные публикации (Monteiro & van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol, advanced e-publication)). Рецептор Fc α RI
10 проявляется на нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах/макрофагах, дендритных клетках и купферовых клетках. Fc α RI включает в себя одну альфа-цепочку и FcR-гамма-гомодимер, который несет мотив активации (ITAM) в цитоплазматическом домене и фосфорилирует Syk-киназу.

15 Семейство Fc ϵ R включает в себя два типа рецепторов: названные Fc ϵ RI и Fc ϵ RII (также известные как CD23). Fc ϵ RI представляет собой рецептор с высоким сродством (связывает IgE со сродством порядка 10^{10}M^{-1}), который обнаруживается на мастоците, базофильных и эозинофильных клетках, и прикрепляет мономерный IgE к поверхности
20 клетки. Fc ϵ RI имеет одну альфа-цепочку, одну бета-цепочку и гомодимер гамма-цепочки, рассмотренный выше. Fc ϵ RII представляет собой рецептор с низким сродством, экспрессированный на мононуклеарных фагоцитах, в лимфоцитах, эозинофилах и тромбоцитах. Fc ϵ RII составляет одиночную полипептидную цепочку и не содержит гомодимер гамма-цепочки.

25 Семейство Fc γ R включает в себя три типа: названные Fc γ RI (также известный как CD64), Fc γ RII (также известный как CD32) и Fc γ RIII (также известный как CD16). Fc γ RI представляет собой рецептор с высоким сродством (связывает IgG1 со сродством порядка 10^8M^{-1}), который обнаруживается на мастоците, базофильных, мононуклеарных, нейтрофильных, эозинофильных, дендритных и фагоцитных клетках, что прикрепляет
30 монометрический IgG к поверхности клетки. Fc γ RI включает в себя одну альфа-цепочку и димер гамма-цепочки, который входит в Fc α RI и в Fc ϵ RI.

35 Fc γ RII представляет собой рецептор с низким сродством, экспрессируемый на нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах и В-лимфоцитах. Fc γ RII включает в себя одну альфа-цепочку и не содержит гомодимер гамма-цепочки, рассмотренный выше.

The Fc γ RIII представляет собой рецептор с низким сродством (связывает IgG1 со сродством порядка $5 \times 10^5 \text{M}^{-1}$), экспрессируемый на НК, эозинофиловых, макрофаговых, нейтрофильных клетках и мастоцитах. Он образует одну альфа-цепочку и гамма-гомодимер, который входит в Fc α RI, Fc ϵ RI и в Fc γ RI.

40 Эксперты в данной области согласятся, что предложенная структура субъединицы и связывающие свойства этих разнообразных Fc-рецепторов, а также типы клеток, экспрессируемые ими, охарактеризованы не полностью. Вышеприведенная дискуссия главным образом отражает текущее состояние вопроса относительно этих рецепторов (см, например, Иммунобиология: Иммунная система в здоровом состоянии и при
45 болезнях, 5-е издание, Джейнвэй и др., 2001 г., рис.9.30 на стр. 371 (Immunobiology: The Immun System in Health & Disease, 5th Edition, Janeway et al., Eds, 2001, ISBN 0-8153-3642-х, Figure 9.30 at pp. 371)) и не ставит целью ограничиться множеством сигнальных каскадов рецепторов, которые могут регулироваться компонентами, описанными в

данной заявке.

«Дегрануляция посредством Fc-рецептора» или «Дегрануляция, обусловленная Fc-рецептором» относится к дегрануляции, которая осуществляется посредством каскада передачи сигнала Fc-рецептора, инициированного перекрестным связыванием Fc-рецептора.

«Дегрануляция, обусловленная IgE » или «Дегрануляция посредством FcεRI» относится к дегрануляции, которая осуществляется посредством каскада передачи сигнала IgE-рецептора, инициированного перекрестным связыванием IgE, связанного с помощью FcεRI. Перекрестное связывание может быть вызвано аллерген-специфическим IgE или

многовалентным связывающим агентом, таким как анти-IgE-антитело. На фиг.2 показано, что в мастоцитах и/или базофильных клетках сигнальный каскад FcεRI, ведущий к дегрануляции, может быть разбит на две стадии: обратную и прямую. Обратная стадия включает в себя все процессы, которые происходят до мобилизации

ионов кальция (показаны как “Ca²⁺” на фиг.2; см. также фиг.3). Прямая стадия включает в себя мобилизацию ионов кальция и все ее последующие прямые процессы. Соединения, которые ингибируют дегрануляцию посредством FcεRI, могут действовать в любой точке вдоль каскада передачи сигналов, посредником которого является FcεRI. Соединения, которые избирательно ингибируют дегрануляцию посредством FcεRI в обратном направлении, действуют так, чтобы ингибировать этой части сигнального каскада FcεRI в обратном направлении от точки, в которой возбуждается мобилизация

ионов кальция. В клеточных пробах соединения, которые избирательно ингибируют дегрануляцию посредством FcεRI в обратном направлении, препятствуют дегрануляции клеток, таких как мастоциты или базофильные клетки, которые активируются или стимулируются аллергеном, характерным для IgE, или связывающим агентом (таким как анти-IgE-антитело), но заметно не ингибируют дегрануляцию клеток, которая активируется или стимулируется дегранулирующими агентами, обходящими сигнальный путь FcεRI, такими, например, как кальциевый ионофор иономицин и A23187.

«Дегрануляция, обусловленная IgG», или «Дегрануляция посредством FcγRI» относится к дегрануляции, которая осуществляется посредством каскада передачи сигналов, инициированного перекрестным связыванием IgG, связанного с помощью FcγRI. Перекрестное связывание может быть вызвано аллерген-специфическим IgG или многовалентным связывающим агентом, таким как анти-IgG-антитело или частичное антитело. Как и сигнальный каскад FcεRI, сигнальный каскад FcγRI в мастоцитах и

базофильных клетках также ведет к дегрануляции, которая может быть разбита на те же две стадии: обратную и прямую. Подобно дегрануляции посредством FcεRI, соединения, которые избирательно ингибируют дегрануляцию посредством FcγRI в обратном направлении, действуют в обратном направлении от точки, в которой возбуждается мобилизация ионов кальция. В клеточных пробах соединения, которые избирательно ингибируют дегрануляцию посредством FcγRI в обратном направлении, ингибируют дегрануляцию клеток, таких как мастоциты или базофильные клетки, которые активируются или стимулируются аллерген-специфическими IgG, или связывающим агентом (таким как анти-IgG-антитело или его часть), но заметно не ингибируют дегрануляцию клеток, которые активируются или стимулируются дегранулирующими агентами, обходящими сигнальный путь FcγRI, такими, например, как кальциевые ионофоры иономицина и A23187.

«Дегрануляция, обусловленная ионофором», или «Дегрануляция посредством ионофора» относится к дегрануляции клетки, такой как мастоцит или базофильная клетка, которая появляется при воздействии на такой ионофор кальция как, например,

иономицин или A23187.

«Syk-киназа» относится к хорошо известной тирозинкиназе протеина селезенки нерецептора 72 кДа (цитоплазматического), экспрессируемой в В-клетке и других гематопозитических клетках. Syk- состоит из двух последовательных консенсусных доменов Src-гомологии 2 (SH2), которые связываются с фосфорилированными мотивами 5 иммунорецепторов, основанных на тирозине, линкерные домены и каталитические домены (обзор структуры и функции Syk-киназы приведены в Sada et al., 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186); а также Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154). Syk-киназа интенсивно изучалась как эффектор сигналов рецептора В-клетки (BCR) (см. выше 10 Turner et al., 2000). Syk-киназа является также критической для фосфорилирования тирозина сложных протеинов, которые регулируют важные пути, ведущие от иммунорецепторов, таких как каскады мобилизации Ca^{2+} и активированной митогеном протеинкиназы (МАРК) (см., например, фиг.2) и дегрануляция. Syk-киназа также играет критическую роль в сигнализировании интегрин в нейтрофилах (см., например, Мочай 15 и др., 2002 г., Иммуитет, т. 16, стр. 547-558 (Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547-558)).

Как принято в настоящей работе, под Syk-киназой подразумевают киназу любых видов животных, включая, но не ограничиваясь ими, человека, обезьян, коров, свиней, грызунов и т.д., принадлежащую семейству Syk. В эту группу конкретно включены 20 изоформы, варианты сплайсинга, аллельные варианты, мутанты как естественного, так и искусственного происхождения. Аминокислотные последовательности таких Syk-киназ хорошо известны и имеются в GENBANK (банк генетического материала). Характерные примеры mRNA-кодирования различных изоформ человеческой Syk-киназы можно найти в GENBANK под № [gil21361552|reflNM__003177.2|](#), [gil496899|emblZ29630.1|HSSYKPTK\[496899\]](#) и [gil15030258|gb|BC011399.1|BC011399](#) 25 [[15030258](#)], которые включены в настоящую работу в качестве ссылки.

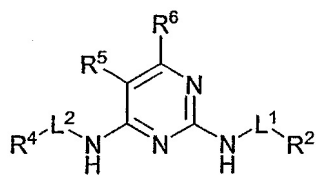
Опытные практики оценят то, что тирозинкиназы, принадлежащие к другим семействам, могут иметь активные участки или связывающие карманы с трехмерной структурой, подобной структуре Syk. В результате этого структурного подобия 30 считается, что такие киназы, именуемые в данной заявке «Syk-имитаторами», могут служить катализаторами фосфорилирования подложек, которые фосфорилируются с помощью Syk-киназы. Таким образом, становится понятно, что такие Syk-имитаторы, каскады передачи сигналов, на которые оказывают влияние такие Syk, и биологические реакции от воздействия таких Syk-имитаторов и сигнальных каскадов, зависящих от Syk-имитаторов, можно регулировать и даже ингибировать с помощью соединений 35 2,4-пиримидиндиамина, описанных в данной заявке.

«Сигнальный каскад, зависящий от Syk», относится к каскаду передачи сигналов, на который оказывает влияние Syk-киназа. Некоторые примеры таких сигнальных каскадов, зависящих от Syk, включают в себя $Fc\alpha RI$, $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RI II$, BCR и 40 сигнальные каскады интегрин.

Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеваниям, зачастую ассоциируемым с неанафилактическими реакциями гиперчувствительности (реакциями гиперчувствительности II, III и/или IV типа), которые в основном являются результатом собственной гуморальной и/или опосредованной клетками иммунной реакции пациента на одно или более иммуногенное вещество эндогенной и/или экзогенной природы. 45 Такие аутоиммунные болезни отличаются от заболеваний, связанных с анафилактическими реакциями гиперчувствительности (I типа или опосредованных IgE).

6.2 Соединения 2,4-пиримидиндиаминов

Структуры, представляющие суть изобретения, являются в основном соединениями 2,4-пиримидиндиаминов, которые соответствуют структурной формуле (I):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которой

10 L^1 и L^2 , каждый независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из одной прямой связи и одного линкера;

R^2 выбран из группы, состоящей из (C1-C6) алкила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 группами, (C3-C8) циклоалкила, 15 который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, циклогексила, который может быть замещен одной или более одинаковыми или различными R^8 -группами, 3-8-членного циклогетероалкила, который может быть замещен одной или более одинаковыми или различными R^8 -группами, (C5-C15) арила, 20 который может быть замещен одной или более одинаковыми или различными R^8 -группами, фенила, который может быть замещен одной или более одинаковыми или различными R^8 группами, и 5-15-тичленного гетероарила, который может быть замещен одной или более одинаковыми или различными R^8 -группами;

25 R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, (C1-C6) алкила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, (C3-C8) циклоалкила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, циклогексила, которые могут быть замещены одной или 30 более идентичными или различными R^8 -группами, 3-8-членного циклогетероалкила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, (C5-C15) арила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, фенила, который может быть замещен 35 одной или более идентичными или различными R^8 -группами, и 5-15-членного гетероарила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами;

R^5 выбран из группы, состоящей из R^6 , (C1-C6) алкила, который может быть замещен 40 одной или более идентичными или различными R^8 -группами, (C1-C4) алканила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, (C2-C4) алкенила, который может быть замещен одной или более идентичными или разными R^8 -группами, и (C2-C4) алкинила, который может быть замещен одной или более 45 идентичными или различными R^8 -группами;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, электроотрицательной группы, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3) галогеналкилокси, (C1-C3)

пергалогеналкилокси, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, галогена, (C1-C3) галогеналкила, (C1-C3) пергалогеналкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$ и $-\text{[NHC}(\text{NH})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$, (C5-C10) арила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, фенила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, (C6-C16) арилалкила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, 5-10-членного гетероарила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами, и 6-16-членного гетероарилалкила, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^8 -группами;

R^8 выбран из группы, состоящей из R^a , R^b , R^a , замещенных одним или более идентичными или различными R^a или R^b , $-\text{OR}^a$, замещенного одним или более идентичными или различными R^a или R^b , $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$, $-\text{B}(\text{NR}^c\text{R}^c)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{O-CHR}^a\text{R}^b$, $-\text{O-CR}^a(\text{R}^b)_2$, $-\text{O}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}[(\text{CH}_2)_m\text{R}^b]\text{R}^b$, $-\text{S}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CHR}^a)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{S}-(\text{CHR}^a)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{NH}[(\text{CH}_2)_m\text{R}^b]$, $-\text{N}[(\text{CH}_2)_m\text{R}^b]_2$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-(CH}_2)_m\text{-CHR}^b\text{R}^b$ и $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C1-C6) алкила, (C3-C8) циклоалкила, циклогексила, (C4-C11) циклоалкилалкила, (C5-C10) арила, фенила, (C6-C16) арилалкила, бензила, 2-6-членного гетероалкила, 3-8-членного циклогетероалкила, морфолинила, пиперазина, гомопиперазина, пиперидинила, 4-11-членного циклогетероалкилалкила, 5-10-членного гетероарила и 6-16-членного гетероарилалкила;

каждый R^b представляет собой подходящую группу, независимо выбранную из группы, состоящей из $=\text{O}$, $-\text{OR}^d$, (C1-C3) галогеналкилокси, $-\text{OCF}_3$, $=\text{S}$, $-\text{SR}^d$, $=\text{NR}^d$, $=\text{NOR}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^d$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^d$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$, -

$[\text{NHC}(\text{NH})]_n\text{NR}^c\text{R}^c$ и $[\text{NR}^a\text{C}(\text{NR}^a)]_n\text{NR}^c\text{R}^c$;

каждый R^c независимо представляет собой R^a или, альтернативно, каждый R^c берется вместе с атомом азота, с которым он связан, для образования 5-8-членного циклогетероалкила или гетероарила, который может включать в себя один или более таких же или других дополнительных гетероатомов и который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^a или подходящими R^b -группами;

каждый R^d независимо представляет собой R^a ;

каждый m независимо представляет собой целое число от 1 до 3; и

каждый n независимо представляет собой целое число 0 до 3.

В соединениях согласно структурной формуле (I), L^1 и L^2 , независимо друг от друга, представляют собой одну прямую связь и одного линкера. Таким образом, как будет понятно квалифицированным практикам, заместители R^2 и/или R^4 могут быть связаны как непосредственно со своими соответствующими атомами азота, так и, альтернативно, дистанционированы от своих соответствующих атомов азота с помощью линкера.

Тождественность линкера не критична, и типичные подходящие линкеры включают в себя (но не ограничиваются перечисленным) (C1-C6) алкилдиилы, (C1-C6) алканы и (C1-C6) гетероалкилдиилы, каждый из которых может быть замещен одной или более одинаковыми или разными R^8 группами, где R^8 соответствует, как было предварительно определено, структурной формуле (I). В конкретных вариантах осуществления

изобретения L^1 и L^2 , каждый независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из одной прямой связи, (C1-C3) алкилдиила, который может быть замещен одним или

более идентичными или различными R^a , подходящих R^b или R^9 групп и 1-3-членного гетероалкилдиила, который может быть замещен одним или более идентичными или различными R^a , подходящих R^b или R^9 групп, где R^9 выбран из группы, состоящей из

(C1-C3) алкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, (C5-C10) арила, который может быть замещен одним или более идентичными или различными галогенами, фенила, который может быть замещен одним или более идентичными или различными галогенами, 5-10-членного гетероарила, который может быть замещен одним или более идентичными или различными галогенами, и 6-членного гетероарила, который может быть замещен

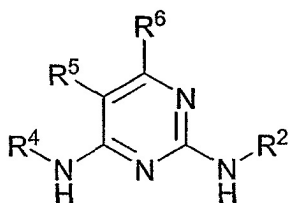
одним или более идентичными или различными галогенами; и R^a и R^b соответствуют, как было предварительно определено, структурной формуле (I). Специфические R^9 -группы, которые могут быть использованы для замены L^1 и L^2 , включают в себя $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, фенил, галогенфенил и 4-галогенфенил, где R^a соответствует, как было предварительно определено, структурной формуле (I).

В другом конкретном варианте осуществления изобретения L^1 и L^2 , каждый независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из метан-, этан- и пропан-, каждый из которых может быть однозамещен группой R^9 , в которой R^9 соответствует вышеприведенному предварительному определению.

Во всех вышеприведенных вариантах осуществления изобретения конкретные R^a -группы, которые можно включить в R^9 -группы, выбраны из группы, состоящей из водорода, (C1-C6) алкила, фенила и бензила.

Еще в одном конкретном варианте осуществления изобретения каждый из L^1 и L^2

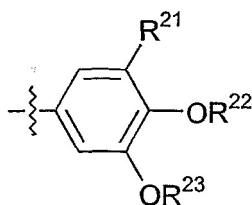
представляет собой одну прямую связь, такую, что соединения 2,4-пиримидина согласно настоящему изобретению соответствуют структурной формуле (Ia):



включая их соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которой

R^2 , R^4 , R^5 и R^6 соответствуют, как было предварительно определено, структурной формуле (I). Дополнительные специфические воплощения соединений 2,4-пиримидина согласно настоящему изобретению изложены ниже.

В первой реализации элементов структурных формул (I) и (Ia) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 представляют собой группы, описанные ранее при определении структурных формул (I) и (Ia), с оговоркой, что R^2 не является 3,4,5-триметоксифенилом, 3,4,5-три алкоксифенилом или



где R^{21} , R^{22} и R^{23} соответствуют определению для R^1 , R^2 и R^3 согласно патенту США № 6 235 746, раскрытие которого включено в настоящее описание в виде ссылки. В

конкретной реализации этого первого осуществления изобретения R^{21} представляет собой водород, галоген-группу, неразветвленный или разветвленный (C1-C6) алкил, который может быть замещен одной или более идентичными или различными

R^{25} -группами, гидроксил, (C1-C6) алкокси-группу, который может быть замещен одним или более идентичными или различными фенилом или R^{25} -группами, тиол (-SH), (C1-C6) алкилтио, который может быть замещен одним или более идентичными или различными фенилом или R^{25} -группами, амин- ($-NH_2$), $-NHR^{26}$ или $-NR^{26}R^{26}$; каждый

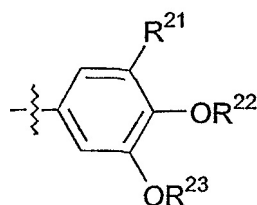
из R^{22} и R^{23} является, независимо друг от друга, неразветвленным или разветвленным (C1-C6) алкилом, который может быть замещен одной или более идентичными или различными R^{25} -группами; R^{25} выбран из группы, состоящей из галоген-, гидроксила, (C1-C6) алкокси-группы, тиола, (C1-C6) алкилтио, (C1-C6) алкиламин- и (C1-C6)

диалкиламин-; и каждый R^{26} независимо является (C1-C6) алкилом, который может быть замещен одним или более идентичными или различными фенилом или R^{25} -группами или $-C(O)R^{27}$, где R^{27} представляет собой (C1-C6) алкил, который может быть замещен одним или более идентичными или различными фенилом или R^{25} -группами.

В другом конкретном примере реализации первого варианта осуществления изобретения, R^{21} представляет собой метокси, который может быть замещен одной или более идентичными или различными галоген-группами и/или каждый из R^{22} и R^{23} ,

независимо друг от друга, представляют собой метил или этил, который может быть замещен одной или более идентичными или различными галоген-группами.

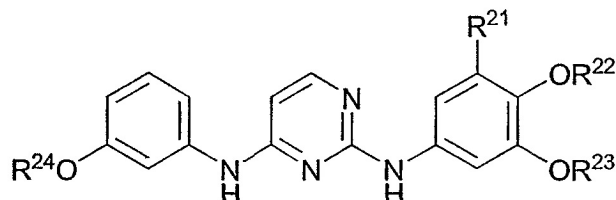
Во втором варианте осуществления изобретения соединения со структурными формулами (I) и (Ia) R^2 , R^4 , R^5 и L^2 представляют собой группы, описанные ранее при определении структурных формул (I) и (Ia), L^1 представляет собой одну прямую связь, а R^6 представляет собой водород, при условии, что R^2 не является 3,4,5-триметоксифенилом, 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифенилом или



где R^{21} , R^{22} и R^{23} , как определено выше, связаны с первой реализацией изобретения. В третьей реализации изобретения из структурных формул (I) и (Ia) соединений 2,4-пиримидина исключается одно или более из следующих соединений:

N2,N4-бис(4-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R070790);
 N2,N4-бис(2-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R081166);
 N2,N4-бис(4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R088814);
 N2,N4-бис(2-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R088815);
 N2,N4-бисфенил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R091880);
 N2,N4-бис(3-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R092788);
 N2,N4-бис(3-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R067962);
 N2,N4-бис(2,5-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R067963);
 N2,N4-бис(3,4-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R067964);
 N2,N4-бис(4-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R0707153);
 N2,N4-бис(2,4-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R070791);
 N2,N4-бис(3-бромфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R008958);
 N2,N4-бис(фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;
 N2,N4-бис(морфолино)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин;
 N2,N4-бис[(3-хлор-4-метоксифенил)]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин.

В четвертой реализации изобретения из композиции структурных формул (I) и (Ia) исключаются соединения в соответствии со следующей структурной формулой (Ib):



в которой R^{24} - (C1-C6) алкил, а R^{21} , R^{22} и R^{23} , как определено выше, связаны с первой реализацией изобретения.

В пятой реализации изобретения из композиции структурных формул (I) и (Ia) исключаются соединения, описанные в примерах 1-141 патента США № 6 235 746, раскрытие которого включено сюда в виде ссылки.

В шестой реализации изобретения из композиции структурных формул (I) и (Ia)

исключаются соединения, которые определяются формулой (1) или формулой 1(a) этого патента США № 6 235 746 (см., например, описание со строки 48 столбца 1, до строки 49 столбца 7, и строк 9-36 столбца 8, которое включено сюда в виде ссылки).

В седьмой реализации изобретения из композиции структурных формул (I) и (Ia)

исключаются соединения, в которых R^5 – циан- или $-C(O)NHR$, где R – водород или (C1-C6) алкил, когда R^2 замещен фенилом; R^4 – замещенный или незамещенный (C1-C6) алкил, (C₃-C₈) циклоалкил, 3-8-членный циклогетералкил или 5-15-членный гетероарил; и R^6 – водород.

В восьмой реализации изобретения из композиции структурных формул (I) и (Ia) исключаются соединения, которые определяются формулами (I) и (X) WO 02/04429 или любого соединения, изложенного в WO 02/04429, раскрытие которого включено сюда в виде ссылки.

В девятой реализации компонентом структурных формул (I) и (Ia), когда R^5 – циано или $-C(O)NHR$, где R – водород или (C1-C6) алкил; и R^6 – водород, тогда R^2 отличается от замещенной фенильной группы.

В десятой реализации из структурных формул (I) и (Ia) исключены те соединения, в которых R^2 и R^4 , каждый независимо друг от друга, представляют собой замещенное или незамещенное кольцо пиррола или индола, которое присоединено к остальной части молекулы посредством ее кольцевого атома азота.

В одиннадцатой реализации из композиции структурных формул (I) и (Ia) исключаются соединения, которые определяются формулами (I) и (IV), приведенными в патенте США № 4 983 608 или любым соединением, описанным в патенте США № 4 983 608, которые включены в ссылки настоящей заявки.

Экспертам в данной области будет понятно, что в составе формул (I) и (Ia) R^2 и R^4 могут быть одинаковыми или различными, и при этом степень различия может меняться в широких пределах. Когда R^2 и/или R^4 представляют собой кольца, которые могут быть замещены, такие как по желанию замещенные циклоалкилы, циклогетероалкилы, арилы и гетероарилы, кольцо может быть присоединено к остальной части молекулы с помощью любого доступного атома углерода или гетероатома. Дополнительные заместители могут быть присоединены к любым доступным атомам углерода и/или гетероатомам.

В двенадцатом примере реализации композиции структурных формул (I) и (Ia) R^2 и/или R^4 представляет собой фенил или (C5-C15) арил, которые могут быть замещены, при условии что: (1) если R^6 – водород, тогда R^2 – не является 3,4,5-триметоксифенилом или 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифенилом; (2) если R^2 – 3,4,5-тризамещенный фенил, тогда заместители при 3- и 4-положениях не являются одновременно метокси- или (C1-C6) алкокси-группами; или (3) если R^6 – водород и R^4 – (C1-C6) алкил, (C₃-C₈) циклоалкил, 3-8-членный циклогетероалкил или 5-15-членный гетероарил, тогда R^5 не является цианом. В противном случае R^2 подлежит оговорке, приведенной в связи с первым или вторым примерами реализации. По желанию замещенная группа арила или фенила может быть присоединена к остальной части молекулы посредством любого доступного атома углерода. Конкретные примеры фенилов, которые могут быть замещены, включают в себя фенилы, которые могут быть одно-, два- или тризамещенными

одинаковыми или разными R^8 -группами, где R^8 соответствует его ранее установленному значению для структурной формулы (I) и вышеприведенным оговоркам. Если фенил является однозамещенным, заместитель R^8 может находиться в орто-, мета- или в пара-положении. При нахождении в орто-, мета- или в пара-положении, R^8 предпочтительно выбирается из группы, состоящей из (C1-C10) алкила, (C1-C10) разветвленного алкила, -OR^a, который можно заместить одной или более идентичными или различными R^b группами, -O-C(O)OR^a, -O-(CH₂)_m-C(O)OR^a, -C(O)OR^a, -O-(CH₂)_m-NR^cR^c, -O-C(O)NR^cR^c, -O-(CH₂)_m-C(O)NR^cR^c, -O-C(NH)NR^cR^c, -O-(CH₂)_m-C(NH)NR^cR^c и -NH-(CH₂)_m-NR^cR^c, где m, R^a и R^c соответствуют обозначениям, установленным ранее для структурной формулы (I). В реализации этих компонентов -NR^cR^c представляет собой 5-6-членный гетероарил, который может включать в себя один или более идентичных или различных дополнительных гетероатомов. Конкретные примеры таких 5-6-членных гетероариллов включают в себя, не ограничиваясь ими, оксадиазолил, триазолил, тиазолил, оксазолил, тетразолил и изоксазолил.

В другом примере реализации этих компонентов, -NR^cR^c представляет собой 5-6-членное насыщенное кольцо циклогетероалкила, которое дополнительно включает один или несколько идентичных или различных гетероатомов. Конкретные примеры таких циклогетероалкилов включают в себя, не ограничиваясь ими, пирролидинил, пиперазидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил.

В еще одном примере реализации этих компонентов, каждый R^a независимо представляет собой (C1-C6) алкил и/или каждый -NR^cR^c представляет собой -NHR^a, где R^a – является (C1-C6) алкилом. В одном конкретном примере реализации, R^8 представляет собой -O-CH₂-C(O)NHCH₃ группу. В другом конкретном примере реализации R^8 представляет собой -ОН группу.

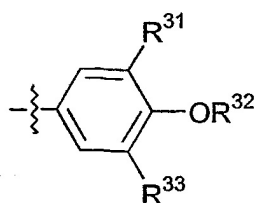
Если фенил является дву- или тризамещенным, заместители R^8 могут находиться в любой комбинации положений. Например, заместители R^8 могут располагаться в положениях 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6-, 2,5,6- или 3,4,5-. В одном из примеров реализации соединения, включающем двузамещенный фенил, заместители располагаются иначе, чем в положениях 3,4. В другом примере реализации они располагаются в положениях 3,4. В одном из примеров реализации соединения, включающей тризамещенный фенил, заместители располагаются иначе, чем 3,4,5 или, в альтернативном случае, ни один из двух заместителей не располагаются в положениях 3,4. В другом примере реализации заместители располагаются в положениях 3,4,5.

Конкретные примеры заместителей R^8 в таких дву- и тризамещенных фенилах включают различные заместители R^8 , описанные выше в связи с орто-, мета- и пара-замещенными фенилами.

В другом примере конкретной реализации заместители R^8 , пригодные для замещения таких дву- и тризамещенных фенилов, включают (C1-C6) алкил, (C1-C6) алкокси-группу, метокси-группу, гало-, хлор-, (C1-C6) пергалогеналкил, -CF₃, (C1-C6) пергалогеналкокси-группу и -OCF₃. В предпочтительном случае такие заместители R^8 размещаются в положениях 3,4 или 3,5. Конкретные примеры предпочтительных колец двузамещенного

фенила включают 3-хлор-4-метокси-фенил, 3-метокси-4-хлорофенил, 3-хлор-4-трифторметокси-фенил, 3-трифторметокси-4-хлорофенил, 3,4-дихлорофенил, 3,4-диметоксифенил и 3,5-диметоксифенил при условии, что: (1) если R^4 представляет собой один из вышеуказанных фенилов, и каждый из R^5 и R^6 представляет собой водород, то R^2 не является 3,4,5-три (C1-C6)алкоксифенилом или 3,4,5-триметоксифенилом; (2) если R^2 – представляет собой 3,4-диметоксифенил, а каждый из R^5 и R^6 представляет собой водород, то R^4 не является 3-(C1-C6)алкоксифенилом, 3-метоксифенилом, 3,4-ди-(C1-C6) алкоксифенилом или 3,4-диметоксифенилом; (3) если R^4 – представляет собой 3-хлор-4-метоксифенил и R^5 – представляет собой галоидо- или фтор-группу, и дополнительно (по выбору) R^6 - представляет собой водород, то R^2 не является 3-хлор-4-(C1-C6)алкоксифенилом или 3-хлор-4-метоксифенилом; (4) если R^4 - представляет собой 3,4-дихлорофенил, R^5 - представляет собой водород, (C1-C6) алкил, метил, галоген- или хлор- и дополнительно R^6 - представляет собой водород, то R^2 не является фенилом, однозамещенным в пара- позиции (C1-C6) алкокси-группой, которая может являться замещенной одной или более идентичными или различными группами R^b , -ОН или $-NR^cR^c$, где R^b и R^c соответствуют их ранее установленным обозначениям для структурной формулы (I); и/или (5) R^2 и/или R^4 не является 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифенилом или 3,4,5-триметоксифенилом, в особенности, если каждый из R^5 и R^6 представляет собой водород.

В другом примере реализации предлагаемых соединений, включающих тризамещенный фенил, последний имеет формулу:

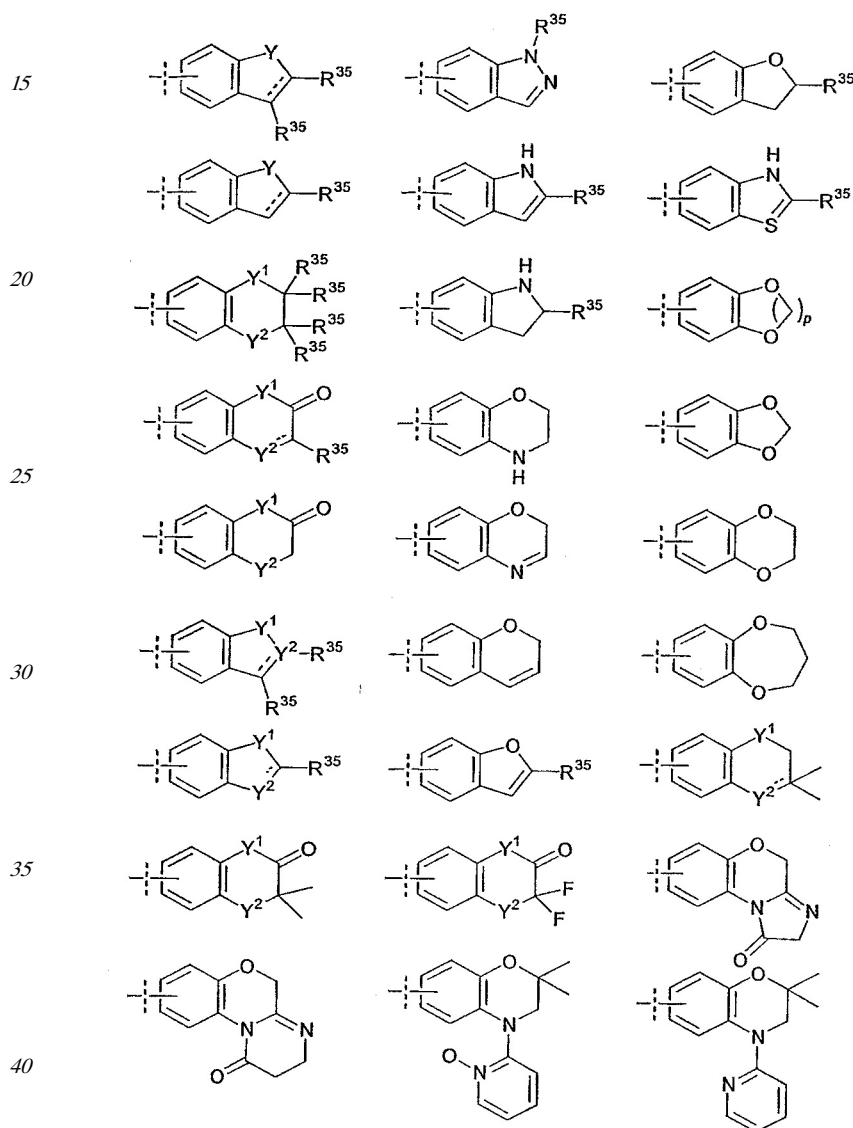


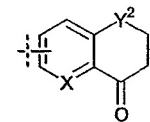
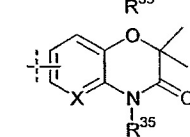
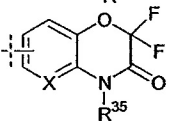
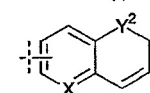
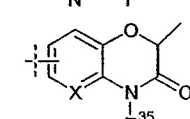
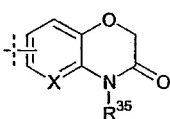
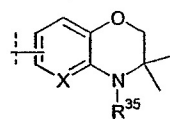
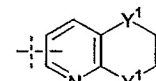
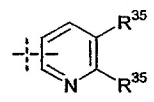
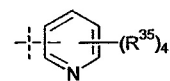
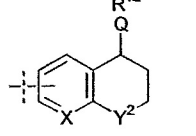
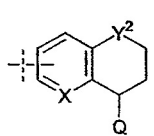
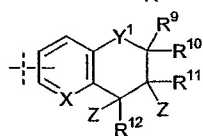
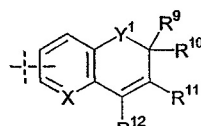
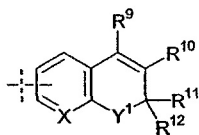
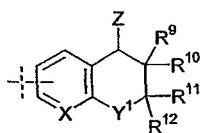
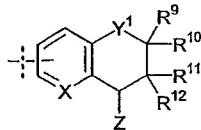
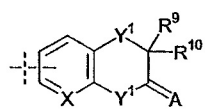
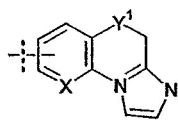
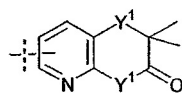
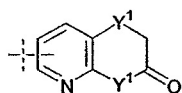
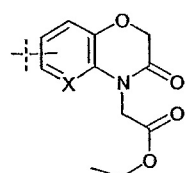
в которой R^{31} – представляет собой метил или (C1-C6) алкил; R^{32} - представляет собой водород, метил или (C1-C6) алкил; и R^{33} – представляет собой галоген-группу.

В тринадцатом примере реализации предлагаемых соединений со структурными формулами (I) и (Ia), R^2 и/или R^4 представляют собой гетероарил, который может быть замещен. Типичные группы гетероарила, соответствующие этому тринадцатому примеру реализации, содержат от 5 до 15, а более типичные – от 5 до 11 кольцевых атомов и включают один, два, три или четыре одинаковых или разных гетероатомов или групп гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, NH, O, S, S(O) и S(O)₂. Гетероарил, который можно заместить, может быть присоединен к своему соответствующему атому азота C2 или C4 или к линкеру L^1 или L^2 посредством любого доступного атома углерода или гетероатома, но обычно он присоединяется посредством атома углерода. Дополнительные заместители могут быть теми же самыми или другими и могут быть присоединены к любому доступному атому углерода или гетероатома. В одном из примеров реализации этих структур R^5 не является бром-, нитро-, или трифторметилом,

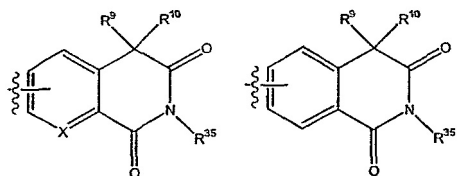
а также циано- или

–C(O)NHR группой, где R – водород или (C1-C6) алкил. В другом примере реализации этих структур, если каждый из R² и R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный пиррол или индол, то кольцо присоединяется к остальной части молекулы посредством кольцевого атома углерода. Еще в одном примере реализации предлагаемых структур, включающих по желанию замещенную группу гетероарила, гетероарил не является незамещенным или замещенным одинаковыми или разными группами R⁸ в количестве от одной до четырех, где R⁸ соответствует ранее определенному его значению в структурной формуле (I). Конкретные примеры таких гетероариллов, которые можно заместить, включают в себя, не ограничиваясь ими, следующие группы гетероариллов:

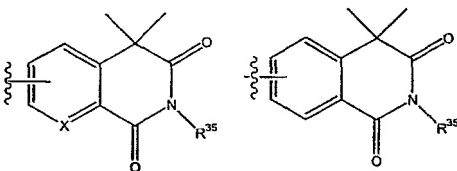




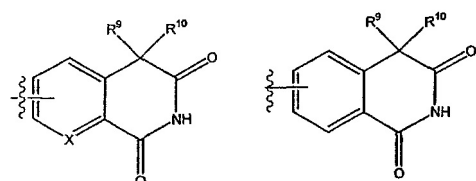
5



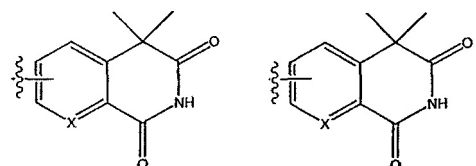
10



15



20



в которых

25

p – целое число от одного до трех;

каждый символ - - - независимо представляет собой одинарную или двойную связь;

R^{35} – водород или R^8 , где R^8 соответствует его значению, которое было предварительно определено для структурной формулы (I);

X выбран из группы, состоящей из CH , N и $N-O$;

30

каждый Y независимо выбран из группы, состоящей из O , S и NH ;

каждый Y^1 независимо выбран из группы, состоящей из O , S , SO , SO_2 , $SONR^{36}$, NH и NR^{37} ;

35

каждый Y^2 независимо выбран из группы, состоящей из CH , CH_2 , O , S , N , NH и NR^{37} ;

R^{36} – водород или алкил;

R^{37} выбран из группы, состоящей из водорода и прогруппы, предпочтительно из водорода или прогруппы, выбранных из группы, состоящей из арила, арилалкила, гетероарила, 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 - $N(CH_3)_2$, $-C(O)R^8$, $-C(O)CF_3$ и $-C(O)$ - NR^8 - $C(O)R^8$;

45

A выбран из группы, состоящей из O , NH и NR^{38} ;

R^{38} выбран из группы, состоящей из алкила и арила;

R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , каждый независимо друг от друга, выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, аминоалкила и гидроалкила или, в

альтернативном случае, R^9 и R^{10} и/или R^{11} и R^{12} взяты вместе из кетала;

каждый Z выбран из группы, состоящей из гидроксила, алкокси-группы, арилокси-группы, сложного эфира, карбамата и сульфонилла;

Q выбран из группы, состоящей из $-OH$, OR^8 , $-NR^cR^c$, $-NHR^{39}-C(O)R^8$, $-NHR^{39}-C(O)OR^8$, $-NR^{39}-CHR^{40}-R^b$, $-NR^{39}-(CH_2)_m-R^b$ и $-NR^{39}-C(O)-CHR^{40}-NR^cR^c$;

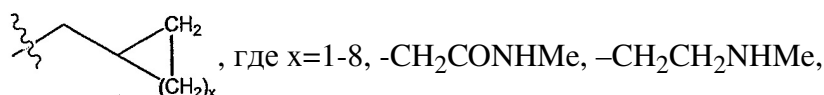
R^{39} и R^{40} , каждый независимо друг от друга, выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, алкиларила; арилалкила и NHR^8 ; и

R^a , R^b и R^c соответствуют их обозначениям, предварительно определяемым для структурной формулы (I). Предпочтительные заместители R^b для Q выбраны из $-C(O)OR^8$, $-O-C(O)R^8$, $-O-P(O)(OR^8)_2$ и $-P(O)(OR^8)_2$.

В одном из примеров реализации вышепредставленных гетероариллов, а также других 5-15-членных гетероариллов, соответствующих этой реализации изобретения, каждый R^8 является независимо выбранным из группы, состоящей из R^d , $-NR^cR^c$, $-(CH_2)_m-NR^cR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-(CH_2)_m-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)OR^d$, $-(CH_2)_m-C(O)OR^d$ и $-(CH_2)_m-OR^d$, где m, R^c и R^d соответствуют их обозначениям, предварительно определяемым для структурной формулы (I).

В конкретном примере реализации R^d и/или R^c выбираются из группы, состоящей из R^a и (C3-C8) циклоалкила, который может быть замещен одной или более такими же или другими группами гидроксила, amino- или карбоксила.

В другом примере реализации вышепредставленных гетероариллов каждый R^{35} представляет собой атом водорода, углеродную цепь (C1-C6), которая включает в себя метил, этил, изопропил, циклоалкильную группу, которая включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, или группу



$-CH_2CH_2CONHMe$, $-CH_2CH_2CH_2NHMe$ или $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$.

В еще одном примере реализации вышепредставленных гетероариллов связность ароматического кольца находится в положении 5 или 6. Важно понимать, что любой из R^2 или R^4 может использовать группы гетероарила, указанные в настоящей заявке.

В четырнадцатом примере реализации композиции структурных формул (I) и (Ia), каждый R^2 и R^4 , независимо друг от друга, представляет собой фенил, арил или гетероарил, которые могут быть замещены, при условии что: (1) если L^1 представляет собой прямую связь и R^6 (и возможно R^5) - представляет собой водород, то R^2 не является 3,4,5-триметоксифенилом или 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифенилом; (2) если и L^1 и L^2 представляют собой прямые связи, R^6 представляет собой водород и R^5 - галоген-группу, то и R^2 и R^4 не являются одновременно 3,4,5-триметоксифенилом или 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифенилом; (3) если R^4 представляет собой 3-метоксифенил или 3-(C1-C6) алкоксифенил и R^2 - 3,4,5-тризамещенный фенил, то заместители, размещенные в положениях 3 и 4, не являются одновременно метокси- или (C1-C6) алкокси-группой;

(4) если R^2 представляет собой замещенный фенил и R^6 представляет собой водород, то R^5 не является циано- или $-C(O)NHR$ группой, где R – представляет собой водород или (C1-C6) алкил; и/или (5) если R^2 и R^4 представляют собой, каждый независимо друг от друга, замещенный или незамещенный пиррол или индол, то последние присоединяются к остальной части молекулы посредством кольцевого атома углерода. В альтернативном варианте, на R^2 распространяются замечания, изложенные в связи с первым или вторым примерами реализации настоящего изобретения.

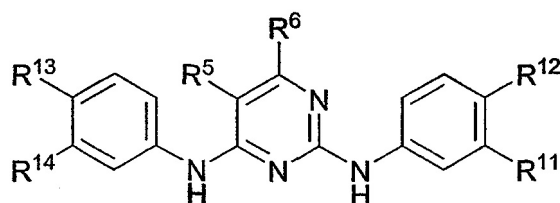
В данном четырнадцатом примере реализации настоящего изобретения заместители R^2 и R^4 могут быть одинаковыми или различными. Конкретные фенил, арил и/или гетероарилы, которые могут быть замещены, включают те из них, которые проиллюстрированы выше в двенадцатом и тринадцатом примерах реализации.

В пятнадцатом примере реализации композиции структурных формул (I) и (Ia),

включающих вышеописанные примеры реализации с первого по четырнадцатый, R^6 представляет собой водород и R^5 представляет собой электроотрицательную группу. Как будет понятно экспертам в данной области, электроотрицательные группы – это атомы или группы атомов с относительно сильной способностью притягивать к себе электроны. Конкретные примеры электроотрицательных групп в соответствии с рассмотренным четырнадцатым примером реализации включают в себя, не ограничиваясь ими, $-CN$, $-NC$, $-NO_2$, галоген-, бром-, хлор-, фтор-группы, (C1-C3) галогеналкил, (C1-C3) пергалогеналкил, (C1-C3) фторалкил, (C1-C3) перфторалкил, $-CF_3$, (C1-C3) галогеналкокси-группа, (C1-C3) пергалогеналкокси-группа, (C1-C3)

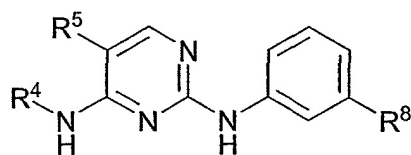
фторалкокси-группа, (C1-C3) перфторалкокси-группа, $-OCF_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)CF_3$ и $-C(O)OCF_3$ группы. В данном конкретном случае, электроотрицательная группа – это электроотрицательная группа, содержащая галоген, как, например, $-OCF_3$, $-CF_3$, бром-, хлор- или фтор-группы. В другом конкретном случае, R^5 представляет собой фтор-группу при условии, что, в соответствии с третьим примером реализации, состав не может быть произвольным.

В шестнадцатом примере реализации соединения со структурными формулами (I) и (Ia) соответствует соединениям, имеющим структурную формулу (Ib):



и их солям, гидратам, сольватам и N-оксидам, где R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} , все независимо друг от друга, выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксигруппы, (C1-C6) алкокси-группы и $-NR^cR^c$; и R^5 , R^6 и R^c соответствуют прежнему определению для структурной формулы (I), при условии, что, если каждый из R^{13} , R^5 и R^6 – водород, то R^{11} и R^{12} не являются одновременно метокси-группой, (C1-C6) алкокси-группой или (C1-C6) галогеналкокси-группой.

В семнадцатом примере реализации соединения со структурными формулами (I) и (Ia) представляет собой соединения, соответствующие структурной формуле (Ic):



и их солям, гидратам, сольватам и N-оксидам, где

R^4 выбран из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила и 3-гидроксифенила;

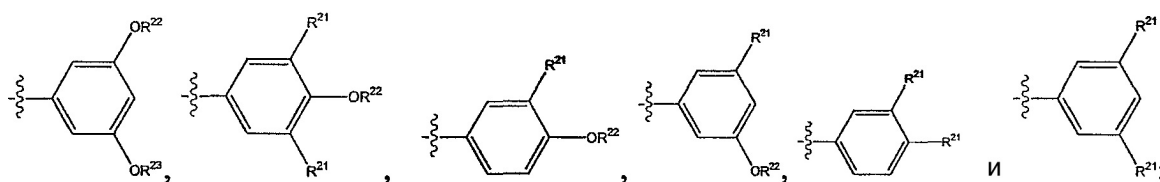
R^5 - F или $-CF_3$; и

R^8 - $-O(CH_2)_m-R^b$, где m и R^b соответствуют прежнему определению для структурной формулы (I). В конкретной реализации R^8 - $-O-CH_2-C(O)NH-CH_3$ и/или R^4 - гетероарил, соответствующий тринадцатому примеру реализации настоящего изобретения.

В восемнадцатом примере реализации, соединения со структурными формулами (I) и (Ia) включают в себя любые соединения, выбранные из Табл.1, которые подавляют каскад передачи сигнала рецептора Fc, активность Syk-киназы, каскад передачи сигнала рецептора, зависящего от Syk-киназы, или дегрануляцию клеток, измеренную *in vitro*, при условии, что соединения с указанными структурными формулами не являются соединениями, исключенными выше при описании третьего и/или других примеров реализации. В данном конкретном случае такие соединения имеют IC_{50} порядка 20 мкм или меньше по результатам измерений дегрануляции клеток в процессе анализа *in vitro*, как, например, анализ дегрануляции, описанный в разделе «Примеры».

В девятнадцатом примере реализации соединения со структурными формулами (I) и (Ia) включают в себя любые соединения, выбранные из Табл.1, которые подавляют каскад рецепторов $Fc\gamma R1$ или $Fc\epsilon R1$ с IC_{50} порядка 20 мкм или меньше по результатам анализа *in vitro*, как, например, анализ дегрануляции, описанный в разделе «Примеры», при необязательном условии, что соединения с указанными структурными формулами не являются соединениями, исключенными выше при описании третьего и/или других примеров реализации.

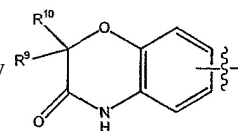
В двадцатом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia) включают в себя соединения, в которых R^2 выбран из групп, состоящих из



R^4 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d соответствуют описанным выше, R^5 представляет атом фтора, R^6 - атом водорода и каждый из R^{21} независимо является атомом галогена либо алкилом, который по усмотрению может быть замещен одной или более аналогичными или отличными галоидо-группами. Группы R^{22} и R^{23} , каждая независимо друг от друга, представляют собой атом водорода, метил или этил, которые, по усмотрению, могут быть замещены одной или более аналогичными или отличными галоидо-группами, каждое значение m независимо представляет собой целое число от 1 до 3, и каждое значение n независимо представляет собой целое число от 0 до 3.

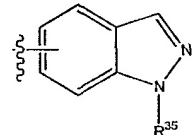
В двадцать первом примере реализации, соединения со структурной формулой (Ia)

включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой группу



в которой R^9 и R^{10} соответствуют описанным выше и дополнительно каждая в отдельности включают в себя атом водорода, группа R^2 представляет собой фенильную

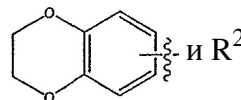
группу, замещенную одной или более аналогичными группами R^8 , или



где R^{35} соответствует вышеописанной. В одном конкретном случае, когда R^2 представляет собой фенильную группу, одна или более R^8 выбраны из галогена и алкокси-группы. В одном из примеров, фенильная группа является дву- или три-

замещенной одной или несколькими идентичными группами R^8 .

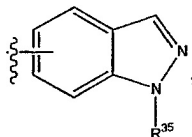
В двадцать втором примере реализации соединения со структурной формулой (Ia) включают соединения, в которых R^4 представляет собой группу



представляет фенильную группу, замещенную одной или несколькими идентичными группами R^8 . В одном конкретном случае, одна или более R^8 выбраны из галогена и алкокси-группы. В одном из примеров, фенильная группа является дву- или тризамещенной одной или несколькими идентичными группами R^8 .

В двадцать третьем примере реализации соединения со структурной формулой (Ia) включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой фенильную группу, замещенную одной или несколькими идентичными группами R^8 , где R^2 представляет

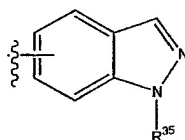
собой



примерах, фенильная группа R^4 является дву- или тризамещенной идентичными или различными атомами галогенов. В другом примере, R^4 является монозамещенной группой с атомом галогена. В одном из примеров, R^{35} является гидроксильной группой. В определенных случаях, гидроксильная группа может быть дополнительно превращена в эфирную группу, карбамат, и т.д.

В двадцать четвертом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia)

включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой

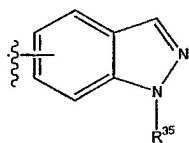


группа R^{35} соответствует описанной выше и R^2 представляет фенильную группу, замещенную одной или несколькими идентичными группами R^8 . В одном из примеров, R^{35} является атомом водорода или алкильной группой. В другом примере, фенильная группа R^2 является дву- или три-замещенной одной или несколькими идентичными

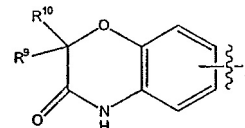
группами R^8 , и в частности, атомами галогенов.

В двадцать пятом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia)

включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой



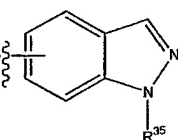
группа R^{35} соответствует описанной выше и R^2 представляет собой



в которой R^9 и R^{10} соответствуют описанным выше и дополнительно каждая в отдельности включают атом водорода. В одном из примеров, R^{35} является атомом водорода или алкильной группой, например, метилом, и R^9 и R^{10} представляют алкильные группы, например, группы метила.

В двадцать шестом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia) включают в себя соединения, в которых R^4 представляет двузамещенную фенильную группу, замещенную идентичными или отличными R^8 группами, и R^2 представляет

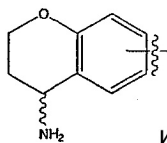
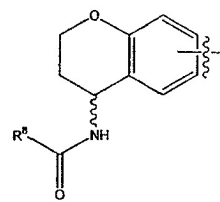
собой



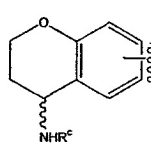
в которой группа R^{35} соответствует описанной выше. В конкретных

случаях, фенильная группа замещена атомом галогена и алкокси-группой, например, метокси-группой. В определенных примерах, R^{35} представляет атом водорода, алкильную группу, например, метил-группу, или гидроксильную группу. В конкретных случаях, гидроксильная группа может быть преобразована в эфирную группу, карбамат, и т.д.

В двадцать седьмом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia) включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой

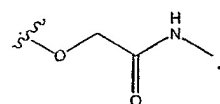


ИЛИ

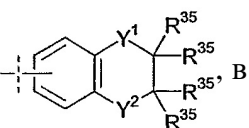


в которых R^8 и R^c соответствуют описанным

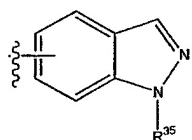
выше, и R^2 представляет фенильную группу, замещенную одной или более идентичными R^8 группами. В одном конкретном случае, R^c является атомом водорода или алкильной группой. В другом случае фенильная группа R^2 является дву- или тризамещенной одной или несколькими идентичными группами R^8 и, в частности, атомами галогенов или



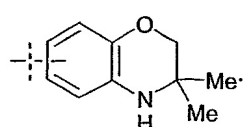
В двадцать восьмом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia)

включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой , в

которой Y^1 , Y^2 и каждая из групп R^{35} независимо друг от друга соответствуют

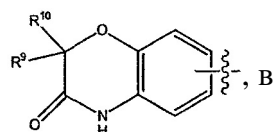
описанным выше, и R^2 представляет собой , в которой R^{35} соответствует

описанной выше. В одном случае двадцать восьмого примера реализации относительно R^4 , Y^1 представляет собой кислород, Y^2 представляет собой NH и одна или более групп R^{35} или часть R^4 являются алкильной группой, и в частности, группой метила. В конкретных случаях двадцать восьмого примера реализации две группы R^{35} , входящие в состав R^4 , образуют гем-диалкил компонент, и в частности, гем-диметил компонент,

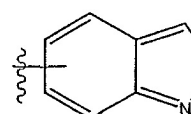
расположенный по соседству с NH группой, представленной в виде .

В конкретных случаях двадцать восьмого примера реализации, касающихся группы R^2 , R^{35} представляет собой атом водорода или алкильную группу, в частности, группу метила.

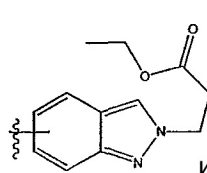
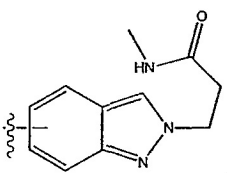
В двадцать девятом примере реализации соединения со структурной формулой (Ia)

включают в себя соединения, в которых R^4 представляет собой , в

которой R^9 и R^{10} соответствуют вышеописанным или представляют замещенную фенильную группу. В одном случае, фенильная группа является дву- или тризамещенной одной или несколькими идентичными группами R^8 . В частности, фенильная группа может быть дву- или тризамещенной одной или несколькими атомами галогенов, которые могут быть идентичными или различными. R^2 в двадцать девятом примере

реализации представляет собой , в которой R^{35} соответствует

вышеописанной. В одном из случаев двадцать девятого примера реализации, R^{35} группы R^2 не является метилом. В другом случае двадцать девятого примера реализации, R^2

является  или .

В тридцатом примере реализации применимом к примерам реализации с первого по двадцать девятый, R^5 представляет атом галогена, например, фтора, и R^6 представляет атом водорода.

Также конкретно описаны комбинации вышеприведенных примеров конкретных

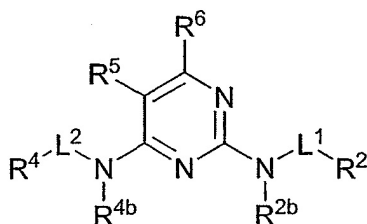
реализаций настоящего изобретения с первого по тридцатый.

Специалисты в данной области оценят то, что описанные в данной заявке соединения 2,4-пиримидиндиамина могут включать в себя функциональные группы, которые могут быть маскированы прогруппами для создания пролекарств. Такие пролекарства обычно, но не обязательно, фармакологически неактивны до тех пор, пока не переходят в свою активную лекарственную форму. Действительно, многие из соединений активного 2,4-пиримидиндиамина, описанные в Табл. 1 (см. ниже), включают в себя просоединения, которые являются гидролизуемыми или иначе расщепляемыми при условиях примирения. Например, группы сложного эфира обычно подвергаются кислотнo-катализируемому гидролизу для получения исходной карбоновой кислоты, если они находятся в условиях кислотной среды желудка, или подвергаются гидролизу, катализируемому основанием, если они находятся в условиях основной среды кишечника или крови. Таким образом, при назначении для орального применения 2,4-пиримидиндиамина, которые включают сложные эфиры, могут считаться пролекарствами соответствующей карбоновой кислоты независимо от того, имеет ли сложный эфир фармакологически активную форму. Исходя из данных Табл.1, многочисленные 2,4-пиримидиндиамина рассматриваемого изобретения, содержащие сложный эфир, активны в форме их сложного эфира, в форме «пролекарства».

В пролекарствах рассматриваемого изобретения любой имеющийся функциональный компонент можно маскировать с помощью прогруппы для получения пролекарства. Функциональные группы в соединениях 2,4-пиримидиндиамина, которые с помощью прогрупп могут быть маскированы для включения в прокомпонент, включают в себя, не ограничиваясь ими, амины (первичный и вторичный), гидроксилы, сульфанилы (тиолы), карбоксилы и т.д. В практике известны бесчисленные прогруппы, пригодные для маскирования таких функциональных групп для получения прокомпонентов, которые расщепляются при предпочтительных условиях применения. Все эти прогруппы, отдельно или в комбинациях, могут быть включены в пролекарства согласно настоящему изобретению.

В одном из иллюстративных примеров реализации, пролекарства согласно настоящему изобретению представляют собой соединения, соответствующие структурной формуле (I), в которой R^c и R^d могут представлять собой прогруппу в дополнение к ранее описанным альтернативным вариантам.

Замещение атомов водорода, присоединенных к N2 и N4 в 2,4-пиримидиндиаминах со структурной формулой (I), заместителями оказывает обратное влияние на активность компонентов. Однако, как оценят специалисты в этой области, эти атомы азота могут быть включены в просоединения, которые при условиях применения расщепляются с образованием 2,4-пиримидиндиаминов в соответствии со структурной формулой (I). Таким образом, в другом примере реализации, пролекарства согласно настоящему изобретению являются соединениями, соответствующими структурной формуле (II):



включающей соли, гидраты, сольваты и N-оксиды, в которой

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 соответствуют прежнему определению структурной формулы

(I); и

R^{2b} и R^{4b} , каждый независимо друг от друга, являются прогруппой. Конкретные примеры прогрупп в соответствии с этим примером реализации изобретения включают в себя, не ограничиваясь ими, (C1-C6) алкил, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NHR^{36}$ и $-S(O)_2R^{36}$, где R^{36} - (C1-C6) алкил, (C5-C15) арил и (C3-C8) циклоалкил.

В пролекарствах со структурной формулой (II) заместители могут выбираться в соответствии с указанными ранее при рассмотрении различных примеров реализации с первого по двадцатый для структурных формул (I) и (Ia) или комбинаций таких

примеров. Понятно, что многие из соединений и пролекарств согласно настоящему изобретению, как и различных образцов соединений, конкретно описанных и/или проиллюстрированных здесь, могут демонстрировать явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии.

Например, соединения и пролекарства согласно настоящему изобретению могут включать в себя один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать как стереоизомеры, как, например, изомеры с двойными связями (то есть, геометрические изомеры), энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве другого примера можно рассматривать соединения и пролекарства согласно настоящему изобретению, которые могут существовать в нескольких таутомерических формах, включая енольную форму, кетольную форму и их смесь. В качестве различных названий, формулы и структуры соединений в спецификации и заявках могут представлять только одну из возможных таутомерических форм, форм конформационной изомерии, оптической изомерии или геометрической изомерии. Следует понимать, что изобретение включает любые таутомерические формы, любые формы конформационной изомерии, оптической изомерии и/или геометрической изомерии соединений и пролекарств, имеющих одно или более преимуществ, описанных здесь, а также смеси этих разнообразных различных изомерных форм. В случаях ограниченной ротации вокруг структуры ядра 2,4-пиримидиндиамина, становится возможным образование атропных изомеров, которые также конкретно включены в соединения согласно настоящему изобретению.

Кроме того, специалистам в данной области должны понимать, что при включении в списки альтернативных заместителей членов, которые ввиду валентности или по другим причинам нельзя использовать для замещения конкретной группы, следует использовать только те члены списка, которые пригодны для замены конкретной группы. Например, очевидно, что пока все перечисленные альтернативные заместители для R^b могут быть использованы для замены алкильной группы, некоторые из альтернативных заместителей, такие как $=O$, не могут быть использованы для замены фенильной группы. Необходимо учесть, что имеются в виду только возможные комбинации пар групп-заместителей.

Соединения и/или пролекарства согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы в соответствии с их химической структурой или химическим названием. Если химическая структура и химическое название противоречат друг другу, определяющей при идентификации конкретного соединения является химическая структура.

В зависимости от природы различных заместителей, соединения и пролекарства 2,4-пиримидиндиамина, составляющие изобретение, могут иметь форму солей. Такие соли включают в себя соли, пригодные для фармацевтического применения

(«фармацевтически приемлемые соли»), соли, пригодные для ветеринарного применения, и т.д. Такие соли могут быть получены из кислот или оснований, что хорошо известно на практике.

В одном из примеров реализации соль является фармацевтически приемлемой.

- 5 Обычно, фармацевтически приемлемые соли – это те соли, которые сохраняют существенную часть одной или более желательных фармацевтических функций исходного компонента и которые пригодны для назначения людям. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли с кислотной добавкой, образованные с помощью неорганических кислот или органических кислот. Неорганические соли, пригодные для
- 10 формирования фармацевтически приемлемых солей с кислотной добавкой, включают в себя, не ограничиваясь ими, к примеру, следующие: гидрогалидные кислоты (например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота и т.д.), серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и им подобные. Органические кислоты, пригодные для формирования фармацевтически приемлемых солей с кислотной
- 15 добавкой, включают, к примеру, но не ограничиваются следующими: уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту,
- 20 лимонную кислоту, пальмитиновую (гексадекановую) кислоту, бензойную кислоту, 3-(4-гидроксibenzoил) бензойную кислоту, коричную (В-фенилакриловую) кислоту, мандельную кислоту, алкилсульфоновые кислоты (например, метансульфо-кислота, этансульфо-кислота, 1,2-этан-дисулфо-кислота, 2-гидроксиэтансульфо-кислота и т.д.), арилсульфо-кислоту (например, бензолсульфоновую кислоту, 4-хлоробензолсульфоновую
- 25 кислоту, 2-нафталиндисулфоновую кислоту, 4-толуолсульфо-кислоту, циклоалкилсульфоновые кислоты (например, камфорсульфо-кислота), 4-метилбицикло [2.2.2]-окт-2-ене-1-карбоксильную кислоту, глюкогептонную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, лаурилсерную серную кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту,
- 30 гидроксинафтойную кислоту, салициловую кислоту, стеариновую (октадекановую) кислоту, муконовую кислоту и им подобные.

- Фармацевтически приемлемые соли также включают в себя соли, образованные путем замещения протона кислоты, присутствующего в исходном соединении, ионом металла (например, ионом щелочного, щелочно-земельного металла или алюминия),
- 35 ионом аммония или путем согласования с органическим основанием (например, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин, морфолин, пиперидин, диметиламин, диэтиламин и т.д.).

- Соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению, также как и их соли, могут находиться в форме гидратов, сольватов и N-оксидов, хорошо известных
- 40 на практике.

6.3. Способы синтеза

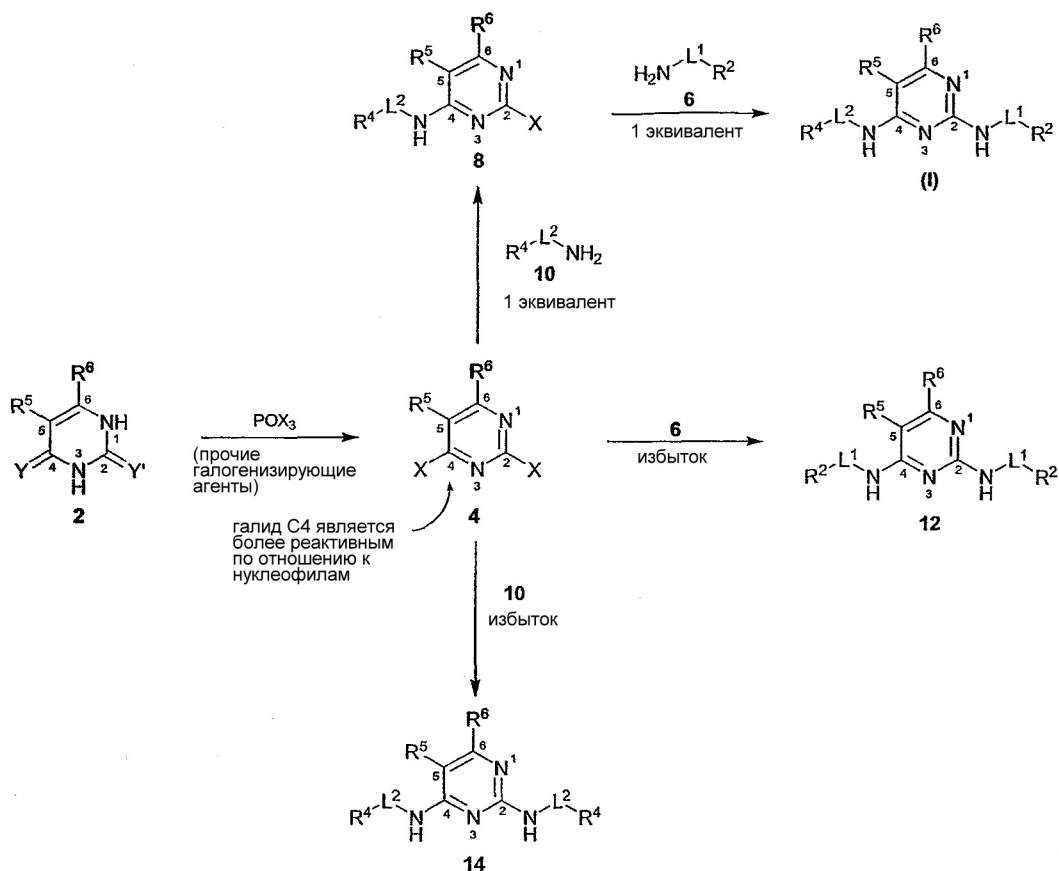
- Соединения и пролекарства согласно изобретению можно синтезировать различными способами с использованием коммерчески доступных исходных материалов и/или исходных материалов, полученных обычными синтетическими способами. Различные
- 45 способы, которые могут быть использованы для синтеза компонентов 2,4-пиримидиндиамина и пролекарств согласно настоящему изобретению, описаны в патенте США № 5 958 935, ссылка на который приведена в настоящей заявке. Конкретные примеры, описывающие синтез многочисленных компонентов и

пролекарств согласно настоящему изобретению, также как и их промежуточных соединений, представлены в разделе «Примеры». Все соединения, имеющие структурные формулы (I), (Ia) и (II), могут быть получены посредством несложной модификации этих способов.

Разнообразие возможных путей синтеза, которые можно использовать для синтезирования соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению, описано ниже в схемах (I)-(XI). В схемах (I)-(XI) соединения с одинаковыми номерами имеют подобные структуры. Эти способы можно традиционно использовать для синтезирования пролекарств, соответствующих структурной формуле (II).

В одном из примеров реализации соединения могут быть синтезированы из замещенных или незамещенных урацилов или тиюрацилов, как показано ниже на схеме (I):

Схема (I)



На схеме (I) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 соответствуют прежнему определению структурной формулы (I), X – представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I), а Y и Y', каждый независимо друг от друга, выбраны из группы, содержащей O и S. Исходя из схемы (I), урацил или тиюрацил 2 дигалогенизирован в 2- и 4-положениях с помощью стандартного галогенизирующего вещества POX_3 (или другого стандартного галогенизирующего вещества) в стандартных условиях для получения 2,4-бисгал-пиримидина 4. В

зависимости от заместителя R^5 , в пиримидине 4 галид в положении C4 является более реактивным по отношению к электронно-донорным веществам, чем галид в положении C2. Это различие в реактивности может быть использовано для синтезирования 2,4-пиримидиндиамина, соответствующих структурной формуле (I), посредством реакции 2,4-бисгалогенпиримидина 4 с одним эквивалентом амина 10, производящего 4N-

замещенный-2-галоген-4-пиримидинамин 8, за которым следует амин 6 для получения 2,4-пиримидиндиамина, соответствующего структурной формуле (I). 2N,4N-бис (замещенные)-2,4-пиримидиндиамины 12 и 14 могут быть получены при реакции 2,4-бисгалогенпиримидина 4 с избытком компонентов 6 или 10 соответственно.

5 В большинстве случаев, как показано на схеме, галид C4 более реактивен по отношению к электронно-донорным веществам. Однако, как должно быть понятно специалистам, свойства заместителя R⁵ могут изменить эту реактивность. Например, если R⁵ представляет собой трифторметил, то в результате реакции образуется смесь
10 50:50 4N-замещенного-4-пиримидинамина 8 и соответствующего 2N-замещенного-2-пиримидинамина. Независимо от того, что собой представляет заместитель R⁵, региоселективность реакции можно регулировать с помощью подбора растворителя и других условий синтеза (таких как температура), что хорошо известно из практики.

Реакции, иллюстрированные на схеме (I), могут протекать быстрее в случае
15 микроволнового нагрева реакционной смеси. В этом случае можно использовать следующие условия: нагрев до 175°C в этаноле в течение 5-20 мин. в реакторе Смита (производства компании Personal Chemistry) в герметичной трубке (при давлении 20 бар).

Исходные материалы урацил или тиюрацил 2 можно приобрести на коммерческой
20 основе или получить, используя стандартную методику, применяемую в органической химии. В качестве примера коммерческих урацилов и тиюрацилов, которые можно использовать как исходные материалы для реакций по схеме (I), можно использовать урацил, поставляемый компанией Aldrich (№ по каталогу 13,078-8; CAS Registry 66-22-8); 2-тио-урацил (Aldrich, №11,558-4; CAS Registry 141-90-2); 2,4-дитиюрацил (Aldrich,
25 №15,846-1; CAS Registry 2001-93-6); 5-ацетюрацил (Chem. Sources Int'l 2000, Registry CAS 6214-65-9); 5-азидюрацил; 5-аминоурацил (Aldrich №85,528-6; Registry CAS 932-52-5); 5-бромюрацил (Aldrich №85,247-3; Registry CAS 51-20-7); 5-(транс-2-бромвинил)-урацил (Aldrich №45,744-2; Registry CAS 69304-49-0); 5-(транс-2-хлорвинил)-урацил (Registry CAS 81751-48-2); 5-(транс-2-карбоксивинил)-урацил; урацил-5-карбоновая кислота
30 (гидрат 2,4-дигидроксипиримидин-5-карбоновой кислоты; Aldrich №27,770-3; Registry CAS 23945-44-0); 5-хлорюрацил (Aldrich №22,458-8; Registry CAS 1820-81-1); 5-цианюрацил (Chem. Sources Int'l 2000; Registry CAS 4425-56-3); 5-этилюрацил (Aldrich №23,044-8; Registry CAS 4212-49-1); 5-этилиурацил (Registry CAS 37107-81-6); 5-фторюрацил (Aldrich №85,847-1; Registry CAS 51-21-8); 5-иодюрацил (Aldrich №85,785-8; Registry CAS 696-07-
35 1); 5-метилурацил (тимин; Aldrich №13,199-7; Registry CAS 65-71-4); 5-нитроурацил (Aldrich №85,276-7; Registry CAS 611-08-5); урацил-5-сульфаминовая кислота (Chem. Sources Int'l 2000; Registry CAS 5435-16-5); 5-трифторметилурацил (Aldrich №22,327-1; Registry CAS 54-20-6); 5-(2,2,2-трифторэтил)-урацил (Registry CAS 155143-31-6); 5-(пентафторэтил)-урацил (CAS Registry 60007-38-3); 6-аминоурацил (Aldrich №A5060-6;
40 Registry CAS 873-83-6) урацил-6-карбоновая кислота (оротовая кислота; Aldrich №0-840-2; Registry CAS 50887-69-9); 6-метилурацил (Aldrich №D11,520-7; Registry CAS 626-48-2); урацил-5-амино-6-карбоновая кислота (5-аминооротовая кислота; Aldrich №19,121-3; Registry CAS #7164-43-4); 6-амино-5-нитрозоурацил (6-амино-2,4-дигидрокси-5-нитрозопиримидин; Aldrich №27,689-8; Registry CAS 5442-24-0); урацил-5-фтор-6-
45 карбоновая кислота (5-фтороротовая кислота; Aldrich №42,513-3; Registry CAS 00000-00-0); и урацил-5-нитро-6-карбоновая кислота (5-нитрооротовая кислота; Aldrich №18,528-0; Registry CAS 600779-49-9). Дополнительные 5-, 6- и 5,6-замещенные урацилы и/или тиюрацилы можно приобрести в компаниях General Intermediates of Canada, Inc.,

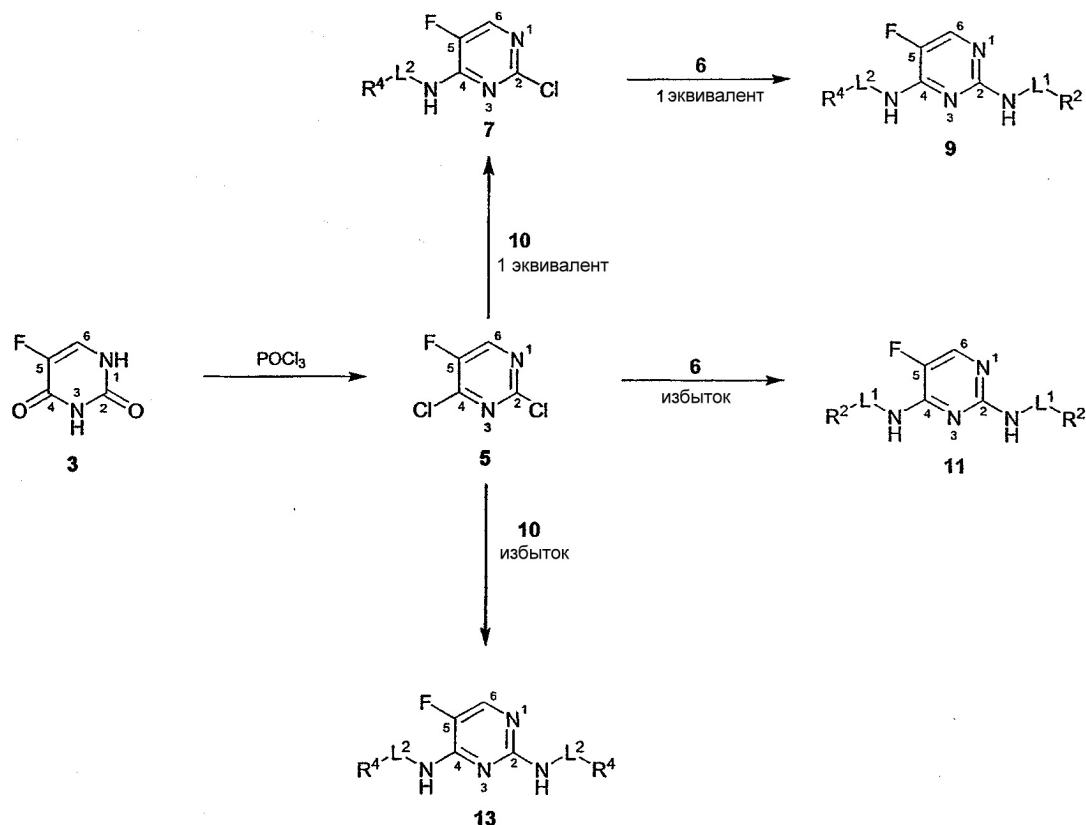
(Эдмонтон, шт. Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) и/или Interchim (Франция) (www.interchim.com), производящих химические реактивы, или могут быть получены, используя стандартную методику. Ниже представлено большое количество ссылок на учебники, в которых изложены подходящие синтетические способы.

Амины 6 и 10 можно приобрести в коммерческих источниках или, альтернативно, можно синтезировать, используя стандартную технику. Например, необходимые амины можно синтезировать из нитро-прекурсоров, используя стандартные химические способы. Примеры конкретных реакций приведены в разделе «Примеры». См. также Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.

Из практики известно, что в некоторых случаях амины 6 и 10 и/или заместители R^5 и/или R^6 на урациле или тиюрациле 2 могут включать функциональные группы, требующие защиты при синтезировании. Конкретные особенности любой используемой защитной группы (групп) будет зависеть от особенностей функциональной группы, которую необходимо защитить, и это будет учтено специалистами в данной области. Руководство по отбору подходящих защитных групп, а также синтетических стратегий для их присоединения и удаления, можно найти, например, в работе: Грин и Ватс, Защитные группы в органическом синтезе, 3-е издание, изд-во: Джон Уайли энд Санс, Нью-Йорк, 1999 г. (Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3d Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)) и в ссылках, упоминаемых далее в тексте (далее – «Грин и Ватс»).

Конкретный пример реализации реакции по Схеме (I), в которой в качестве исходного материала используется 5-фторурацил (Aldrich, №32,937-1), представлена ниже на Схеме (Ia):

Схема (Ia)



На схеме (Ia) R^2 , R^4 , L^1 и L^2 соответствуют их предыдущему определению для схемы (I). Согласно схеме (Ia), 5-фторурацил 3 галогенизирован с помощью $POCl_3$ для получения 2,4-дихлор-5-фторпиримидина 5, который затем реагирует с избыточным амином 6 или 10 для получения N2,N4-бис замещенного 5-фтор-2,4-пиримидиндиамина 11 или 13 соответственно. Альтернативно, асимметричный 2N,4N-двузамещенный-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин 9 может быть получен в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина 5 с одним эквивалентом амина 10 (с образованием 2-хлор-N4-замещенного-5-фтор-4-пиримидинамина 7), а затем – с одним или более эквивалентами амина 6.

В другом примере реализации соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из замещенных или незамещенных цитозинов, представленных ниже на схемах (IIa) и (IIb):

Схема (IIa)

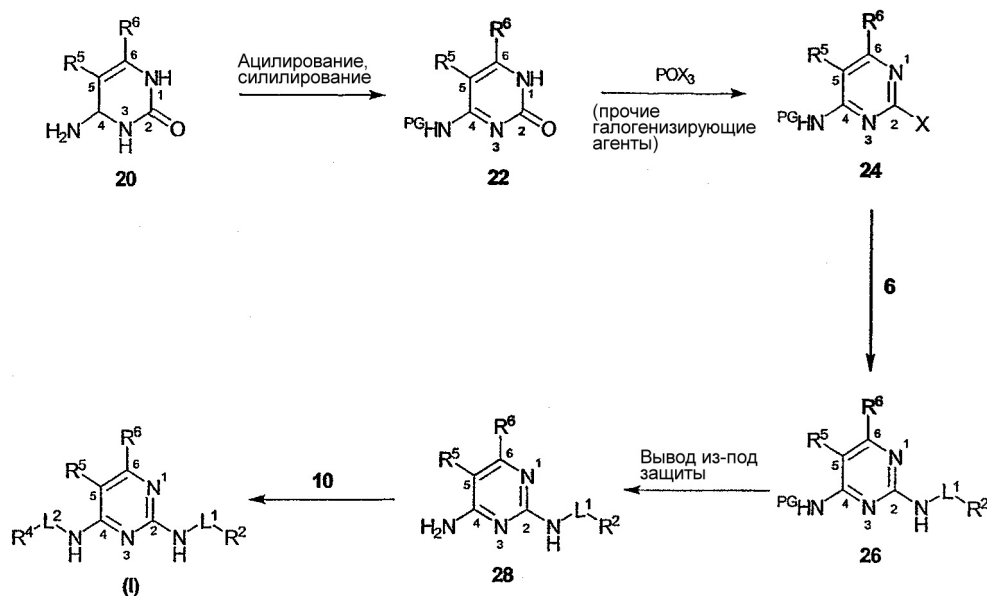
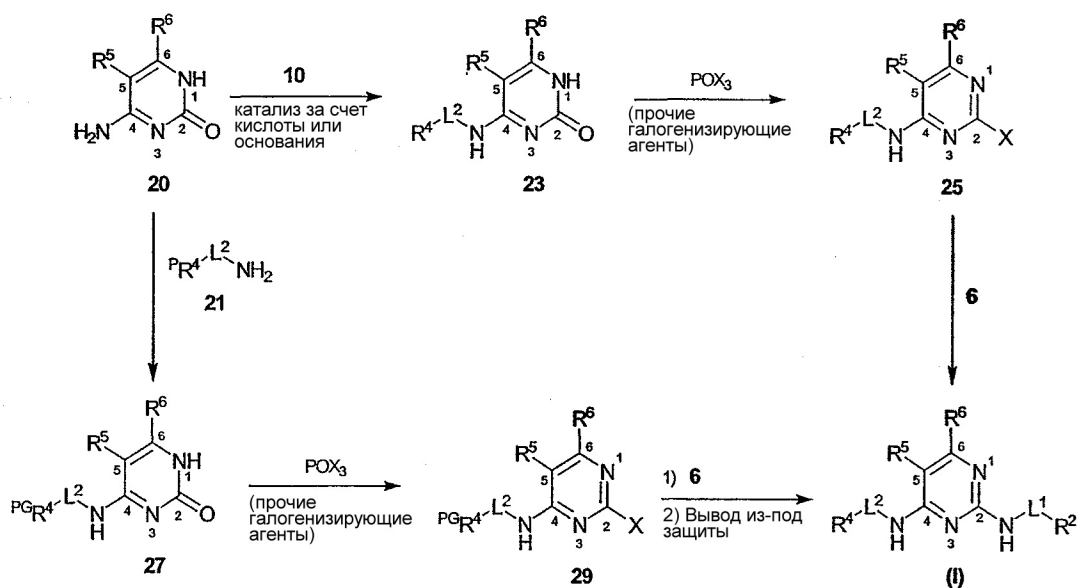


Схема (IIb)



На схемах (IIa) и (IIb) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 и X соответствуют прежнему их

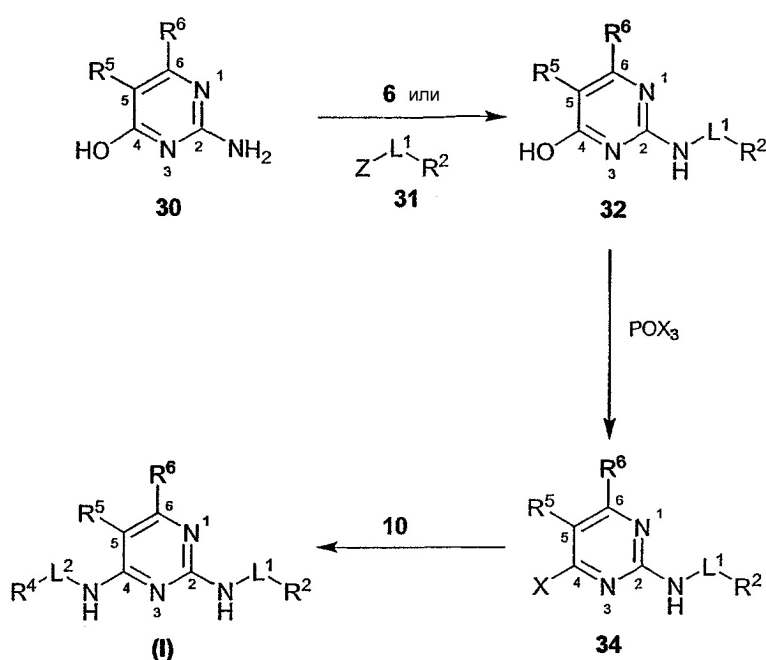
определению для схемы (I), а PG представляет защитную группу. Исходя из схемы (IIa), экзоциклический амин С4 цитозина 20 сначала защищается подходящей защитной группой PG с образованием N4-защищенного цитозина 22. Для конкретного руководства относительно защитных групп, используемых в данном контексте, см. Vorbruggen and Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, pp. 1-631). Защищенный цитозин 22 галогенирует в положении С2 в стандартных условиях с помощью стандартного реагента галогенизации с образованием 2-хлор-4N-защищенного-4-пиримидинамина 24. Реакция с амином 6, сопровождаемая снятием защиты с экзоциклического амина С4 и реакцией с амином 10, приводит к образованию 2,4-пиримидиндиамина, соответствующего структурной формуле (I).

В альтернативном случае, исходя из схемы (IIb), цитозин 20 может вступать в реакцию с амином 10 или защищенным амином 21, с получением N4-замещенного цитозина 23 или 27, соответственно. Эти замещенные цитозины затем могут быть, как описано выше, галогенированы, выведены из защиты (в случае N4-замещенного цитозина 27) и вступить в реакцию с амином 6 для получения 2,4-пиримидинамина, соответствующего структурной формуле (I).

Коммерчески доступные цитозины, которые могут быть использованы как исходные материалы в схемах (IIa) и (IIb), включают в себя, не ограничиваясь перечисленным, цитозин (Aldrich №14,201-8; Registry CAS 71-30-7); N⁴-ацетилцитозин (Aldrich №37,791-0; Registry CAS 14631-20-0); 5-фторцитозин (Aldrich №27,159-4; Registry CAS 2022-85-7); и 5-(трифторметил)-цитозин. Другие подходящие цитозины, применимые как исходные материалы в схемах (IIa), можно приобрести в компаниях General Intermediates of Canada, Inc., (Эдмонтон, шт. Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) и/или Interchim (Франция) (www.interchim.com), или получить с помощью стандартной методики. Ниже дается большое количество ссылок на руководства по синтетическим способам их получения.

Еще в одном примере реализации соединения 2,4-пиримидиндиамина рассматриваемого изобретения могут быть синтезированы из замещенных или незамещенных 2-амино-4-пиримидинолов, как ниже показано на схеме (III):

Схема (III)



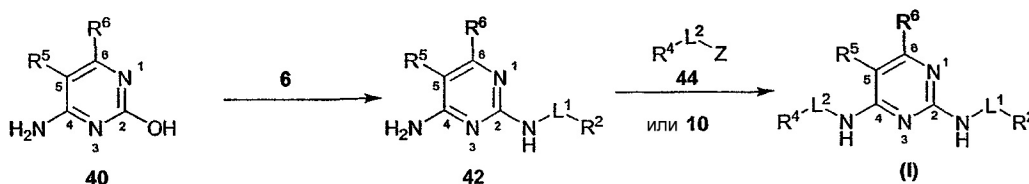
На схеме (III) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 и X соответствуют их описанию на схеме (I), а Z – замещаемая группа, ниже подробнее рассматриваемая в связи со схемой IV. Исходя из схемы (III), 2-амино-4-пиримидинол 30 вступает в реакцию с амином 6 (или по выбору – с защищенным амином 21) для получения N2-замещенного-4-пиримидинола 32, который затем подвергается гологенизации, как описано выше, для получения N2-замещенного-4-галоген-2-пиримидинамина 34. Дополнительное снятие защиты (например, если защищенный амин 21 был использован на первом этапе), сопровождаемое реакцией с амином 10, приводит к образованию 2,4-пиримидинамина, соответствующего структурной формуле (I). В альтернативном случае, пиримидинол 30 может вступить в реакцию с ацилирующим веществом 31.

Подходящие и коммерчески доступные 2-амино-4-пиримидинолы 30, которые можно использовать как исходные материалы в схеме (III), включают в себя, не ограничиваясь ими, 2-амино-6-хлор-4-пиримидинол гидрат (Aldrich, №A4702-8; Registry CAS 00000-00-0) и 2-амино-6-гидрокси-4-пиримидинол (Aldrich, №A5040-1; Registry CAS 56-09-7).

Другие 2-амино-4-пиримидинолы 30, применимые как исходные материалы в схеме (III), можно приобрести в компаниях General Intermediates of Canada, Inc., (Эдмонтон, шт. Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) и/или Interchim (Франция) (www.interchim.com), или получить с помощью стандартной методики. Ниже дается большое количество ссылок на руководства по синтетическим способам их получения.

В альтернативном случае, соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из замещенных или незамещенных 4-амино-2-пиримидинолов, как ниже показано на схеме (IV):

Схема (IV)



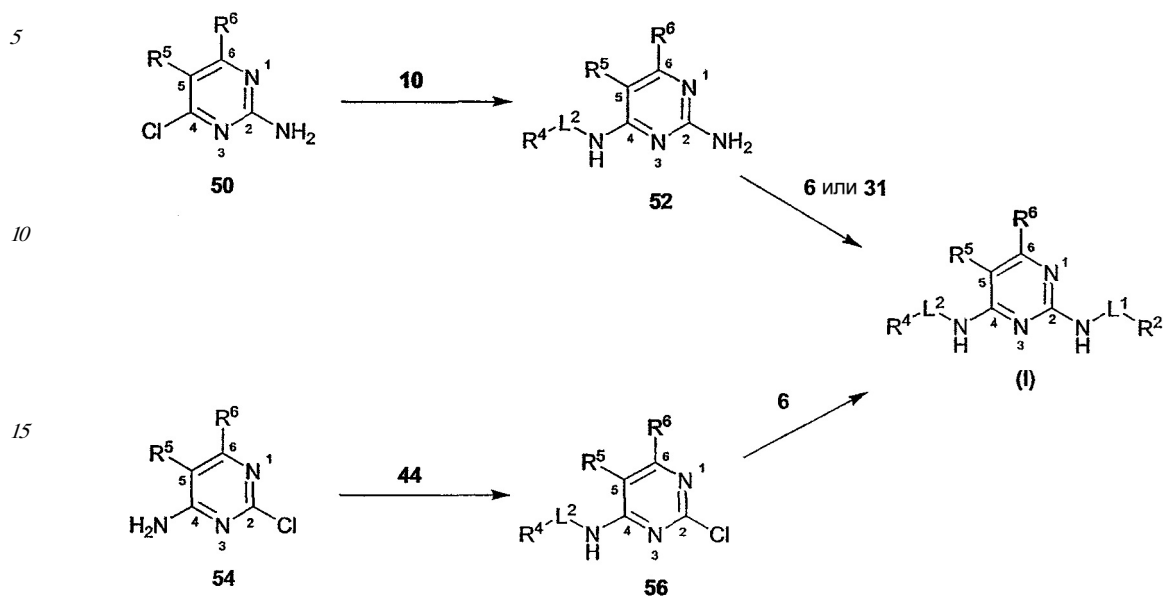
На схеме (IV) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 соответствуют их обозначениям на схеме (I), а Z представляет замещаемую группу. Исходя из схемы (IV), C2-гидроксил 4-амино-2-пиримидинол 40 более реактивен по отношению нуклеофилам, чем C4-амин настолько, что реакция с амином 6 приводит к образованию N2-замещенного-2,4-пиримидиндиамина 42. Последующая реакция с компонентом 44, который включает в себя хорошую замещаемую группу Z или амин 10, приводит к образованию 2,4-пиримидинамина, соответствующего структурной формуле (I). Компонент 44 может включать в себя практически любую замещаемую группу, которая может быть заменена C4-амином N2-замещенного-2,4-пиримидиндиамина 42. Подходящие замещаемые группы Z включают в себя, не ограничиваясь ими, галогены, метансульфонилокси-группу (мезилокси; «OM»), трифторметанесульфонилокси-группу («OTf») и п-толуолсульфонилокси-группу (тозилокси; «OT»), бензол сульфоилокси-группу («безилат») и метанитробензол сульфоилокси-группу («нозилат»). Другие подходящие замещаемые группы хорошо известны специалистам в данной области.

Замещенный 4-амино-2-пиримидиол, используемый в качестве исходного материала, может быть получен на коммерческой основе или синтезирован с использованием стандартной методики. Ниже дается большое количество ссылок на руководства по синтетическим способам их получения.

В еще одном примере реализации соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно

настоящему изобретению могут быть получены из 2-хлор-4-аминопиридина или 2-амино-4-хлорпиримидинов, как ниже показано на схеме (V):

Схема (V)

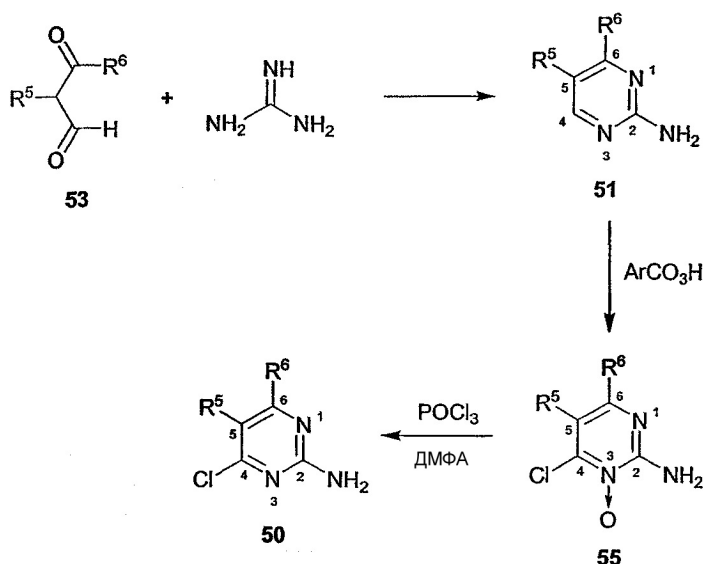


На схеме (V) R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L² и X соответствуют ранее описанным на схеме (I), а Z соответствует его обозначению на схеме (IV). Исходя из схемы (V), 2-амино-4-хлорпиридин 50 вступает в реакцию с амином 10 с образованием 4N-замещенного-2-пиридиндиамина 52, который, следуя реакции с компонентом 31 или амином 6, образует 2,4-пиридинамин, соответствующий структурной формуле (I). В альтернативном случае, 2-хлор-4-аминопиридин 54 может вступать в реакцию с компонентом 44, а затем - с амином для получения соединения, соответствующего структурной формуле (I).

Примеры коммерчески доступных исходных материалов для использования в схеме (V) включают в себя, но не ограничиваются разновидностями пиримидинов 50 и 54 включая 2-амино-4,6-дихлорпиридин (Aldrich №A4860-1; Registry CAS 56-05-3); 2-амино-4-хлор-6-метоксипиридин (Aldrich №51,864-6; Registry CAS 5734-64-5); 2-амино-4-хлор-6-метилпиридин (Aldrich №12,288-2; Registry CAS 5600-21-5); и 2-амино-4-хлор-6-метилтиопиридин (Aldrich №A4600-5; Registry CAS 1005-38-5). Дополнительный исходный материал на основе пиридина можно приобрести в компаниях General Intermediates of Canada, Inc., (Эдмонтон, шт. Альберта, Канада) (www.generalintermediates.com) и/или Interchim (Франция) (www.interchim.com), или получить, используя стандартную методику. Ниже дается большое количество ссылок на руководства по синтетическим способам их получения.

В альтернативном случае, 4-хлор-2-пиридинамины 50 можно получить, как показано ниже на схеме (Va):

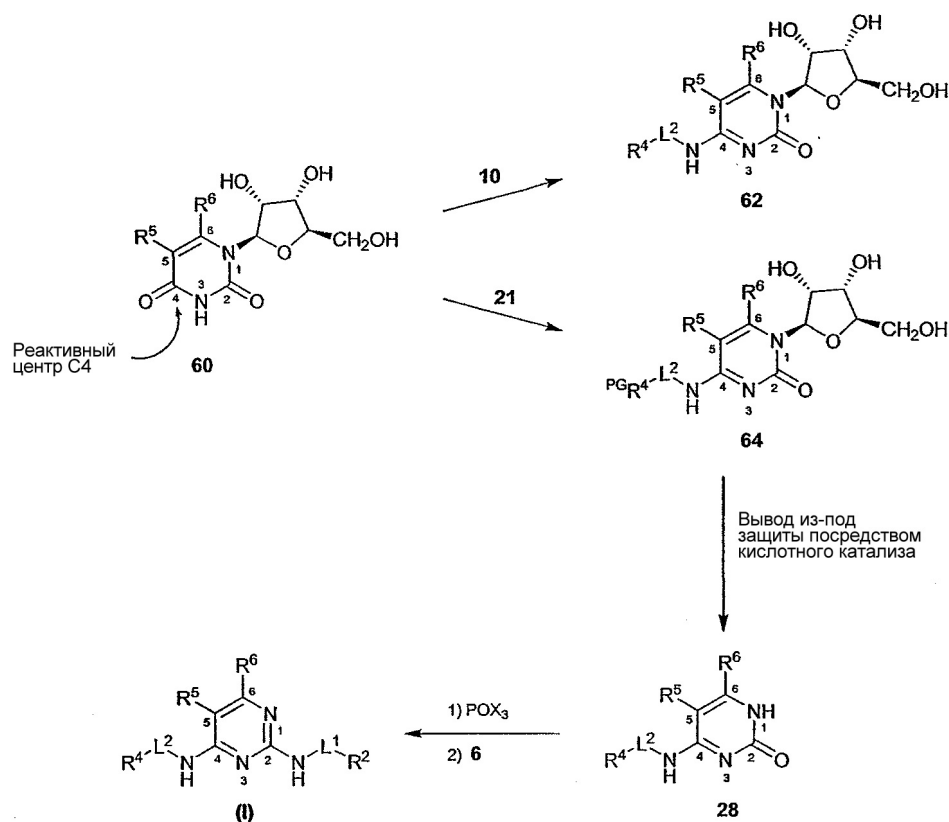
Схема (Va)



На схеме (Va) R⁵ и R⁶ соответствуют своим обозначениям в структурной формуле (I). На схеме (Va) дикарбонил 53 вступает в реакцию с гуанидином для получения 2-пиримидинамина 51. Реакция с надкислотами типа м-хлорпербензойной кислоты, трифторперуксусной кислоты или комплекса перекиси водорода с мочевиной приводит к образованию N-оксида 55, который затем галогенизируется, с получением 4-хлор-2-пиримидинамина 50. Соответствующие 4-галоген-2-пиримидинамины можно получить с помощью подходящих галогенирующих веществ.

В еще одном примере реализации изобретения соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению могут быть получены из замещенных или незамещенных уридинов, как показано ниже на схеме (VI):

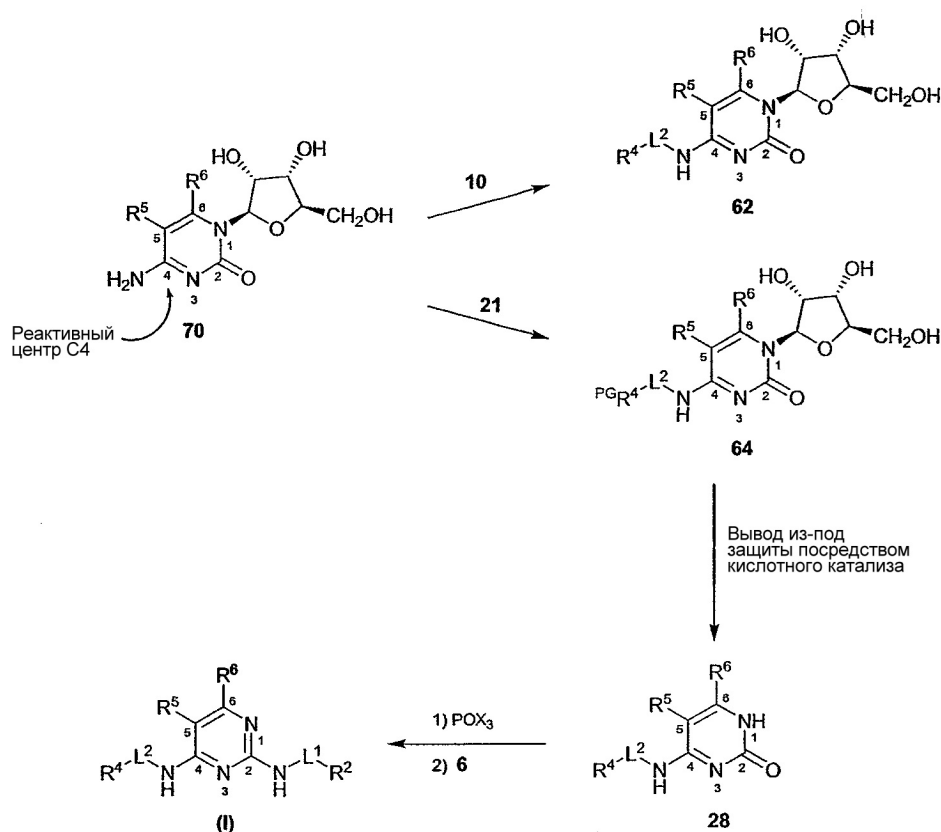
Схема (VI)



На схеме (VI) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 и X соответствуют своим обозначениям на схеме (I), а верхний индекс PG представляет собой защитную группу, рассмотренную в связи со схемой (IIb). Согласно схеме (VI), уридин 60 имеет такой реактивный центр C4, что реакция с амином 10 или защищенным амином 21 приводит к образованию N4-замещенного цитидина 62 или 64 соответственно. Снятие защиты с N4-замещенных 62 или 64 с помощью кислотного катализатора (когда «PG» представляет собой кислотно-неустойчивую защитную группу) дает N4-замещенный цитозин 28, который затем может быть галогенизирован в C2-положении и вступить в реакцию с амином 6 для получения 2,4-пиримидинадиамина, соответствующего структурной формуле (I).

Аналогичным образом в качестве исходного материала также можно использовать цитидины, как показано ниже на схеме (VII):

Схема (VII)



На схеме (VII) R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 и X соответствуют своим обозначениям на схеме (I), а верхний индекс PG представляет защитную группу, как указывалось выше. Исходя из схемы (VII), подобно иридину 60, цитидин 70 имеет такой реактивный центр C4, что реакция с амином 10 или защищенным амином 21 приводит к образованию N4-замещенного цитидина 62 или 64, соответственно. Эти цитидины 62 и 64 затем обрабатываются, как изложено выше для схемы (VI), чтобы получить 2,4-пиримидиндиамина, соответствующий структурной формуле (I).

Несмотря на то, что схемы (VI) и (VII) приведены в качестве примера с рибозилнуклеозидами, опытному специалисту в этой области ясно, что можно использовать соответствующие 2'-дезоксириб- и 2',3'-дидезоксирибонуклеозиды, а также нуклеозиды, включающие в себя сахара или аналоги сахаров, отличающиеся от рибозы.

Многочисленные уридины и цитидины, пригодные для использования в качестве исходного материала в схемах (VI) и (VII), известны специалистам и включают в себя,

например, 5-трифторметил-2'-дезокситидин (Chem. Sources, №ABCR F07669; Registry CAS 66,384-66-5); 5-бромуридин (Chem. Sources Int'l 2000, Registry CAS 957-75-5); 5-йодо-2'-дезокситидин (Aldrich, №1-775-6; Registry CAS 54-42-2); 5-фторуридин (Aldrich, №32,937-1; Registry CAS 316-46-1); 5-йодуридин (Aldrich, №85,259-7; Registry CAS 1024-99-3); 5-(трифторметил)уридин (Chem. Sources Int'l 2000; Registry CAS 70-00-8); 5-трифторметил-2'-дезокситидин (Chem. Sources Int'l 2000; Registry CAS 70-00-8).

Дополнительные уридины и цитидины, которые могут быть использованы в качестве исходного материала в Схемах (VI) и (VII), можно приобрести в компаниях General Intermediates of Canada, Inc., (Эдмонтон, шт. Альберта, Канада)

(www.generalintermediates.com) и/или Interchim (Франция) (www.interchim.com), или получить, используя стандартную методику. Ниже дается большое количество ссылок на руководства по способам их искусственного получения.

Соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению также могут быть синтезированы из замещенных пиримидинов, таких как хлоро-замещенные пиримидины, как показано ниже на схемах (VIII) и (IX):

Схема (VIII)

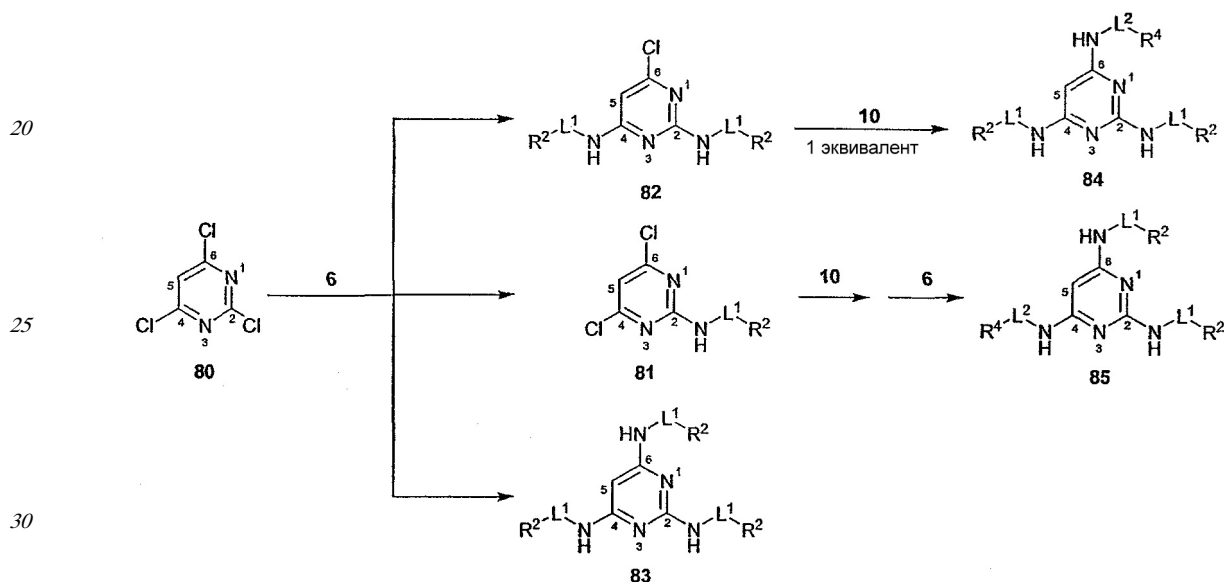
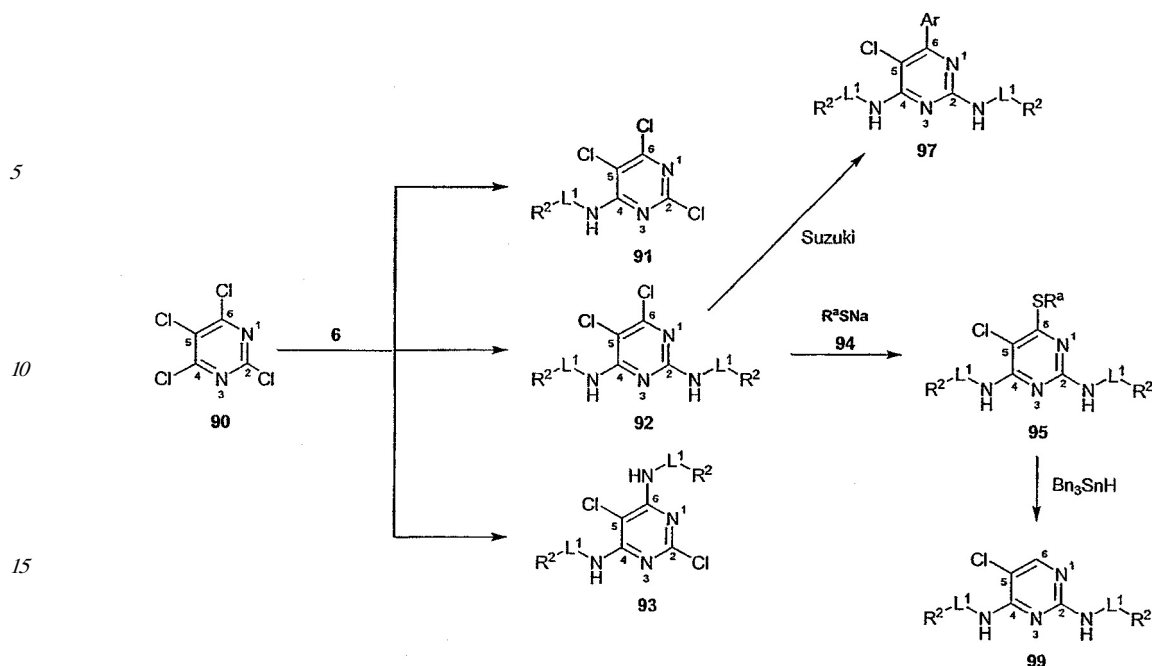


Схема (IX)



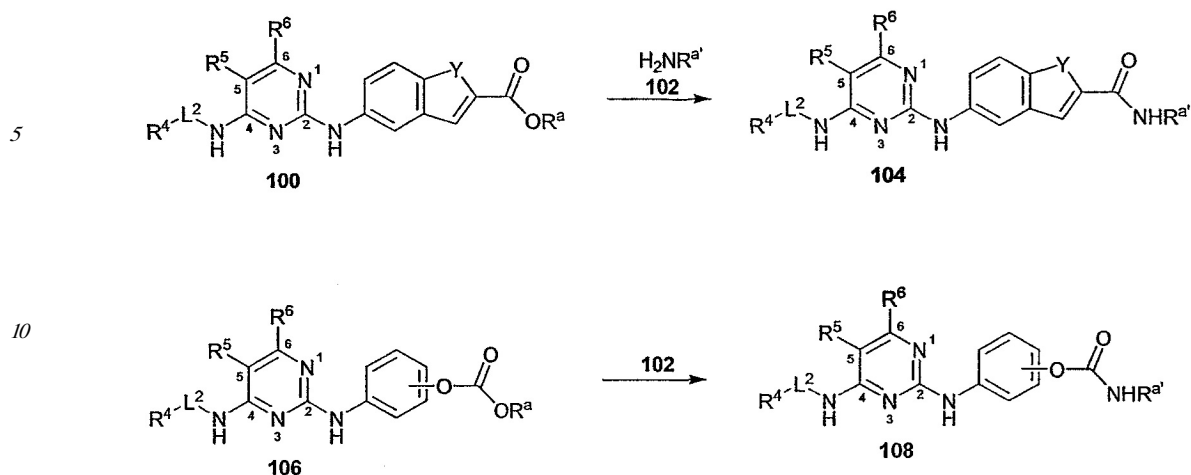
На схемах (VIII) и (IX) R^2 , R^4 , L^1 , L^2 и R^a соответствуют своим обозначениям в структурной формуле (I), а «Ar» представляет собой группу арилов. Исходя из схемы (VIII), реакция 2,4,6-трихлорпиримидина 80 (Aldrich №T5,620-0; CAS №3764-01-0) с амином 6 приводит к образованию трех соединений: замещенного пиримидина моно-, ди- и триаминов 81, 82 и 83, которые могут быть разделены и изолированы с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) или другой обычной методики. Моно- и диамины 81 и 82 могут в дальнейшем вступать в реакцию с аминами 6 и/или 10 с образованием N2,N4,N6-тризамещенных-2,4,6-пиримидинтриаминов 84 и 85, соответственно.

N2,N4-бис-замещенные-2,4-пиримидиндиамины можно получить способом, аналогичным показанному на схеме (VIII), используя в качестве исходных материалов 2,4-дихлор-5-метилпиримидин или 2,4-дихлорпиримидин. В этом случае однозамещенный пиримидинамин, соответствующий соединению 81, не образуется. Вместо этого протекает реакция непосредственного образования N2,N4-бис-замещенный-2,4-пиримидиндиамина.

Исходя из схемы (IX), 2,4,5,6-тетрахлорпиримидин 90 (Aldrich №24,671-9; CAS №1780-40-1) взаимодействует с избыточным амином 6, с получением смеси трех компонентов: 91, 92, и 93, которые могут быть разделены и изолированы с помощью ВЭЖХ или стандартной методики. Как показано, N2,N4-бис-замещенный -5,6,-дихлор-2,4-пиримидиндиамин 92 затем при наличии галида C6 может реагировать, например, с нуклеофильным веществом 94, с получением соединения 95. В альтернативном случае соединение 92 может быть превращено в N2,N4-бис-замещенный -5-хлор-6-арил-2,4-пиримидиндиамин 97 с помощью реакции Сузуки (Suzuki). 2,4-пиримидиндиамин 95 можно превратить в 2,4-пиримидиндиамин 99 с помощью реакции с Bn_3SnH .

Специалистам в данной области понятно, что 2,4-пиримидиндиамины согласно настоящему изобретению, синтезированные с помощью способов, описанных выше, или с помощью других хорошо известных способов, также могут быть использованы как исходные материалы и/или промежуточные продукты для синтеза дополнительных компонентов 2,4-пиримидиндиамина согласно изобретению. Конкретный пример показан ниже на схеме (X):

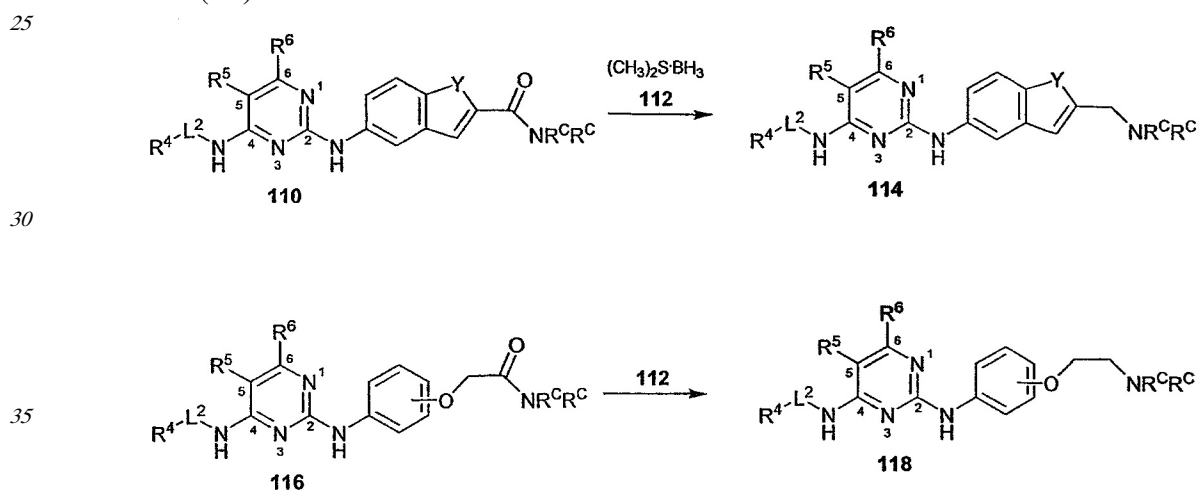
Схема (X)



На схеме (X) R^4 , R^5 , R^6 , L^2 и R^a соответствуют своим обозначениям в структурной формуле (I). Каждый R^a независимо представляет собой R^a и может быть таким же или отличаться от представленного R^a . Исходя из схемы (X), карбоновая кислота или сложный эфир 100 могут быть преобразованы в амид 104 с помощью реакции с амином 102. В амине 102 R^a может быть таким же или может отличаться от R^a кислоты или эфира 100. Аналогичным образом, эфир углекислой соли 106 может быть преобразован в карбамат 108.

Второй конкретный пример показан ниже на схеме (XI):

Схема (XI)



На Схеме (XI) R^4 , R^5 , R^6 , L^2 и R^c соответствуют своим обозначениям в структурной формуле (I). Исходя из Схемы (XI), амид 110 или 116 может быть преобразован в амин 114 или 118, соответственно, благодаря сокращению содержания бора с помощью комплекса метилсульфида бора 112. Другие подходящие реакции для синтеза соединений 2,4-пиримидиндиамина из исходного материала 2,4-пиримидиндиамина понятны специалистам в этой области.

Несмотря на то, что многие из синтетических схем, рассмотренных выше, не отражают использование защитных групп, ясно, что в некоторых случаях заместители R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и/или L^2 могут включать в себя функциональные группы, требующие защиты. Точные свойства используемой защитной группы будут зависеть, среди прочего, от

свойств функциональной группы, которую необходимо защищать, и от условий используемой реакции в конкретной синтетической схеме, что очевидно для специалистов в данной области. Руководство по выбору защитных групп и механизмов для присоединения и удаления, удобных для конкретного применения можно найти,

например, в Greene & Wuts.

Пролекарства, соответствующие структурной формуле (II), можно получить с помощью обычной модификации вышеописанных способов. В противном случае такие пролекарства можно получить с помощью реакции надлежащим образом защищенного 2,4-пиримидиндиамина, соответствующего структурной формуле (I), с подходящей прогруппой. Условия для осуществления таких реакций и для снятия защиты с продукта реакции для получения пролекарства, соответствующего формуле (II), хорошо известны.

В литературе известно большое количество обучающих способов, в основном применимых для синтеза как пиримидинов, так и исходных материалов, описанных на Схемах (I)-(IX). За конкретным руководством читатель может обратиться к следующим источникам: Brown, D. J., "The Pyrimidines", в The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", 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 (синтез урацила – стр. 313, 315; синтез пиримидина - стр. 313-316; синтез пиримидинамина - стр. 315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1995, Chapman and Hall, London, UK, pp. 1 – 516; Vorbruggen, H. and Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2001, pp. 1-631 (защита пиримидинов ацелированием - стр. 90-91; силилирование пиримидинов – стр. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1 – 589; and Comprehensive Organic Synthesis, Volumes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

6.4. Ингибирование сигнальных каскадов Fc- рецептора

Активные соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению подавляют сигнальные каскады рецептора Fc, что приводит, помимо прочего, к дегрануляции клеток. В качестве конкретного примера может служить подавление этими соединениями каскадов сигналов FcεRI и/или FcγRI, в результате чего происходит дегрануляция иммунных клеток, таких как нейтрофильные, эозинофильные клетки, мастоциты и/или базофильные клетки. И мастоциты, и базофильные клетки играют центральную роль в расстройствах, вызванных аллергенами, включая, например, аллергические риниты и астму. Исходя из фиг.1, под воздействием аллергенов, которыми, в числе прочего, могут быть пыльца или паразиты, аллерген-специфические антитела IgE синтезируются В-клетками, которые активируются с помощью IL-4 (или IL-13) и других мессенджеров, для того, чтобы перейти к синтезу конкретного антитела класса IgE. Эти аллерген-специфические антитела IgE связываются с FcεRI, имеющим высокое сродство. После связывания антигена, связанные с FcεRI антитела IgE сшиваются, и

активируется путь передачи сигнала рецептора IgE, который приводит к дегрануляции клеток и последующему выделению и/или синтезу множества химических медиаторов, включая гистамин, протеазы (например, триптаза и химаза), липидные посредники, такие как лейкотриены (например, LTC₄), факторы активации тромбоцитов (PAF) и простагландины (например, PGD₂), а также серии цитокинов, включая TNF- α , IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, VEGF и TGF- β . Выделение и/или синтез этих посредников из мастоцитов и/или базофильных клеток является причиной ранних или поздних ответов, вызванных аллергенами, и непосредственно связано с процессами, протекающими в прямом направлении, которые ведут к продолжительному воспалительному состоянию.

Молекулярные процессы в пути передачи сигнала рецептора Fc ϵ RI, которые вызывают выделение преформированных медиаторов посредством дегрануляции и выделения и/или синтеза других химических медиаторов, хорошо известны и проиллюстрированы на фиг.2. Исходя из фиг.2, Fc ϵ RI представляет собой гетеротетрамерный рецептор, составленный из IgE-связывающих альфа-субъединиц, бэта-субъединиц и двух гамма-субъединиц (гамма-гомодимер). Перекрестное связывание Fc ϵ RI-связанного IgE с помощью многовалентных связывающих веществ (включая, например, IgE-специфические аллергены, или анти-IgE-антитела, или фрагменты) вызывает быструю ассоциацию и активацию Src-зависимой Lyn-киназы. Lyn фосфорилирует мотивы активации иммунорецептора, вызванные тирозином ("ITAM"), на межклеточных бэта-и гамма-субъединицах, что приводит к рекрутингу дополнительной Lyn-киназы к бэта-субблоку и Syk-киназы - к гамма-гомодимеру. Эти связанные с рецептором киназы, которые активируются посредством внутри- и межмолекулярного фосфорилирования, фосфорилируют другие компоненты пути, такие как Btk-киназа, LAT и C-гамма (PLC-гамма) фосфолипазы. Активированная PLC-гамма инициирует путь, который ведет к активации C-киназы протеина и мобилизации Ca²⁺, что необходимо для дегрануляции. Перекрестное связывание Fc ϵ RI также активирует три основных класса киназ протеина, активированного митогеном (MAP), то есть ERK1/2, JNK1/2 и p38. Активация этих путей важна при транскрипционном регулировании провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α и IL-6, а также лейкотриена CA (LTC₄) медиатора липида.

Хоть это и не показано на рисунке, считается, что сигнальный каскад рецептора Fc γ RI имеет несколько общих элементов с сигнальным каскадом рецептора Fc ϵ RI. Существенно то, что, подобно Fc ϵ RI, рецептор Fc γ RI включает гамма-гомодимер, который фосфорилирован и рекрутирует Syk-киназу, как и в случае Fc ϵ RI, и активация сигнального каскада рецептора Fc γ RI ведет, кроме прочего, к дегрануляции. Другие рецепторы Fc, которые участвуют в гамма-гомодимере и могут регулироваться активными соединениями 2,4-пиримидиндиамина, включают, помимо прочего, Fc α RI и Fc γ RIII.

Способность соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению ингибировать сигнальные каскады рецептора Fc можно легко определить или подтвердить в результате *in vitro* анализа. Пробы, удобные для подтверждения ингибирования дегрануляции, опосредованной Fc ϵ RI, описаны в разделе «Примеры». В одной типичной пробе клетки, способные претерпевать дегрануляцию, опосредованную Fc ϵ RI, как, например, мастоциты или базофилы, сначала выращивают в присутствии IL-4, фактора стволовых клеток (SCF), IL-6 и IgE для увеличения экспрессии Fc ϵ RI, подверженного воздействию тестового соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению и стимулированного с помощью анти-IgE-антител (или, в альтернативном случае, IgE-зависимого аллергена). Вслед за

инкубацией количество химического медиатора или другого химического реагента, выделенного и/или синтезированного в результате активации сигнального каскада FcεRI, может быть определено с использованием стандартной методики и может быть приравнено к количеству медиатора или реагента, выделенного из контрольных клеток (то есть клеток, которые стимулируются, но не подвергаются воздействию испытываемого соединения). Концентрация испытываемого соединения, которая приводит к 50%-ному сокращению количества медиатора или реагента, измеренного относительно контрольных клеток, равна IC₅₀ испытываемого соединения. Происхождение мастоцитов или базофильных клеток, используемых в пробе, будет зависеть, в частности, от предпочтительного применения соединений, что очевидно для специалистов в данной области. Например, если соединения будут использоваться для лечения или профилактики конкретного заболевания, свойственного человеку, удобным источником мастоцитов или базофильных клеток является человек или другое животное, которое принято считать приемлемой или известной клинической моделью для конкретной болезни. Таким образом, в зависимости от конкретного применения, мастоциты или базофильные клетки могут быть получены из различных животных источников, от низших млекопитающих, таких как мыши и крысы, до собак, овец и других млекопитающих, обычно используемых при клинических испытаниях, и высших млекопитающих, таких как мартышки, шимпанзе, человекообразные обезьяны и даже человек. Конкретные примеры клеток, удобных для получения проб *in vitro*, включают в себя, в том числе, базофильные клетки грызунов или человека, линии базофильных клеток лейкемии крыс, основные мастоциты мышей (такие как костномозговые мастоциты мышей ("ВММС")) и основные культивированные из пуповинной крови мастоциты человека ("СНМС"), или другие ткани, например, ткани легких. Способы изоляции и культивирования клеток этих типов хорошо известны или представлены в разделе «Примеры» (см., например, Demo et al., 1999, Cytometry 36(4):340-348 и одну из нескольких заявок, находящихся одновременно на рассмотрении патентного ведомства, регистрационный номер 10/053,355, дата подачи – 8 ноября 2001 г., изложение которой включено в ссылки к настоящей работе). Конечно, иммунные клетки других типов, которые дегранулируют после активации сигнального каскада FcεRI, также могут быть использованы, включая, например, эозинофилы.

Специалисты в данной области согласятся, что квантифицированный медиатор или реагент не является обязательным. Единственное требование состоит в том, чтобы медиатор или реагент был выделен и/или синтезирован в результате инициации или активации сигнального каскада рецептора Fc. Например, исходя из фиг.1, активация сигнального каскада FcεRI в мастоцитах и/или базофильных клетках приводит к многочисленным явлениям, протекающим в прямом направлении. Например, в результате активации сигнального каскада FcεRI мгновенно (то есть в течение 1–3 мин. после активации рецептора) с помощью дегрануляции выделяются разнообразные преформированные химические медиаторы и реагенты. Таким образом, в одном из примеров реализации изобретения, квантифицированный медиатор или реагент может быть характерным для гранул (то есть обычно присутствовать в гранулах, а не в цитоплазме клетки). Примеры грануло-специфических медиаторов или реагентов, которые могут быть количественно оценены для определения и/или подтверждения активности соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению, включают в себя, в том числе, грануло-специфические ферменты, такие как гексозаминидаза и триптаза, и грануло-специфические компоненты, такие как гистамин и серотонин. Пробы для количественной оценки таких факторов хорошо известны и

во многих случаях коммерчески доступны. Например, выделение триптазы и/или гексозаминидазы может быть количественно оценено путем выращивания клеток с расщепляемыми субстратами, которые флуоресцируют после расщепления, с определением количества полученной флуоресценции общепринятыми способами.

5 Такие расщепляемые флуорогенные субстраты коммерчески доступны. Например, флуорогенные субстраты Z-Gly-Pro-Arg-AMC (где Z=бензилоксикарбонил и AMC=7-амино-4-метилкумарин, производятся компанией BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 19462, Catalog No. P-142) и Z-Ala-Lys-Arg-AMC (производится Enzyme Systems Products, a Division of ICN Biomedicals, Inc., Livermore, CA 94550, Catalog
10 No. AMC-246) можно использовать для оценки количества выделенной триптазы. Флуорогенный субстрат 4-метилумбеллиферил-N-ацетил-β-D-глюкозаминид (компания-поставщик: Sigma, St. Louis, MO, Catalog #69585) может быть использован для определения количества выделенной гексозаминидазы. Выделение гистамина можно количественно оценить, используя коммерчески доступный твердофазный
15 иммуноферментный анализ ELISA, как, например, ELISA-анализ Immunotech гистамина №IM2015 (Beckman-Coulter, Inc.). Конкретные способы количественной оценки выделения триптазы, гексозаминидазы и гистамина представлены в разделе «Примеры». Каждая из этих проб может быть использована для определения или подтверждения активности соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению.

20 Исходя из фиг.1, дегрануляция представляет собой только одну из нескольких реакций, инициируемых сигнальным каскадом FcεRI. Кроме того, активация этого сигнального пути ведет к de novo синтезу и выделению цитокинов и хемокинов, таких как IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IL-13 и MIP1-α, и выделению липидных медиаторов, таких как лейкотриены (например, LTC4), факторов активации тромбоцитов (ФАТ) и простагландинов.

25 Следовательно, соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению также могут быть оценены в отношении их активности с помощью оценки количества одного или нескольких из этих выделенных медиаторов и/или синтезированы с помощью активированных клеток.

В отличие от выше рассмотренных грануло-специфических компонентов, эти
30 медиаторы «поздней фазы» не выделяются сразу же после активации сигнального каскада FcεRI. Таким образом, при оценке количества этих медиаторов поздней стадии следует принять меры, гарантирующие, что культура активированной клетки выращена в течение времени, достаточного для осуществления синтеза (если необходимо) и выделения оцениваемого медиатора. Обычно ФАТ и липидные медиаторы, такие как
35 лейкотриен C4, выделяются через 3-30 мин. после активации FcεRI. Цитокины и другие медиаторы поздней фазы выделяются примерно через 4-8 час. после активации FcεRI. Времена выращивания, соответствующие конкретным медиаторам, известны специалистам в данной области. Конкретное руководство и пробы представлены в разделе «Примеры».

40 Количество конкретного выделенного медиатора поздней фазы можно определить, используя любые стандартные способы. В одном из примеров реализации настоящего изобретения, это количество (количества) можно оценить, используя анализ ELISA. Комплект проб ELISA, удобный для количественной оценки выделенного TNFα, IL-4, IL-5, IL-6 и/или IL-13, можно приобрести, например, в компании Biosource International,
45 Inc., Camarillo, CA 93012 (см., например, номера по каталогу №№ KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 и KHC0132). Комплект проб ELISA, удобный для количественной оценки выделенного из клеток лейкотриена C4 (LTC4), можно приобрести в компании Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI 48108 (см., например, номер по каталогу № 520211).

Как правило, соединения активных 2,4-пиримидиндиаминов согласно настоящему изобретению будут иметь концентрацию IC_{50} по отношению к дегрануляции, опосредованной рецептором $Fc\epsilon RI$, и/или уровень выделения или синтеза медиатора примерно 20 мкм или меньше, в соответствии с результатами измерения *in vitro*, такой как одна из *in vitro* проб, рассмотренных выше или в разделе «Примеры». Конечно, специалистам в данной области понятно, что соединения, которые проявляют низкие величины IC_{50} , например, порядка 10 мкм, 1 мкм, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ или даже ниже, оказываются особенно полезными.

Специалисты в данной области также согласятся с тем фактом, что различные медиаторы, рассмотренные выше, могут вызывать разные отрицательные воздействия или разные уровни одного и того же отрицательного воздействия. Например, липидный медиатор LTC_4 представляет собой сильное сосудосуживающее средство: его сильнодействие в плане сужения кровеносных сосудов примерно в 1000 раз превышает сильнодействие гистамина. В качестве другого примера, в дополнение к опосредующим атопическим реакциям или реакциям гиперчувствительности типа I, можно привести цитокины, которые также способны вызвать трансформацию ткани и пролиферацию клеток. Таким образом, несмотря на возможность использования соединений, которые ингибируют выделение и/или синтез одного из ранее рассмотренных химических медиаторов, специалисты в данной области согласятся, что соединения, которые ингибируют выделение и/или синтез большинства, или даже всех из рассмотренных выше медиаторов, несомненно, найдут более широкое применение ввиду их способности улучшать или полностью подавлять большинство или даже все неблагоприятные воздействия, вызванные отдельными медиаторами. Например, соединения, которые ингибируют выделение медиаторов всех трех типов — грануло-специфических медиаторов, липидов и циклотинов — эффективны при лечении или профилактике реакции гиперчувствительности немедленного типа I, а также связанных с ними хронических симптомов.

Соединения согласно настоящему изобретению, способные ингибировать выделение медиатора более чем одного типа (например, грануло-специфического медиатора или медиатора поздней фазы), могут быть идентифицированы с помощью определения IC_{50} относительно образцового медиатора каждого класса, с использованием различных *in vitro* проб, рассмотренных выше (или других эквивалентных *in vitro* проб). Соединения согласно настоящему изобретению, которые могут подавлять медиаторы более чем одного типа, будут, как правило, проявлять значения IC_{50} менее 20 мкм для медиаторов каждого испытанного типа. Например, соединение со значением IC_{50} 1 мкм относительно выделения гистамина ($IC_{50}^{\text{гистамин}}$) и со значением IC_{50} 1 нМ относительно синтеза лейкотриена LTC_4 и/или выделения ($IC_{50}^{LTC_4}$), характеризуется как немедленным выделением медиаторов (присущим гранулам), так и выделением медиаторов поздней фазы. В качестве другого конкретного примера можно привести соединение со значениями $IC_{50}^{\text{триптаза}}$ 10 мкм, $IC_{50}^{LTC_4}$ - 1 мкм и IC_{50}^{IL-4} - 1 мкм, которое ингибирует мгновенное выделение медиаторов (характерное для гранул), а также выделение липидного и цитокинового медиаторов. Несмотря на то, что в вышеприведенных конкретных примерах используются IC_{50} одного медиатора - представителя каждого класса, специалисты в данной области согласятся, что значения IC_{50} большинства или даже всех медиаторов, составляющих один или несколько классов, могут также быть

получены. Для специалистов в данной области будет очевидным количество (количества) и разновидность (разновидности) медиаторов, для которых данные о IC_{50} должны быть установлены в случае конкретного соединения и применения.

Подобные пробы могут быть использованы для проверки ингибирования каскадов передачи сигналов, инициированных другими сигнальными рецепторами Fc, такими как Fc α RI, Fc γ RI и/или Fc γ RIII с обычной модификацией. Например, способность соединений ингибировать передачу сигнала Fc γ RI можно проверить с помощью проб, аналогичных рассмотренным выше, за исключением того, что сигнальный каскад Fc γ RI активируется, например, благодаря выращиванию клеток с IgG и аллерген-специфическими IgG или антителом вместо IgE и аллерген-специфического IgE или антитела. Специалистам в данной области известны подходящие типы клеток, активирующие реагенты и реагенты для количественной оценки, необходимой для проверки ингибирования других рецепторов Fc, как, например, рецепторы Fc, входящие в состав гамма-гомомера.

Но наиболее полезный класс соединений включает в себя соединения 2,4-пиримидиндиаминов, которые ингибируют выделение медиаторов гранул немедленного типа и медиаторов поздней фазы с примерно эквивалентными значениями IC_{50} .

«Примерно эквивалентные» означает, что значения IC_{50} для медиатора каждого типа отличаются друг от друга не более, чем в 10 раз. Другой особенно полезный класс соединений включает в себя соединения 2,4-пиримидиндиаминов, которые ингибируют выделение медиаторов гранул немедленного типа и медиаторов цитокина с примерно эквивалентными значениями IC_{50} . В конкретных примерах реализации настоящего изобретения такие соединения ингибируют выделение нижеследующих медиаторов с примерно эквивалентными значениями IC_{50} : гистамина, триптазы, гексозаминидазы, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF α и LTC $_4$. Такие соединения особенно эффективны, помимо прочего, для улучшения или полного исключения как ранних, так и поздних ответов, связанных с атопическими реакциями или реакциями гиперчувствительности немедленного типа I.

В идеале способность ингибировать выделение медиаторов всех желательных типов будет присуща одному соединению. Однако можно сформулировать смеси соединений, обеспечивающих такой же результат. Например, первое соединение, которое ингибирует выделение гранулоспецифических медиаторов, может быть использовано в комбинации со вторым соединением, которое ингибирует выделение и/или синтез медиаторов цитокина.

В дополнение к путям дегрануляции Fc ϵ RI или Fc γ RI, рассмотренным выше, дегрануляция мастоцитов и/или базофильных клеток может быть вызвана другими реагентами. Например, иономицин, представляющий собой ионофор кальция, который минуя механизм передачи ранних сигналов Fc ϵ RI или Fc γ RI клетки, непосредственно вызывает поток кальция, который инициирует дегрануляцию. Как следует из фиг.2, активированный PLC γ инициирует пути, ведущие, помимо прочего, к мобилизации ионов кальция и последующей дегрануляции. Как показано на этом рисунке, такая мобилизация Ca $^{2+}$ вызывается на более поздней стадии пути передачи сигнала Fc ϵ RI. Как было отмечено выше и показано на фиг.3, иономицин непосредственно вызывает мобилизацию Ca $^{2+}$ и поток Ca $^{2+}$, что приводит к дегрануляции. Другие ионофоры, которые вызывают дегрануляцию таким способом, включают в себя A23187. Способность ионофоров, таких как иономицин, вызывать дегрануляцию, чтобы обходить

ранние стадии сигнальных каскадов FcεRI и/или FcγRI, позволяет использовать их как экран счетчика для выявления активных соединений согласно настоящему изобретению, которые особенно влияют на их активность в дегрануляции и ингибировании с помощью блокирования или подавления ранних сигнальных каскадов FcεRI или FcγRI, как было

рассмотрено выше. Соединения, которые конкретно ингибируют такую раннюю дегрануляцию, опосредованную FcεRI или FcγRI-рецепторами, ингибируют не только дегрануляцию и последующее быстрое выделение гистамина, триптазы и других компонентов, содержащих гранулы, но также и пути активации провоспаления, вызывающие выделение TNFα, IL-4, IL-13 и липидных медиаторов, таких как LTC₄.

Таким образом, соединения, которые конкретно ингибируют такую раннюю дегрануляцию, опосредованную FcεRI или FcγRI-рецепторами, блокируют или ингибируют не только острые атопические реакции или реакции гиперчувствительности типа I, но также и поздние ответы, вовлекающие многочисленные медиаторы воспаления.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые в наибольшей мере подавляют раннюю дегрануляцию, опосредованную FcεRI и/или FcγRI-рецепторами, представляют собой соединения, ингибирующие дегрануляцию, опосредованную FcεRI и/или FcγRI-рецепторами (имеющие, например, значения IC₅₀ менее 20 мкм относительно выделения гранул-специфического медиатора или компонента по результатам измерения *in vitro* в пробе с клетками, которые стимулируются связывающим реагентом IgE или IgG), но незначительно ингибируют дегрануляцию, обусловленную ионофором. В одном из примеров реализации настоящего изобретения соединения рассматриваются как незначительно ингибирующие дегрануляцию, обусловленную ионофором, если определенная *in vitro* величина IC₅₀ дегрануляции, вызванной ионофором, не превышает 20 мкм. Конечно, активные соединения, которые проявляют даже более высокие значения IC₅₀ обусловленной ионофором дегрануляции или совсем не подавляют обусловленную ионофором дегрануляцию, особенно эффективны. В другом примере реализации настоящего изобретения соединения считаются незначительно ингибирующими дегрануляцию, обусловленную ионофором, если они демонстрируют более чем 10-кратное отличие величины значений IC₅₀ дегрануляции, опосредованной FcεRI и/или FcγRI и обусловленной ионофором дегрануляции, измеренной *in vitro* в пробе. Пробы, удобные для определения величины IC₅₀ обусловленной ионофором дегрануляции, включают в себя любую из ранее рассмотренных проб дегрануляции, при условии, что клетки стимулируются или активируются ионофором кальция, таким как иономицин или A23187 (A.G. Scientific, San Diego, CA), вызывающим дегрануляцию, вместо анти-IgE-антител или аллерген-специфического IgE. Конкретные пробы для оценки способности определенного соединения 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению ингибировать обусловленную ионофором дегрануляцию, представлены в разделе «Примеры».

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения, которые проявляют высокую степень избирательности к дегрануляции, опосредованной FcεRI, находят конкретное применение, поскольку такие соединения селективно воздействуют на каскад FcεRI и не оказывают влияния на другие механизмы дегрануляции. Подобным образом, соединения, которые проявляют высокую степень селективности по отношению к дегрануляции, опосредованной FcγRI-рецепторами, находят конкретное применение, поскольку такие соединения селективно воздействуют на каскад FcγRI и не оказывают влияние на другие механизмы дегрануляции. Соединения, которые проявляют высокую степень селективности, в целом в 10 и более раз более селективны по отношению к

опосредованной FcεRI- или FcγRI-рецепторами, чем к дегрануляции, обусловленной ионофором как, например, дегрануляция, обусловленная иономицином.

Биохимические и другие данные подтверждают, что соединения 2,4-пиримидиндиамина, описанные в настоящей работе, являются эффективными ингибиторами активности Syk-киназы. Например, в экспериментах с изолированной Syk-киназой, из двадцати четырех протестированных соединений 2,4-пиримидиндиамина все, за исключением двух, ингибировали фосфорилирование пептидного субстрата, катализируемое Syk-киназой, в субмикромольном диапазоне значений IC₅₀. Остальные соединения ингибировали фосфорилирование в микромольном диапазоне. Кроме того, все из шестнадцати протестированных *in vitro* проб с мастоцитами ингибировали фосфорилирование субстратов Syk-киназы (например, PLC-гамма1, LAT) и протеины в прямом направлении Syk-киназы (например, JNK, p38, Erk1/2 и PKB, после их тестирования), но не протеины в обратном направлении потока Syk-киназы в каскаде (например, Lyn). Фосфорилирование Lyn-субстратов не ингибировалось с помощью протестированных соединений 2,4-пиримидиндиамина. Однако для следующих соединений наблюдалась высокая корреляция между их способностью ингибировать активность Syk-киназы в биохимических пробах (величина IC₅₀ находилась в диапазоне от 3 до 1850 нМ) и способностью ингибировать FcεRI-опосредованную дегрануляцию в мастоцитах (величина IC₅₀ находилась в диапазоне от 30 до 1650 нМ): R950373, R950368, R921302, R945371, R945370, R945369, R945365, R921304, R945144, R945140, R945071, R940358, R940353, R940352, R940351, R940350, R940347, 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.

Соответственно, активность соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению также может быть подтверждена с помощью биохимических или клеточных проб активности Syk-киназы. Исходя из фиг.2, в сигнальном каскаде FcεRI в мастоцитах и/или базофильных клетках, Syk-киназа фосфорилирует LAT и PLC-гамма1, что приводит, помимо прочего, к дегрануляции. Любая из этих активностей может быть использована для подтверждения активности соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению. В одном из примеров реализации настоящего изобретения, эта активность подтверждается путем соединения изолированной Syk-киназы или ее активного фрагмента с соединением 2,4-пиримидиндиамина в присутствии субстрата Syk-киназы (например, синтетический пептид или протеин, если известно, что он должен быть фосфорилирован с помощью Syk в сигнальном каскаде) в результате оценки фосфорилирования субстрата Syk-киназой. В альтернативном случае проба может быть получена с помощью клеток, которые экспрессируют Syk-киназу. Клетки могут экспрессировать Syk-киназу эндогенно, или они могут быть сконструированы так, чтобы экспрессировать рекомбинантную Syk-киназу. Клетки также могут дополнительно экспрессировать субстрат Syk-киназы. Клетки, пригодные для получения таких контрольных проб, также как и способы создания пригодных клеток, очевидны для специалистов в данной области. Конкретные примеры биохимических или клеточных проб, удобных для подтверждения активности соединений 2,4-пиримидиндиамина, представлены в разделе «Примеры».

В целом ингибиторы Syk-киназы будут иметь значения IC_{50} по отношению к активности Syk-киназы, как, например, способность Syk-киназы фосфорилировать синтетическую или эндогенную подложку *in vitro* или в клеточной пробе, порядка 20 мкМ или менее. Специалисты в данной области согласятся с тем, что соединения с меньшими величинами IC_{50} , например, порядка 10 мкМ, 1 мкМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ или даже меньше, особенно эффективны.

6.5 Применение и композиции

Как было отмечено ранее, активные соединения согласно настоящему изобретению ингибируют сигнальные каскады рецептора Fc и, в частности, рецепторы Fc, включая гамма-гомомер, такие как сигнальные каскады FcεRI и/или FcγRI, которые ведут, помимо прочего, к выделению и/или синтезу химических медиаторов из клеток посредством дегрануляции либо других процессов. Также уже обсуждалось, что активные соединения тоже являются эффективными ингибиторами Syk-киназы. Поэтому активные соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться в различных *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* условиях для регуляции или ингибирования Syk-киназы, сигнальных каскадов, в которых Syk-киназа играет роль сигнальных каскадов рецепторов Fc, и биологических реакций, вызванных такими сигнальными каскадами. Например, в одном из примеров реализации настоящего изобретения соединения могут быть использованы для подавления Syk-киназы *in vitro* или *in vivo* фактически в клетке любого типа, экспрессирующей Syk-киназу. Они также могут использоваться для регуляции каскадов передачи сигнала, в которых Syk-киназа играет роль. Такие Syk-зависимые каскады передачи сигнала включают в себя, в том числе, каскады передачи сигналов FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR и интегрин. Соединения также можно использовать *in vitro* или *in vivo* для регуляции и, в частности, подавления клеточных или биологических реакций, вызванных такими Syk-зависимыми каскадами передачи сигналов. Такие клеточные или биологические реакции включают в себя, в том числе респираторные всплески, клеточную адгезию, клеточную дегрануляцию, распластывание клетки, миграцию клетки, агрегацию клетки, фагоцитоз, синтез и выделение цитокина, созревание клетки и поток ионов Ca^{2+} . Существенно то, что указанные соединения можно использовать для ингибирования Syk-киназы *in vivo* в качестве терапевтического подхода к лечению или профилактике заболеваний, полностью или частично опосредованных активностью Syk-киназы. Некоторые примеры заболеваний, опосредованных Syk-киназой, которые можно лечить или предупреждать с помощью таких соединений, более подробно рассмотрены ниже.

В другом примере реализации настоящего изобретения, активные соединения можно использовать для регуляции или ингибирования сигнальных каскадов рецептора Fc и/или FcεRI- и/или FcγRI-опосредованной дегрануляции в качестве терапевтического подхода к лечению или профилактике заболеваний, характеризующихся, вызываемых и/или связанных с выделением или синтезом химических медиаторов таких сигнальных каскадов или дегрануляции рецепторов Fc. Такое лечение может быть назначено животным в ветеринарных условиях или людям. В качестве примера болезней, которые характеризуются, вызваны им или связаны с ним, таким выделением, синтезом или дегрануляцией медиатора, и, следовательно, поддающихся лечению или профилактике с помощью активных соединений, включают в себя, не ограничиваясь ими, наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям, анафилактическую гиперчувствительность или аллергические реакции, аллергии (например, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, аллергическая астма,

атопический дерматит и пищевая аллергия), слабо выраженное рубцевание (например, склеродерма, повышенный фиброз, образование келоидов, постоперационные рубцы, фиброз легких, спазм сосудов, мигрень, реперфузионная травма и постинфарктный период), болезни, связанные с разрушением тканей (например, хроническое
 5 обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), кардиобронхит и постинфарктный период), болезни, связанные с воспалением тканей (например, синдром раздраженной толстой кишки, спастическая толстая кишка и воспалительная болезнь кишечника, воспаление и рубцевание.

В дополнение к многочисленным упомянутым выше болезням, полученные в
 10 результате клеточного анализа и испытаний на животных данные подтверждают, что соединения 2,4-пиримидинаминов, описанные в настоящем изобретении, также являются полезными при лечении и профилактике аутоиммунных заболеваний, а также различных симптомов, связанных с такими заболеваниями. Типы аутоиммунных заболеваний, лечение или профилактика которых возможны с помощью соединений 2,4-
 15 пиримидинаминов, в общей сложности включают в себя нарушения, связанные с повреждением тканей, которые возникают в результате гуморальной и/или опосредованной клеткой реакции на иммуногены или антигены эндогенной и/или экзогенной природы. Такие болезни зачастую характеризуют как заболевания, связанные с неанафилактическими реакциями гиперчувствительности (например, II, III и/или IV
 20 типа).

В соответствии с обсуждением, приведенным выше, реакции гиперчувствительности I типа в основном возникают в результате выделения фармакологически активных веществ, например, гистамина, мастоцитами и/или базофилами в результате контакта со специфическим экзогенным антигеном. Как отмечено выше, такие реакции I типа
 25 играют роль в большом количестве заболеваний, которые включают в себя аллергическую астму, аллергический ринит и т.д.

Реакции гиперчувствительности II типа (также известные как цитотоксические, цитолитические, обусловленные комплементом или стимулируемые клеткой реакции гиперчувствительности) возникают при реакции иммуноглобулинов с антигенными
 30 компонентами клеток или тканей, либо с антигеном или гаптеном, которые неразрывно связаны с клетками или тканями. Болезни, которые, как правило, связаны с реакциями гиперчувствительности II типа, включают в себя, не ограничиваясь ими, аутоиммунную гемолитическую анемию, врожденную анемию новорожденных и синдром Гудпасчера.

Реакции гиперчувствительности III типа (также известные как реакции
 35 гиперчувствительности, обусловленные токсичными, растворимыми, либо иммунными комплексами) возникают в результате отложения в сосудах или тканях растворимых циркулирующих комплексов антиген-иммуноглобулин, которое сопровождается острыми воспалительными реакциями в местах отложения иммунных комплексов. Неограниченные примеры прототипов заболеваний, являющихся результатом реакций
 40 III типа, включают в себя реакцию Артюса, ревматоидный артрит, сывороточную болезнь, системную красную волчанку, определенные виды гломерулонефрита, рассеянный склероз и буллезный пемфигоид.

Реакции гиперчувствительности IV типа (часто именуемые как клеточные, клеточно-опосредованные, замедленные либо туберкулиновые реакции гиперчувствительности)
 45 вызваны сенсибилизированными Т-лимфоцитами, которые образуются в результате контакта со специфическим антигеном. Неограниченные примеры заболеваний, при которых вовлечены реакции IV типа, включают в себя контактный дерматит и отторжение аллотрансплантата.

Аутоиммунные заболевания, связанные с любыми из вышеперечисленных неанафилактических реакций гиперчувствительности, можно лечить или предупреждать с помощью соединений 2,4-пиримидинаминов согласно настоящему изобретению. В частности, указанные способы могут использоваться для лечения или профилактики аутоиммунных заболеваний, часто характеризующихся как аутоиммунные расстройства единого органа или единого типа клеток, которые включают в себя, не ограничиваясь перечисленным, тиреоидит Хасимото, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный атрофический гастрит при пернициозной анемии, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный орхит, синдром Гудпасчера, аутоиммунную тромбоцитопению, метастатическую офтальмию, бульбоспинальный паралич, базедову болезнь, билиарный первичный цирроз печени, хронический агрессивный гепатит, язвенный колит и мембранную гломерулопатию, а также аутоиммунные заболевания, часто характеризующиеся наличием системных аутоиммунных расстройств, которые включают в себя, не ограничиваясь перечисленным, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, полимиозит-дерматомиозит, системный склероз, нодозный полиартериит, рассеянный склероз и буллезный пемфигоид.

Специалисты в данной области согласятся, что многие из вышеперечисленных аутоиммунных заболеваний связаны с серьезными симптомами, ослабление проявления которых представляет значительный прогресс в лечении даже в случаях, когда не удастся улучшить состояние основного заболевания. Многие из этих симптомов, а также стадии основного заболевания являются результатом активации сигнального каскада FcγR в моноцитах. Поскольку соединения 2,4-пиримидинаминов согласно настоящему изобретению являются потенциальными ингибиторами таких сигнальных каскадов FcγR в моноцитах и других клетках, описанные способы могут быть использованы при лечении и/или профилактике множества нежелательных симптомов, связанных с вышеперечисленными аутоиммунными заболеваниями.

В качестве примера, ревматоидный артрит (РА) обычно вызывает отеки, боль, потерю подвижности и повышенную чувствительность поврежденных суставов всего тела. Для РА характерно наличие хронически воспаленной синовиальной оболочки, густо населенной лимфоцитами. Мембрана синовиальной оболочки, которая обычно имеет толщину в один клеточный слой, становится насыщенной клетками и принимает форму, подобную лимфоидным тканям, включая в себя дендритные клетки, Т-, В- и NK-клетки, макрофаги и кластеры плазматиков. Этот процесс в сочетании с избытком иммунопатологических механизмов, которые включают в себя формирование антиген-иммуноглобулиновых комплексов, в конечном итоге приводит к нарушению целостности сустава, что ведет к деформации, окончательной потере функционирования и/или эрозии кости сустава или в непосредственной близости от сустава. Описанные способы могут быть использованы для лечения или облегчения состояния любого конкретного, нескольких или всех симптомов РА. Таким образом, в рамках контекста РА, рассмотрены способы лечения (описанные в более общих чертах ниже), способствующие ослаблению проявления или улучшению состояния симптомов, зачастую ассоциируемых с РА, в независимости от сопутствующего успеха в лечении основного заболевания (РА) и/или снижения количества циркулирующего ревматоидного фактора (RF).

В качестве другого конкретного примера можно привести системную красную волчанку (SLE), которая зачастую связана с такими симптомами как жар, боль в суставах (артралгия), артрит и серозит (плеврит или перикардит). В рамках контекста SLE, рассмотрены способы лечения, способствующие ослаблению проявления или улучшению

состояния симптомов, зачастую ассоциируемых с SLE, в независимости от сопутствующего успеха в лечении основной болезни (SLE).

В качестве еще одного конкретного примера можно привести рассеянный склероз (РС), ущерб от которого включает в себя нарушение остроты зрения пациента; развитие 5 двойного зрения; нарушение функции подвижности, что влияет на способность ходить и действовать руками; недержание желудка и мочевого пузыря; спастичность; а также ограниченную чувствительность (на прикосновение, боль и температуру). В рамках контекста РС, рассмотрены способы лечения, способствующие улучшению состояния или замедлению в развитии какого-либо конкретного или нескольких поражающих 10 факторов, зачастую ассоциируемых с РС, в независимости от сопутствующего успеха в лечении основной болезни (РС).

При использовании для лечения или профилактики таких заболеваний активные соединения могут быть назначены отдельно, в виде смесей одного или нескольких 15 активных соединений или в виде смеси или комбинации с другими веществами, эффективными при лечении таких расстройств или заболеваний. Эти активные соединения также назначают в смеси или комбинации с веществами, которые применяются для лечения других расстройств или заболеваний, такими как стероиды, мембранные стабилизаторы, ингибиторы 5LO, ингибиторы синтеза и рецептора лейкотриена, ингибиторы переключения изотипа IgE или синтеза IgE, включения изотипа 20 IgG или синтеза IgG, β -агонисты, ингибиторы триптазы, аспирин, ингибиторы COX, метотрексат, анти-TNF лекарства, ритуксан, ингибиторы PD4, ингибиторы p38, ингибиторы PDE4, антигистамины и др. Эти активные соединения можно назначать per se (самостоятельно) в виде пролекарств или как лекарственные препараты, образующие активное соединение или пролекарство.

25 Лекарственные препараты, содержащие активные соединения согласно настоящему изобретению (или их пролекарства), можно изготавливать с помощью обычного смешивания, растворения, гранулирования, драже-образующего отмучивания, эмульгирования, капсулирования, процессов захватывания или лиофилизации. Эти композиции могут быть получены обычным способом с использованием одного или 30 нескольких физиологически приемлемых носителей, разжижителей, наполнителей или вспомогательных веществ, которые облегчают переработку активных соединений в лекарства, которые можно использовать в фармацевтических целях.

Активное соединение или пролекарство можно получить в виде фармацевтических композиций per se или в виде гидрата, сольвата, N-оксида или фармацевтически 35 приемлемой соли, как описано выше. Обычно такие соли более растворимы в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, в то время как можно сформировать соли, менее растворимые, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

40 Лекарственные препараты согласно настоящему изобретению могут принимать форму, удобную фактически для любого вида применения, включая, например, наружное, глазное, внутреннее, трансбуккальное, системное, носовое, инъекционное, трансдермальное, прямокишечное, влагалищное и т.д., или форму, удобную для назначения в виде ингаляции или вдывания.

Для наружного применения активное соединение (соединения) или пролекарство 45 (пролекарства) может быть приготовлено в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., что хорошо известно в литературе.

Системные введения таких соединений включает те их них, которые предназначены для использования в виде инъекций, например, подкожных, внутривенных,

внутримышечных, интратекальных или внутрибрюшинных инъекций, а также те, которые предназначены для трансдермального введения, введения через слизистую оболочку, внутреннего или легочного назначения.

Эффективные инъекционные формы лекарственных средств включают в себя стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (соединений) в водных или масляных растворителях. Композиции также могут содержать формирующие вещества, такие как суспендирующий агент, стабилизирующий агент и/или диспергатор. Получение лекарственных форм для инъекций можно представить в форме отдельных доз, например, в ампулах или в контейнерах с мультидозами, и могут содержать добавленные консерванты.

В альтернативном варианте, инъекционное лекарство можно назначать в виде порошка, в который для восстановления первоначальной консистенции перед употреблением добавляется удобный растворитель, включающий, в том числе, стерильную, не содержащую пироген воду, буфер, раствор декстрозы и т.д. С этой целью активное соединение (соединения) можно высушить с помощью любой известной технологии, такой как лиофилизация, а перед употреблением вернуть в прежнюю форму.

Для применения через слизистую оболочку в лекарственном средстве используют смачивающие реагенты, соответствующие существующему биологическому барьеру. Такие вещества известны в литературе.

Для внутреннего применения фармацевтические композиции могут принимать форму, например, лепешек (пастилок), таблеток или капсул, полученных обычными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как связующие вещества (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазочные вещества (например, стеарат магния, тальк или кварц); дезинтегрирующие вещества (например, картофельный крахмал или гликолят крахмала натрия); или увлажняющие вещества (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты с помощью хорошо известных способов такими веществами как, например, сахара, пленки или кишечнорастворимые покрытия. Соединения, которые особенно удобны для внутреннего применения, включают в себя соединения R940350, R935372, R935193, R927050 и R935391.

Жидкие лекарственные средства для внутреннего применения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий или могут поставляться как сухой продукт, который перед употреблением растворяется в воде или в другом удобном растворителе. Такие жидкие лекарственные средства могут быть получены обычными способами с применением фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); безводные растворители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт, кремофорTM или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). При необходимости лекарственные средства также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизирующие, красящие и подслащивающие вещества.

Как хорошо известно, лекарственные средства для внутреннего применения могут быть для удобства приготовлены для получения контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства.

Для трансбуккального применения, композициям можно придавать форму таблеток

или пастилок, полученных традиционным способом.

Для ректального или вагинального применения активное соединение (соединения) может быть получено в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториев (свечей) или мазей, содержащих суппозиторную основу, такую как масло какао или другие глицериды.

Для интраназального введения или применения с помощью ингаляции или вдывания активное соединение (соединения) или пролекарство (пролекарства) могут удобно поставляться в виде аэрозолей для распыления из баллончиков под избыточным давлением или распылителя с использованием удобной сжатой жидкости, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, фторуглеродов, двуокиси углерода или другого пригодного газа. В случае использования аэрозолей под давлением дозировка может определяться с помощью клапана для выдачи мерного количества лекарства. Капсулы и баллончики, используемые в ингаляторе или в аппарате для вдывания (например, капсулы и баллончики, состоящие из желатина), могут быть получены так, чтобы содержать порошковую смесь лекарственного соединения и удобной порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример лекарственного средства в виде водной суспензии, удобной для интраназального введения, с использованием коммерчески доступных аэрозольных интраназальных устройств, включает в себя следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0,5-20 мг/мл); бензальконийхлорид (0,1-0,2 мг/мл); эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 мг/мл); карбоксиметилцеллюлозу натрия или микрокристаллическую целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл); и декстрозу (20-50 мг/мл). pH окончательной суспензии можно отрегулировать в диапазоне примерно от pH5 до pH7 обычно при pH 5,5.

Другой конкретный пример водной суспензии, удобной для приема соединений посредством ингаляции, и, в частности, для такого приема соединения R921218, содержит 1-20 мг/мл соединения или пролекарства, 0,1-1% (объемных) эфира полиоксиэтиленовой жирной кислоты 80 (TWEEN®80), 50 ммоль - соль лимонной кислоты и/или 0,9% хлорида натрия.

Для глазного применения активное соединение (соединения) или пролекарство (пролекарства) может быть получено в виде раствора, эмульсии, суспензии и т.д., пригодных для глазного применения. В литературе известны многие растворители, удобные для применения с соединениями, используемыми в качестве глазного средства. Некоторые конкретные примеры описаны в патентах США №№ 6 261 547; 6 197 934; 6 056 950; 5 800 807; 5 776 445; 5 698 219; 5 521 222; 5 403 841; 5 077 033; 4 882 150; и 4 738 851.

Для пролонгированной доставки активное соединение (соединения) или пролекарство (пролекарства) может быть получено в виде препарата замедленного всасывания, принимаемого путем имплантационной или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может быть получен с использованием пригодных полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионнообменных смол, или труднорастворимых производных, например, труднорастворимой соли. В альтернативном варианте могут быть использованы производимые трансдермальные системы доставки, такие как адгезивный диск или наклейка, которые медленно выделяют активное соединение (соединения) для подкожного поглощения. С этой целью могут использоваться стимуляторы проникновения для улучшения подкожного поглощения активного соединения (соединений). Удобные трансдермальные участки описаны, например, в патентах США

№№ 5 407 713; 5 352 456; 5 332 213; 5 336 168; 5 290 561; 5 254 346; 5 164 189; 5 163 899; 5 088 977; 5 087 240; 5 008 110; и 4 921 475.

В альтернативном варианте могут использоваться другие системы доставки лекарственного средства. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами растворителей-переносчиков, которые можно использовать для доставки активного соединения (соединений) или пролекарства (пролекарств). Также могут быть использованы определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO), хоть обычно это приводит к более высокой токсичности.

Лекарственные препараты при необходимости можно представить в виде упаковки или раздаточного устройства, которое может содержать одну или несколько дозированных форм с активным соединением (соединениями). В этой упаковке может находиться, например, металлическая или пластиковая фольга в качестве блистерной упаковки. Упаковка или раздаточное устройство может содержать инструкцию к применению данного лекарства.

6.6 Эффективные дозировки

Активное соединение (соединения) или пролекарство (пролекарства) согласно настоящему изобретению, или их смеси в основном будут использоваться в количествах, эффективных для достижения намеченных результатов, например, в количестве, достаточном для лечения или профилактики конкретного заболевания. Соединение (соединения) могут назначаться терапевтически для достижения терапевтического результата или профилактически для достижения профилактического результата. Под терапевтическим результатом подразумевается устранение или уменьшение основного расстройства, по поводу которого ведется лечение, и/или устранение или ослабление одного или нескольких симптомов, связанных с основным расстройством в такой степени, чтобы пациент почувствовал улучшение самочувствия или состояния, даже если он продолжает страдать этим расстройством. Например, назначение активного соединения пациенту, страдающему от аллергии, обеспечивает терапевтический результат не только тогда, когда основная аллергическая реакция устранена или ослаблена, но и тогда, когда пациент испытывает ослабление остроты или продолжительности симптомов аллергии в результате воздействия аллергена. В качестве другого примера, терапевтический результат в случае астмы включает в себя улучшение дыхания после астматического приступа или уменьшение частоты или остроты астматических эпизодов. Терапевтический результат также включает в себя приостановку или замедление развития болезни, независимо от того, произошло ли улучшение.

Для профилактического назначения соединение может быть прописано пациенту с риском развития одной из ранее описанных заболеваний. Например, если неизвестно, склонен ли пациент к аллергической реакции на конкретное лекарство, соединение может быть назначено до назначения лекарства, чтобы избежать или уменьшить аллергическую реакцию на это лекарство. В альтернативном случае, профилактическое назначение можно применять, чтобы избежать появления у пациента симптомов, связанных с основным расстройством. Например, соединение может быть назначено страдающему аллергией до ожидаемого воздействия аллергеном. Соединения также могут быть профилактически назначены здоровым людям, которые неоднократно подвергаются воздействию агентов, связанных с одним из вышеописанных заболеваний, чтобы избежать появления расстройства. Например, соединение может быть назначено здоровому человеку, который неоднократно подвергается воздействию аллергена, известного своей способностью вызывать аллергии, как, например, латекс, с намерением

предотвратить развитие аллергии у этого человека. В альтернативном случае, соединение может быть назначено пациенту, страдающему от астмы, до начала деятельности, которая вызывает астматические приступы, чтобы уменьшить их остроту или вовсе избежать проявления астматических эпизодов.

5 Количество назначаемого соединения зависит от множества факторов, включая, например, конкретные показатели, способ применения, то является ли лечение профилактическим или терапевтическим, остроту протекания болезни, а также возраст и вес пациента, биоаккумуляирование конкретного активного соединения и т.д. Точность определения эффективной дозы с легкостью определяется специалистом.

10 Эффективные дозы первоначально можно оценить с помощью проб *in vitro*. Например, начальная доза для животных может быть сформулирована таким образом, чтобы концентрация циркулирующего в крови или сыворотке активного соединения была такой же или превышала бы величину IC_{50} для конкретного соединения, в соответствии с результатами измерения в пробе *in vitro*, как, например, *in vitro* СНМС
15 или ВММС, а также в других пробах *in vitro*, описанных в разделе «Примеры». Точность расчета дозировки для достижения таких циркулирующих в крови или сыворотке концентраций с учетом биоаккумуляирования конкретного соединения легко определяется опытным врачом. За дополнительной информацией читатель может обратиться к публикации: Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The
20 Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Раздел 1, стр. 1-46, последнее издание, Pagamonon Press, а также к ссылкам, приведенным в указанной книге.

Начальные дозы также можно оценить по данным анализа *in vivo*, используя, например, экспериментальные модели на животных. Экспериментальные модели на
25 животных, используемые для тестирования действия соединений для лечения или профилактики различных вышеописанных заболеваний, хорошо известны в литературе. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в публикациях: Foster, 1995, Allergy 50 (21 Suppl): 6-9, discussion 34-38 и Tumas et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 107 (6):1025-1033. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования
30 аллергического ринита описаны в следующих источниках: Szelenyi et al., 2000, Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., 1994, Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244) и Sugimoto et al., 2000, Immunopharmacology 48(1):1-7. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования аллергического конъюнктивита описаны в следующих источниках: Carreras et al., 1993, Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al.,
35 1992, Ophthalmic Res. 24(1):45-50; и Kunert et al., 2001, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11): 2483-2489. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования системного мастоцитоза описаны у O'Keefe et al., 1987, J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 и Bean-Knudsen et al., 1989, Vet. Pathol. 26(1):90-92. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования гипер-IgE-синдрома описаны у Claman et al., 1990, Clin.
40 Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования В-клеточной лимфомы описаны у Hough et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 и Hakim et al., 1996, J. Immunol. 157(12):5503-5511. Полезные экспериментальные модели на животных для исследования атопических расстройств, таких как атопический дерматит, атопическая экзема и атопическая астма, описаны у
45 Chan et al., 2001, J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 и Suto et al., 1999, Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75. Специалисты с обычным уровнем квалификации могут легко использовать эту информацию для определения дозировки, подходящей для назначения человеку. Дополнительные полезные экспериментальные модели на

животных описаны в разделе «Примеры».

Размеры дозы обычно могут быть в диапазоне примерно от 0,0001 или 0,001 или 0,01 мг/кг/день до 100 мг/кг/день, но они могут быть больше или меньше, в зависимости, помимо прочих факторов, и от активности соединения, его биоаккумуляции, способа назначения и различных факторов, описанных выше. Размер дозы и интервалы приема могут быть скорректированы индивидуально, с тем, чтобы обеспечить уровни соединения (соединений) в плазме, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения могут быть назначены для приема один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в день или несколько раз в день, в зависимости, помимо прочего, и от способа применения, конкретных показаний лечения и решения лечащего врача. В случаях местного введения или селективного приема, как, например, наружное применение, эффективная местная концентрация активного соединения (соединений) может не быть связана с концентрацией в плазме. Специалисты в данной области смогут оптимизировать эффективные местные дозы, не прибегая к экспериментальной проверке.

Предпочтительно, чтобы соединение (соединения) оказывало терапевтический или профилактический эффект не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединения (соединений) можно определить, используя стандартные фармацевтические процедуры. Соотношение между токсическим и терапевтическим (или профилактическим) эффектами дозы представляет собой терапевтический показатель лекарственного средства. Предпочтение следует отдавать соединению (соединениям) с высокими терапевтическими показателями.

В дополнение к описанию изобретения, ниже предлагаются следующие примеры, иллюстрирующие его действие, но не ограничивающие его применение.

7. ПРИМЕРЫ

7.1. Синтез исходных материалов и промежуточных соединений, полезных для синтеза соединений 2,4-пиримидиндиамина в соответствии со схемами (I)–(V)

Большое число исходных материалов и N4-однозамещенных-2-пиримидинаминов и N2-однозамещенных-4-пиримидиндиаминов [продукты реакции ароматического нуклеофильного замещения (РАНЗ)], полезных для синтеза соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению в соответствии со схемами (I)–(V) было получено, как описано ниже. Условия, подходящие для синтеза продуктов моно-SNAR, демонстрируются с помощью 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (R926087).

Номер раздела	Наименование соединения и номер для ссылки	Способ получения
7.1	Синтез исходных материалов и промежуточных соединений, полезных для синтеза соединений 2,4-пиримидиндиамина в соответствии со схемами (I)–(V)	Большое число исходных материалов и N4-однозамещенных-2-пиримидинаминов и N2-однозамещенных-4-пиримидиндиаминов [продукты реакции ароматического нуклеофильного замещения (РАНЗ)], полезных для синтеза соединений 2,4-пиримидиндиамина согласно настоящему изобретению в соответствии со схемами (I)–(V) было получено, как описано ниже. Условия, подходящие для синтеза продуктов моно-SNAR, продемонстрированы на примере 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (R926087).
7.1.1	2,4-дихлор-5-фторпиримидин	0,65 г (5 ммоль) 5-фторурацила и затем 1,53 г (10 ммоль) оксихлорида фосфора (POCl ₃) помещали в сухой реактор с мешалкой и оросительным конденсатором. Результирующую смесь подогревали и держали при температуре 110°C в течение 8 часов в атмосфере азота. Затем реагирующую среду охлаждали до комнатной температуры, после чего к ней добавляли пентахлорид фосфора (PCl ₅) (3,12 г, 15 ммоль) и нагревали смесь до 110°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь вливали в ледяную воду, насыщали хлоридом натрия и оставляли на 1 час при температуре 0°C для завершения разложения POCl ₃ и PCl ₅ . Твердую часть 2,4-дихлор-5-фторпиримидина затем собирали с помощью быстрой фильтрации, осушили с помощью промокающей бумаги и хранили при низкой температуре. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,47 (с, 1H); ¹³ C ЯМР (CDCl ₃): δ 155,42, 151,87, 147,43 и 147,13; ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 38149.

5	7.1.2	2,4-дихлор-5-нитропиримидин (Aldrich D6, 930-0)	Суспензию 5-нитроурацила (10 г, 63 ммоль) в POCl ₃ (100 мл) кипятят и конденсировали в течение 5 часов в присутствии N,N-диметиланилина (10 мл), после чего охлаждали до комнатной температуры и при тщательном перемешивании выливали на дробленый лед. Слой образовавшейся воды удаляли с помощью этилацетата. Комбинированные органические слои осушали над MgSO ₄ , и при пониженном давлении растворитель испарялся. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат; 1/1 по объему), с образованием искомого 2,4-дихлор-5-нитропиримидина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,26 мин.; чистота: 95%; ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,16 (1H, c).
	7.1.3	2,4-дихлор-5-цианопиримидин	Аналогично получению 2,4-дихлор-5-нитропиримидина, реакция 5-цианурацила с POCl ₃ и N,N-диметиланилином приводила к образованию 2,4-дихлор-5-цианопиримидина. ЖХ/МС: время удерживания: 13,75 мин.; чистота: 95%.
	7.1.4	2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидин	Аналогично получению 2,4-дихлор-5-нитропиримидина, получали 2,4-дихлор-5-цианопиримидин в результате реакции 5-цианурацила с POCl ₃ и N,N-диметиланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 9,07; ЖХ/МС: время удерживания: 16,98 мин. (быстрый способ); чистота: 70%.
10			
	7.1.5	2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926087)	Реактор с магнитной мешалкой и резиновой мембраной (для предотвращения потерь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина) и подводом N ₂ были заполнены 3,4-этилендиоксанилином (34 г, 225 ммоль), MeOH (100 мл), H ₂ O (300 мл) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидином (25 г, 150 ммоль). Реагирующую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего разбавляли водой (1,5 л), подкислили с помощью 2N HCl (200 мл) и продиспергировали с помощью ультразвука. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали для получения 33 г (78%) конечного продукта, 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (R926087). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,02 (1H, д, J=3 Гц), 7,25 (д, 1H, J=1,2 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 6,85 (д, 1H, J=5,7 Гц), 4,27 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44570; ЖХ/МС: время удерживания: 26,70 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 283 (M ⁺).
	7.1.6	2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-нитро-4-пиримидинамин (R940094)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-нитро-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 3,4-этилендиоксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 28,79 мин.; чистота: 90%; MS (m/e): 308 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,07 (1H, c), 9,15 (1H, c), 7,02-6,88 (3H, м), 4,29 (4H, c).
20	7.1.7	2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-нитро-4-пиримидинамин (R940097)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-нитро-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 3-гидроксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 24,21 мин.; чистота: 93%; MS (m/e): 267 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,20 (1H, c), 9,19 (1H, сек, 7,32 (1H, т, J=2,2 Гц), 7,28 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,8 и 1,8 Гц), 7,76 (1H, дд, J=8,4 и 2,4 Гц), 5,20 (1H, c).
	7.1.8	2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926111)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-гидроксанилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,06 (ушир.д, 1H), 7,26 (ушир.д, 1H), 7,20-7,00 (м, 2H), 6,57 (д, 1H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 44374; ЖХ/МС: время удерживания: 22,02; чистота: 100%; MS (m/e): 240 (M ⁺).
	7.1.9	2-хлор-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926073)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,4-диметоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,02 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,38 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 6,89 (ушир.с, 1H), 6,88 (д, 1H, J=9 Гц), 3,91 (с, 3H), 3,89 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44593; ЖХ/МС: время удерживания: 24,95 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 285 (M ⁺).
30			
	7.1.10	2-хлор-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926066)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-этоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,01 (д, 1H, J=3 Гц), 7,49 (ушир.дд, 2H, J=8,7 Гц), 6,92 (ушир.дд, 2H, J=9,6 Гц), 4,03 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,42 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44627; ЖХ/МС: время удерживания: 29,50 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 268 (M ⁺).
	7.1.11	2-хлор-N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926207)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-хлоранилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,1 (ушир.с, 1H), 8,60 (ушир.дд, 2H), 8,36 (ушир.дд, 2H), 6,90 (ушир.с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44407; ЖХ/МС: время удерживания: 31,63 мин.; чистота: 85%; MS (m/e): 258 (M ⁺).
40	7.1.12	2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метоксикарбонилметилениноксифенил)-4-пиримидинамин (R926393)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метоксикарбонилметилениноксифенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-гидрокси-4-метоксикарбонилметилениноксанилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,03 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,35 (дд,
45			

		1H, J=2,4 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,86 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).
5	7.1.13	N4-(4-трет-бутоксикарбонил-метил-оксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R926573) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и трет-бутил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,02 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,51 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,93 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,52 (с, 2H), 1,49 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,50 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 354 (MH ⁺).
10	7.1.14	2-хлор-5-фтор-N4-(индол-5-ил)-4-пиримидинамин (R926581) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(индол-5-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-аминоиндола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 9,45 (ушир.с, 1H), 8,00 (ушир.с, 1H), 7,82 (ушир.д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,38-7,10 (м, 3H), 6,40 (ушир.с, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,85 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 263 (MH ⁺).
	7.1.15	2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксиметил-кумарин-7-ил)-4-пиримидинамин (R926618) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксиметил-кумарин-7-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-метоксиметил-7-аминокумарина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,05 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,53 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,42 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,49 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,38 мин.; чистота: 87%; MS (m/e): 336 (MH ⁺).
15	7.1.16	2-хлор-N4-(2,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926619) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(2,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2,5-диметил-4-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,31 мин.; чистота: 96%; MS (m/e): 268 (MH ⁺).
20	7.1.17	2-хлор-N4-(5-хлорпирид-2-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926061) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(5-хлорпирид-2-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-хлор-2-аминопиридина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,40 (д, 1H, J=8,7 Гц), 8,28 (д, 1H, J=1,8 Гц), 8,17 (д, 1H, J=2,1 и 9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 28,58 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 259 (MH ⁺).
25	7.1.18	2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпирид-2-ил)-4-пиримидинамин (R926062) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпирид-2-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-хлор-2-аминопиридина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,20 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,45 (дд, 1H, J=1,8 и 9,3 Гц), 2,43 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,29 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 239 (MH ⁺).
30	7.1.19	N4-[6-(1,4-бензоксазинил)]-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-[6-(1,4-бензоксазинил)]-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амино-1,4-бензоксазина (в метаноле или метаноле:воде). ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,2 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,8 мин.; чистота: 95%; MS (m/e): 295 (MH ⁺).
	7.1.20	N2-хлор-N4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2-хлор-N4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-амино-2,3-дигидробензофурана. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,09 (д, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 4,53 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,15 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,35 мин.; чистота: 90%; MS (m/e): 266 (MH ⁺).
35	7.1.21	2-хлор-N4-(2-карбокси-4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R940050) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(2-карбокси-4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-карбокси-4-хлоранилина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,83 мин.; чистота: 98%; ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,64 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=8,7 и 2,7 Гц), 7,70 (1H, дд, J=8,7 и J=0,9 Гц).
40	7.1.22	N-(2-хлор-5-фтор-4-пиримидинил)-метил-эфир L-тирозина (R940108) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N-(2-хлор-5-фтор-4-пиримидинил)-метил-эфир L-тирозина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и метилового эфира L-тирозина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,32 мин.; чистота: 83%; MS (m/e): 325 (M+); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,90 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,95 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,75 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,95 (1H, с), 5,72 (1H, д, J=7,5 Гц), 5,05 (1H, дт, J=7,5 и 5,3 Гц), 3,77 (3H, с), 3,16 (2H, м).
45	7.1.23	2-хлор-N4-[3-(5-циан-2-метил-4-тиометил-6-пиримидинил)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940141) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[3-(5-циан-2-метил-4-тиометил-6-пиримидинил)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(5-циан-2-метил-4-тиометил-6-пиримидинил)анилина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,23 мин.; чистота: 84%; MS (m/e): 386 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,19 (1H, т, J=1,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,98 (1H, дд, J=8,1 и J=2,4 Гц), 7,82 (1H, дд, J=7,8 и 1,8 Гц), 7,57 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,11 (1H, с), 2,79 (3H, с), 2,69 (3H, с).
	7.1.24	N4-[4-(N-бензилпиперазин)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R945154) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-[4-(N-бензилпиперазин)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. ¹ H

			ЯМР (CDCl ₃): δ 2,81 (м, 4H), 3,37 (м, 6H), 6,85 (ушир., 1H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,40 (м, 5H), 7,50 (д, J=9,3 Гц, 2H), 8,02 (д, J=2,7 Гц, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,56 мин., чистота: 97,75%; MS (m/e): 398,00 (MH ⁺).
5	7.1.25	2-хлор-N4-(4-цианметиленоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R945069)	Аналогично получению N2,N4-бис(4-цианметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(4-цианметиленоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (110 мг, 66%) синтезировали в результате реакции N4-(4-аминокарбонилметиленоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (178 мг, 0,6 ммоль), трифторуксусного ангидрида (0,17 мл, 1,2 ммоль) и пиридина (0,15 мл, 1,84 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон –d ₆): δ 5,22 (с, 2H), 7,24 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,62 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,94 (д, J=1,8 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (ацетон –d ₆): - 137,60; ЖХ/МС: время удерживания: 26,19 мин., чистота: 89,93%; MS (m/e): 279,06 (MH ⁺).
10	7.1.26	N4-(4-ацетоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940210)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(4-ацетоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 4-ацетоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 25,97 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 281 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,64 (2H, д, J=9 Гц), 7,12 (2H, д, J=9 Гц), 7,00 (1H, с), 2,31 (3H, с).
15	7.1.27	2-хлор-5-фтор-N4-(4-гидроксифенил)-4-пиримидинамин (R940211)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-гидроксифенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 4-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,10 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 240 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,02 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,86 (2H, д, J=9 Гц), 6,85 (1H, с), 4,94 (1H, с).
20	7.1.28	2-хлор-N4-(2,3-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R940213)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(2,3-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 2,3-диметил-4-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,29 мин.; чистота: 93%; MS (m/e): 268 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,00 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,61 (1H, с), 4,87 (1H, с), 2,21 (3H, с), 2,16 (3H, с).
20	7.1.29	2-хлор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R940230)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 26,26 мин.; чистота: 90%; ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,94 (1H, с), 9,21 (1H, с), 8,37 (1H, д, 3,6 Гц), 7,68 (1H, с), 7,41 (1H, с), 2,30 (3H, с).
25	7.1.30	2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолин)пропил]-оксифенил]-4-пиримидинамин (R940247)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолин)пропил]оксифенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 4-[3-(N-морфолин)пропил]оксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,15 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 367 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,02 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,49 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,92 (2H, д, J=9 Гц), 6,85 (1H, с), 4,03 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,73 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,47 (4H, м), 1,98 (2H, м).
30	7.1.31	N4-[2-[4-(N-бензилпиперазин)этил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940259)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-[2-[4-(N-бензилпиперазин)этил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 2-[4-(N-бензилпиперазин)этиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,11 мин.; чистота: 96%; MS (m/e): 349 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,31-7,17 (4H, м), 7,14 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,10 (1H, с), 3,76 (2H, м), 3,24 (2H, м), 2,90 (2H, м), 2,59 (2H, м), 2,34 (2H, м), 1,76 (4H, м).
35	7.1.32	N4-(3-трет-бутилфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940268)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 3-трет-бутиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 33,96 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 279 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,05 (1H, д, J=3 Гц), 7,62 (1H, т, J=1,3 Гц), 7,50 (1H, м), 7,34 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,22 (1H, м), 6,96 (1H, sl), 1,34 (9H, с).
40	7.1.33	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гидроксиметил)фенил]-4-пиримидинамин (R925756)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гидроксиметил)фенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 3-аминобензилового спирта. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,45 (ушир.с, 1H), 7,96 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,65 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,34 (с, 1H), 7,31 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,07 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,52 (с, 2H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -44394 (с, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 20,29 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 254 (MH ⁺).
45	7.1.34	2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-пиримидинамин (R925759)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 4-аминобензилового спирта. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,08 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,62 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,40 (д, 2H, J=8,1 Гц), 6,99 (ушир.с, 1H), 4,70 (с, 2H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -44570 (с, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 19,57 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 254 (MH ⁺).
	7.1.35	2-хлор-N4-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин R940279	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 6-амино-3,3-дигидроизобензофуран-1-она. ЖХ/МС: время удерживания: 21,15 мин.; чистота: 94,7%; MS (m/e): 280 (MH ⁺).

5	7.1.36	2-хлор-5-фтор-N4-((2R)-гидрокси-(1C)-метил-2-фенилэтил)-4-пиримидинамин (R925762)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-((2R)-гидрокси-(1C)-метил-2-фенилэтил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (1R,2C)-(-)-норэфедрина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,38 (м, 5H), 5,56 (д, 1H, J=7,5 Гц), 5,00 (д, 1H, J=3,0 Гц), 4,54 (м, 1H), 2,87 (ушир.с, 1H), 1,10 (д, 1H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44408.
	7.1.37	N-(2-хлор-6-этоксикарбонил-5-нитро-4-пиримидил)этиловый эфир глицина (R925850)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N-(2-хлор-6-этоксикарбонил-5-нитро-4-пиримидил) этиловый эфир глицина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-6-этоксикарбонил-5-нитропиримидина и гидрохлоридной соли этилового эфира глицина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,87 (ушир.с, 1H), 4,48 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,39 (д, 2H, J=5,1 Гц), 1,40 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,33 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 28,27 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 332 (M ⁺).
	7.1.38	2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-пиримидинамин (R925763)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-амино-1-фенилэтанола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,41-7,32 (м, 5H), 5,71 (ушир.с, 1H), 4,97 (д, 1H, J=8,1 Гц), 3,98 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,57 (с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 45149; ЖХ/МС: время удерживания: 22,27 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 263 (M ⁺).
15	7.1.39	2-хлор-5-фтор-N4-(фурфурил)-4-пиримидинамин (R925764)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(фурфурил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и фурфуриламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,91 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,39 (д, 1H, J=1,2 Гц), 6,35 (м, 2H), 5,50 (ушир.с, 1H), 4,69 (д, 2H, J=5,1 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 45163; ЖХ/МС: время удерживания: 24,52 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 228 (M ⁺).
	7.1.40	935010: (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[1-(4-гидроксифенил)этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[1-(4-гидроксифенил)этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 1-(4-гидроксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,50-7,47 (дд, 2H, J=1,7 и 8,7 Гц), 7,26-7,23 (дд, J=8,7 и 1,7 Гц), 5,35-5,28 (м, 2H), 1,59 (д, 3H, J=7,0 Гц).
	7.1.41	R935011: (+)-N4-[1-(4-бромфенил)этил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, (+)-N4-[1-(4-бромфенил)этил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 1-(4-бромфенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,49 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,25 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,45-5,26 (м, 2H), 1,59 (д, 3H, J=7,0 Гц).
20	7.1.42	R935007: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-фенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-фенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 1-(1C)-фенилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,86 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,37 (д, 4H, J=4,7 Гц), 7,34-7,30 (м, 1H), 5,40-5,32 (м, 2H), 1,62 (д, 3H, J=6,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 29,5 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 252 (M ⁺).
	7.1.43	R935008: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-фенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-фенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 1-(1R)-фенилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,37 (д, 4H, J=4,1 Гц), 7,34-7,30 (м, 1H), 5,38-5,31 (м, 2H), 1,62 (д, 3H, J=6,4 Гц).
	7.1.44	R935012: 2-хлор-N4-[[ди(3,5-дифторметил)-фенил]метил]-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[[ди(3,5-дифторметил)-фенил]метил]-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с ди[3,5-дифторметил]фенил]метиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,06 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,92 (с, 2H), 7,74 (с, 4H), 6,75 (д, 1H, J=7,6 Гц), 5,80 (д, 1H, J=7,0 Гц).
30	7.1.45	R935014: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с (R)-(+)-1-(4-метоксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,39-5,26 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (д, 3H, J=6,4 Гц).
	7.1.46	R935015: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с (C)-(-)-1-(4-метоксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,38-5,29 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (д, 3H, J=7,7 Гц).
	7.1.47	R935013: 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 9-аминфлуорен гидрохлорида и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с добавлением диизопропилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,97 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,73 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,59(д, 2H, J=7,6 Гц), 7,44 (т, 2H, J=7,6 Гц), 7,32 (доп. т, 2H, J=7,6 Гц), 6,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,45 (д, 1H, J=8,4 Гц).
40	7.1.45	R935014: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с (R)-(+)-1-(4-метоксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,39-5,26 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (д, 3H, J=6,4 Гц).
	7.1.46	R935015: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с (C)-(-)-1-(4-метоксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,38-5,29 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (д, 3H, J=7,7 Гц).
	7.1.47	R935013: 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 9-аминфлуорен гидрохлорида и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с добавлением диизопропилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,97 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,73 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,59(д, 2H, J=7,6 Гц), 7,44 (т, 2H, J=7,6 Гц), 7,32 (доп. т, 2H, J=7,6 Гц), 6,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,45 (д, 1H, J=8,4 Гц).
45	7.1.45	R935014: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1R)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с (R)-(+)-1-(4-метоксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,39-5,26 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (д, 3H, J=6,4 Гц).
	7.1.46	R935015: 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[1-(1C)-4-метоксифенил]этил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с (C)-(-)-1-(4-метоксифенил)этиламином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,38-5,29 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,59 (д, 3H, J=7,7 Гц).
	7.1.47	R935013: 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 9-аминфлуорен гидрохлорида и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с добавлением диизопропилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,97 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,73 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,59(д, 2H, J=7,6 Гц), 7,44 (т, 2H, J=7,6 Гц), 7,32 (доп. т, 2H, J=7,6 Гц), 6,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,45 (д, 1H, J=8,4 Гц).

5	7.1.48	R935210: 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-4-пиридинамин	Аналогично получению 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, 2-хлор-5-фтор-N-[4-(метоксикарбонилметилокси)фенил]-4-пиридинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина с 4-(метоксикарбонилметилокси)анилином. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,17 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,40 (д, 1H, J=7,6 Гц), 5,31 (с, 2H), 3,66 (с, 3H).
	7.1.49	R935200: 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-5-ил)-4-пиридинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-индазолин-5-ил)-4-пиридинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 5-амин-1-метил-индазолина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,01 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,04 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,98 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,64 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,56 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 4,02 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 21,72 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 278 (MH ⁺).
	7.1.50	R935017: N-(5-бром-2-хлорпириимидинил)-4-фторфенилэтиламин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, N-(5-бром-2-хлорпириимидинил)-4-фторфенилэтиламин синтезировали в результате реакции 4-фтор-α-метилбензиламина и 5-бром-2,4-дихлорпириимидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,12 (с, 1H), 7,35-7,25 (дд, 2H, J=3,5 и 8,7 Гц), 7,05 (т, 1H, J=8,7 Гц), 5,63 (д, 1H, J=6,4 Гц), 5,36 (дкв., 1H, 1H, J=6,4 и 7,0 Гц), 1,60 (д, 3H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 30,73 мин.; чистота: 94%; MS (m/e): 331 (MH ⁺).
15	7.1.51	R935009: (+)-N-(2-хлор-5-фторпириимидинил)-1-(4-фторфенил)этиламин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, (+)-N-(2-хлор-5-фторпириимидинил)-1-(4-фторфенил)этиламин синтезировали в результате реакции 4-фтор-α-метилбензиламина и 2,4-дихлор-5-фторпириимидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,37-7,33 (дд, 2H, J=5,4 и 8,4 Гц), 7,04 (т, 2H, J=8,4 Гц), 5,35-5,31 (м, 2H), 1,60 (д, 3H, J=6,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 32,90 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 270 (MH ⁺).
	7.1.52	R935022: 5-бром-2-хлор-N4-[4-(N-метил-2-карбометоксипиррол-4-ил)-4-пиридинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, 5-бром-2-хлор-N-(N-метил-2-карбометоксипиррол-4-ил)-4-пиридинамин синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпириимидина и N-метил-2-карбометокси-4-аминпиррол гидрохлорида с добавлением диизопропилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,21 (с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,13 (ушир.с, 1H), 6,84 (д, 1H, J=1,8 Гц), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,96 мин.; чистота: 91%; MS (m/e): 346 (MH ⁺).
20	7.1.53	R935234: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) метилоксифенил]-4-пиридинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилоксифенил]-4-пиридинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 5-(4-аминфенокси-метил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,92 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 5H), 7,11 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,58 (с, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,09 мин.; чистота: 96%; MS (m/e): 398 (MH ⁺).
	7.1.54	R935235: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) метилоксифенил]-4-пиридинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилоксифенил]-4-пиридинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 5-(4-аминфенокси-метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,91 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,56 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,05 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,46 (с, 2H), 2,34 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,05 мин.; чистота: 98%; MS (m/e): 336 (MH ⁺).
30	7.1.55	R935236: 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-4-пиридинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-4-пиридинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпириимидина и 4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,99 (с, 1H), 8,30 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,60 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,04 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 1,47 (с, 6H), 1,10 (т, 3H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 31,07 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 338 (MH ⁺).
	7.1.56	2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпириимидин	Сухой реактор с мешалкой и орошаемым конденсатором заправлялся 5-этоксикарбонилурацилом (1,84 г, 10 ммоль), POCl ₃ (10 мл) и N,N-диметиланилином (1 мл) и подогревался при 90°C в течение 2 час. Избыточный POCl ₃ удалялся при пониженном давлении и быстро охлаждался ледяной водой (100 г). Водный раствор выводился с помощью этилового спирта (3 x 100 мл), промывался насыщенным водным раствором NaHCO ₃ и водой (по 100 мл каждый). После просушивания над сульфатом натрия этиловый эфир удалялся, и остаток просушивался в глубоком вакууме для получения 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпириимидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,00 (с, 1H), 4,45 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,42 (т, 3H, J=6,9 Гц).
40	7.1.57	N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пириимидинил)-этиловый эфир L-аланина (R926518) и N-(4-хлор-5-этоксикарбонил-2-пириимидинил)-этиловый эфир L-фениланина (R926519)	Смесь этилового эфира L-аланина, гидрохлорида (0,137 г, 0,6 ммоль) 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпириимидина (0,112 г, 0,5 ммоль), триэтиламина (0,7 мл, 0,6 ммоль) в ТГФ (4 мл) подогревалась в герметичной трубке при 100°C в течение 3 час. Прореагировавшая смесь растворялась в H ₂ O (20 мл), выводилась с помощью CH ₂ Cl ₂ (3 x 50 мл), промывалась с помощью 2N HCl (10 мл), вода (10 мл) и растворитель выпаривались. Полученный остаток очищали с помощью препаративного ТСХ, используя 15%-ный EtOAc в гексане для получения, главным образом, двух продуктов, N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пириимидинил)-этилового эфира L-фениланина (R926518). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,72 (д, 1H, J=6,92 Гц), 8,66 (с, 1H), 7,32-7,17 (м, 5H), 5,05 (дкв., 1H, J=1,2 и 5,7 Гц), 4,34 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,20 (кв., 2H, J=5,1 Гц), 3,24 (дд, 1H, J=5,4 Гц), 3,16 (дд, 1H, J=7,5 Гц), 1,35 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,24 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 37,15 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 338 (MH ⁺).

5		е): 378 (МН ⁺) и N-(4-хлор-5-этоксикарбонил-2-пиримидинил)-этилового эфира L-аланина (R926519). ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,83 (с, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,18 (м, 2H), 6,00 (ушир.т, 1H), 4,99 (ушир.дкв., 1H), 4,36 (кв., 2H, J=7,8 Гц), 4,19 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,20 (т, 2H, J=6,9 Гц), 1,38 (т, 3H, J=4,5 Гц), 1,24 (т, 3H, J=6 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 34,80 мин.; чистота: 88%; MS (m/e): 378 (M ⁺).
	7.1.58	Аналогично получению N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-фенилаланина, N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-валина (R926520) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и этилового эфира L-валина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,80 (д, 1H, J=8,1 Гц), 8,68 (с, 1H), 4,77 (дд, 1H, J=4,8 Гц), 4,36 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,24 (кв., 2H, J=6,6 Гц), 2,38 (м, 1H), 1,39 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,29 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,03 (д, 3H, J=3 Гц), 1,00 (д, 3H, J=2,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 36,54 мин.; чистота: 89%; MS (m/e): 330 (МН ⁺). Также синтезировали N-(4-хлор-5-этоксикарбонил-2-пиримидинил)-этилового эфира L-валина (R926521). ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,82 (с, 1H), 6,02 (м, 1H), 4,69 (дд, 1H, J=4,8 и 4,5 Гц), 4,33 (кв., 2H, J=7,5 Гц), 4,23 (кв., 2H, J=7,5 Гц), 2,28 (септ., 1H), 1,34 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,28 (т, 3H, J=7 Гц), 1,00 (д, 6H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 33,53 мин.; чистота: 91%; MS (m/e): 330 (M ⁺).
15	7.1.59	Аналогично получению N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-фенилаланина, N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-лейцина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и этилового эфира L-лейцина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,69 (с, 1H), 8,64 (д, 1H, 7,8 Гц), 4,84 (с, 1H), 4,38 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 3,75 (с, 3H), 1,73 (м, 2H), 1,39 (т, 3H, J=6,9 Гц), 0,97 (д, 3H, J=4,2 Гц), 0,95 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 36,09 мин.; чистота: 92%; MS (m/e): 330 (МН ⁺).
20	7.1.60	Аналогично получению N-(2-хлор-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-фенилаланина, N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-аланина (R926523) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и этилового эфира L-валина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,80 (ушир.д, 1H), 8,68 (с, 1H), 4,79 (кв., 1H, J=7,2 Гц), 4,35 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,4 (м, 2H), 1,53 (д, 3H, J=7,2 Гц), 1,38 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,29 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 31,89 мин.; чистота: 94%; MS (m/e): 303 (МН ⁺). Также синтезировали N-(4-хлор-5-этоксикарбонил-2-пиримидинил)-этилового эфира L-аланина (R926524). ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,80 (с, 1H), 6,01 (ушир.с, 1H), 4,65 (ушир.кв., 1H), 4,35 (кв., 2H), 4,20 (кв., 2H), 1,55, т, 3H), 1,40 (т, 3H), 1,25 (т, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 28,78 мин.; чистота: 84%; MS (m/e): 302 (M ⁺).
25	7.1.61	В раствор 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,5 г, 3,0 ммоль) и 4-н-бутоксанилина (0,49 г, 3 ммоль) в ацетоне/Н ₂ О (1:9 мл) при комнатной температуре добавлялась концентрированная соляная кислота HCl (0,1 мл). Смесь нагревалась в условиях испарения и конденсации в течение 1 часа, охлаждалась до комнатной температуры и превращалась в основной раствор путем добавления 2N-раствора NaOH (2 мл). Водный слой выводился с помощью EtOAc (2 x 50 мл) и комбинированные органические экстракты высушивались (Na ₂ SO ₄), отфильтровывались и концентрировались in vacuo. Необработанный черный твердый остаток очищали с помощью хроматографии (4:1 гексан/EtOAc) для получения 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамина (0,71 г, 80%) в виде масла коричневого цвета: ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,01 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 6,95-6,89 (м, 2H), 6,83 (ушир.с, 1H), 3,99-3,95 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,82-1,57 (м, 2H), 1,53-1,43 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,2 Гц, 3H).
30		
35	7.1.62	Аналогично получению 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамина, реакция 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-н-гексилоксанилином давала 2-хлор-N4-(4-н-гексилоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамин. Сырой продукт очищался с помощью хроматографии (4:1 CHCl ₃ /EtOAc) для получения (14) (0,74 г, 76%) в виде масла красно-коричневого цвета, которое со временем застывало: ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,01 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,84 (ушир.с, 1H), 3,96 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,48-1,41 (м, 2H), 1,36-1,34 (м, 4H), 0,93-0,89 (м, 3H).
40	7.1.63	Смесь 2,6-дихлорпиримидина (2,00 г, 13,4 ммоль), 3-бензилоксанилина (2,07 г, 13,4 ммоль) и триэтиламина (2,72 г, 26,8 ммоль) в 1-бутаноле (20 мл) перемешивалась при 50 °C в течение 17 час. Реакционная смесь концентрировалась для удаления большей части 1-бутанола, сырой продукт преадсорбировался на силикагеле, используя хлороформ, и очищался с помощью флэш-хроматографии (95:5 хлороформ/ метанол) для получения N4-(3-бензилохуфенил)-2-хлор-4-пиримидинамина (1,70 г, 40%) в виде бесцветного масла: ¹ Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,2 (с, 1H), 8,16 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,48-7,24 (м, 7H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,78 (м, 2H), 5,11 (с, 2H); ESI MS m/z 312 [C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O + H] ⁺ .
45	7.1.64	Аналогично получению N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-фенилаланина, N4-[4-(трет-бутоксикарбонилметиленокси)фенил]-3-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 5-карбоксиетокси-2,4-дихлорпиримидина и трет-бутил 4-аминфеноксиацетата. ЖХ/МС: MS (m/e): 407 (МН ⁺).
	7.1.65	Аналогично получению N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-фенилаланина, N4-(4-этоксифенил)-5-этоксикарбонил-2-трифтометил-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 4-хлор-5-этоксикарбонил-2-трифтометилпи-

		римидина и 4-этоксанилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,39 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,59 (дд, 2H, $J=2,1$ и 7,2 Гц), 6,91 (дд, 2H, $J=1,8$ и 6,6 Гц), 4,44 (кв., 2H, $J=7,5$ Гц), 4,06 (кв., 2H, $J=7,2$ Гц), 1,44 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 38,49 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 356 (MH^+).
5	7.1.66	N2-(4-этоксифенил)-5-метоксикарбонил-4-трифторметил-2-пиримидинамин (R926060) Аналогично получению N-(2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинил)-этилового эфира L-фенилаланина, N2-(2-этоксифенил)-5-метоксикарбонил-4-трифторметил-2-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-метоксикарбонил-4-трифторметил-пиримидина и 4-этоксанилина. для ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,98 (с, 1H), 7,47 (м, 3H), 6,91 (дд, 2H, $J=2,1$ и 6,9 Гц), 4,05 (кв., 2H, 6,9 Гц), 1,42 (т, 3H, $J=6,8$ Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -19105; ЖХ/МС: время удерживания: 33,87 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 342 (MH^+).
10	7.1.67	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамин (R926853) Реакционная смесь, содержащая 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидин (1,2 эквивалента) и 3-(тетразол-5-ил)анилин (1 эквивалент) в растворе метанол:вода (1:1 по объему), подогревалась при 60°C в течение 24 час. После разбавления водой и подкисления, образовавшаяся твердая фракция фильтровалась, промывалась водой, высушивалась и анализировалась для получения 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина (R926853). В альтернативном случае эта реакция могла быть осуществлена путем обработки 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (1 эквивалент) с помощью 3-(тетразол-5-ил)анилина (3 эквивалента) в растворе метанол:вода (1:1 по объему) при 60°C в течение 2-3 часов или при комнатной температуре в течение 24 час. для получения 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,25 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 7,90 (дд, 1H, $J=0,9$ и 9 Гц), 7,75 (д, 1H, $J=7,5$ Гц), 7,61 (т, 1H, $J=7,8$ Гц); ЖХ/МС: чистота: 90%; MS (m/e): 292 (MH^+).
15	7.1.68	2-хлор-N4-(2,5-диметокси-4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926858) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(2,5-диметокси-4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 2,5-диметокси-4-хлоранилином. ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 316 (M-2H) и 320 (M+2H).
20	7.1.69	2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-4-пиримидинамин (R926861) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-метоксикарбонил-5-трифторметиланилином. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,60 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, $J=3$ Гц), 7,99 (с, 1H), 3,96 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): -18332, -18374; и -44259; ЖХ/МС: чистота: 91%; MS (m/e): 350 (MH^+).
25	7.1.70	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамин (R926869) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)анилином. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,28 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 8,11 (м, 2H), 7,98 (ушир.д, 1H, $J=6,9$ Гц), 7,88 (ушир.д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,65 (м, 4H); ЖХ/МС: чистота: 76%; MS (m/e): 76%.
30	7.1.71	2-хлор-N4-[3-(2-этоксикарбонилметил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R926873) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[3-(2-этоксикарбонилметил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-(2-этоксикарбонилметил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)анилином. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,42 (т, 1H, $J=1,8$ Гц), 8,19 (д, 1H, $J=3,3$ Гц), 7,99 (дт, 1H, $J=1,2$ и 8,1 Гц), 7,82 (дт, 1H, $J=1,2$ и 8,1 Гц), 7,58 (т, 1H, $J=9$ Гц), 4,24 (кв., 2H, $J=3,9$ Гц), 4,17 (с, 2H), 1,28 (т, 3H, $J=7,2$ Гц); ЖХ/МС: чистота: 85%; MS (m/e): 379 (MH^+).
35	7.1.72	2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамин (R926875) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-трифторметоксианилином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,11 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,68 (дд, 2H, $J=2,4$ и 7,6 Гц), 7,26 (дд, 2H, $J=3$ и 8,7 Гц), 7,0 (ушир.с, 1H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ -16517 и -44523; ЖХ/МС: чистота: 94%; MS (m/e): 308 (MH^+).
40	7.1.73	2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидинамин (R926876) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-трифторметиланилином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (д, 2,1 Гц), 7,80 (д, 2H, $J=7,1$ Гц), 7,66 (д, 2H, $J=9$ Гц), 7,10 (ушир.с, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -17682 и -44362; ЖХ/МС: чистота: 91% и MS (m/z): 292 (MH^+).
45	7.1.74	2-Хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926877) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-хлор-3-трифторметиланилином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,15 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,96 (д, 1H, $J=3$ Гц), 7,91 (дд, 1H, $J=2,7$ Гц и 8,7 Гц), 7,53 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,06 (ушир.с, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -17892 и -44402; ЖХ/МС: чистота: 93%; MS (m/e): 326 (M^+).
	7.1.75	2-хлор-5-фтор-N4-(6-метокси-пиридин-3-ил)-4-пиримидинамин (R926878) Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, реакция 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-амин-6-метоксипиридином давала 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-пиримидинамин. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,39

		(д, 1H, J=3,0 Гц), 8,10 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,95 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 8,30 (д, 1H, J=9 Гц), 3,91 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 44737; ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 255 (M ⁺).
7.1.76	2-хлор-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926882)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3,4-дифторанилином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,10 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,72 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 6,95 (ушир.с, 1H); ЖХ/МС: чистота: 93%; MS (m/e): 260 (M ⁺).
7.1.77	2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926884)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3,4-дихлоранилином. ЖХ/МС: чистота: 95%; MS (m/e): 294 (M+ 2H).
7.1.78	2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамин (R926888)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 2-амин-6-метилпиридином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3 Гц), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,69 (т, 1H, J=7,4 Гц), 9,35 (д, 1H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44073; ЖХ/МС: чистота: 96%; MS (m/e): 239 (M ⁺).
7.1.79	2-Хлор-N4-(2,6-Диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R926889)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-амин-2,6-диметоксипиридином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,57 (д, 1H, J=8,7 Гц), 8,02 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,40 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,03 (с, 3H), 3,98 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44640; ЖХ/МС: чистота: 90%; MS (m/e): 285 (M ⁺).
7.1.80	2-хлор-N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R920400)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-амин-6-хлорпиридином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,53 (д, 1H, J=3 Гц), 8,25 (дд, 1H, J=3 и 9 Гц), 8,15 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,39 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,00 (ушир.с, 1H); ЖХ/МС: чистота: 98%; MS (m/e): 259 (M ⁺).
7.1.81	2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамин (R920401)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 2-амин-4-метилпиридином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,22 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=8,4 Гц), 8,13 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,91 (д, 1H, J=5,4 Гц), 2,42 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 87%; MS (m/e): 239 (M ⁺).
7.1.82	2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамин (R920402)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-трифторметоксанилином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,12 (д, 1H, J=3 Гц), 7,68 (ушир.с, 1H), 7,53 (дд, 1H, J=1,2 и 8,4 Гц), 7,41 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,04 (ушир.дт, 2H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -16430 и - 44463; ЖХ/МС: чистота: 89%; MS (m/e): 308 (M ⁺).
7.1.83	2-хлор-N4-(3,4-диформетилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (R920403)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3,4-диформетилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3,4-диформетилендиоксианилином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,09 (д, 1H, J=3 Гц), 7,70 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,06 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,97 (ушир.с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 14175 и - 44562; ЖХ/МС: чистота: 95%; MS (m/e): 304 (M ⁺).
7.1.84	2-хлор-5-фтор-N4-(хинолин-6-ил)-4-пиримидинамин (R920409)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(хинолин-6-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 6-аминхинолином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,02 (дд, 1H, J=2,7 Гц), 8,00 (дд, 1H, J=2,4 Гц), 7,73 (д, 1H, J=9 Гц), 7,68 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,28 (т, 1H, J=10,5 Гц), 6,42 (д, 1H, J=9,3 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 44344; ЖХ/МС: чистота: 91%; MS (m/e): 292 (M ⁺).
7.1.85	2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-хлор-4-трифторметоксианилином. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,15 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,86 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,61 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 7,35 (дд, 1H, J=1,2 и 8,7 Гц), 6,98 (ушир.с, 1H); ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 342 (M+2H).
7.1.86	2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-аминпиримидин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-хлор-3-метоксианилином. ЖХ/МС: чистота: 88%; MS (m/e): 288 (M ⁺).
7.1.87	2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)-пиридин-5-ил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2- гидроксизетиленокси)пиридин-5-ил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 5-амин-2-(2-гидрок-

		сиэтилокси)пиридином ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,28 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,08 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,00 (ушир.с, 1H), 6,87 (ушир.д, 1H), 4,47 (м, 2H), 3,97 (м, 2H).
7.1.88	2-хлор-N4-[2-(2-хлор-5-фтор-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R926910)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-[2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 7-амин-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,08 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,95 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,21 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,96-6,90 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,04 (т, 2H, J=5,7 Гц), 2,99 (т, 2H, J=5,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -42555, -44573; ЖХ/МС: чистота: 98%; MS (m/e): 410(MH ⁺).
7.1.89	2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил]-4-пиримидинамин (R926911)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 7-амин-2-(т-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,03 (с, 1H), 7,50-7,26 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,64 (т, 2H, J=5,7 Гц), 2,80 (т, 2H, J=5,7 Гц), 1,48 (с, 9H); ЖХ/МС: чистота: 89%; MS (m/e): 379(MH ⁺).
7.1.90	2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-4-пиримидинамин (R926912)	Раствор 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(т-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил]-4-пиримидинамина в 40%-ной трифторуксусной кислоте /дихлорметане перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителя, оставшийся маслянистый остаток, который находился во взвешенном состоянии в воде, подщелочили NaHCO ₃ и выводили с этилацетатом. Очистка с помощью колоночной хроматографии над силикагелем приводила к образованию 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,04 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,37 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 7,27 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,11 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,92 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,15 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,79 (т, 2H, J=6,0 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -44648; ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 279(MH ⁺).
7.1.91	2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфенил)-4-пиримидинамин (R926920)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-метил-3-трифторметиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,10 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,33 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,96 (ушир.с, 1H), 2,48 (д, 3H, J=1,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -17641, -44541; ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 306(MH ⁺).
7.1.92	2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфенил)-4-пиримидинамин (R926921)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-фтор-3-метиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,06 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,39 (дд, 1H, J=2,7 и 6,3 Гц), 7,03 (т, 1H, J=9,0 Гц), 6,84 (ушир.с, 1H), 2,30 (д, 1H, J=1,8 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -34285, -44676; ЖХ/МС: чистота: 95%; MS (m/e): 257(MH ⁺).
7.1.93	N4-[3-[(N-т-бутоксикарбонил)аминметил]-4-метилфенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R926924)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-[3-[(N-т-бутоксикарбонил)аминметил]-4-метилфенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-[(N-т-бутоксикарбонил)аминметил]-4-метиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,05 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,52 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,45 (с, 1H), 7,19 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,96-6,89 (м, 1H), 4,80 (ушир.с, 1H), 2,31 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 311 (M – (т-бутил) ⁺).
7.1.94	2-хлор-N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидин]метил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидин]метил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и этил 1-(3-аминбензил)пиперидин-4-карбоксилата. ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 394(MH ⁺).
7.1.95	2-хлор-N4-[3-[4-(этоксикарбонил)пиперидинкарбонил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидин]карбонил]анилин вступали в реакцию для получения 2-хлор-N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидин]карбонил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина. ЖХ/МС: чистота: 96%; MS (m/e): 407(MH ⁺).
7.1.96	2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидроксинафталин-7-ил)-4-пиримидинамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиокси)-5-фтор-N2-[2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксонафталин-7-ил)-4-пиримидинамин восстанавливали с помощью диизобутилалюминийгидрида (Dibal-H) для получения 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидроксинафталин-7-ил)-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,05 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,59 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,14 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,93 (ушир.с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 2H), 2,08-1,74 (м, 5H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -44661; ЖХ/МС: чистота: 94%; MS (m/e): 294(MH ⁺).
7.1.97	2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксонафталин-7-ил)-4-пиримидинамин.	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксонафталин-7-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 7-амин-1-тетралона. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,08 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, J=3,3 Гц), 8,15 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,82 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,36 (д, 1H, J=8,1 Гц), 2,91 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,59 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,07-1,98 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 93%; MS (m/e): 294(MH ⁺).
7.1.98	2-хлор-5-фтор-N4-[3-(трифторметилтио)фенил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(трифторметилтио)фенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(трифторметилтио)анилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,13 (ушир.с, 1H), 7,92 (ушир.с, 1H), 7,89-7,84 (м, 1H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,04 (ушир.с, 1H); ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 325(MH ⁺).

5	7.1.99	2-хлор-5-фтор-N4-[(3-дигидроксиборил)фенил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[(3-дигидроксиборил)фенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-аминбензолборной кислоты.
	7.1.100	2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амининдола. ЖХ/МС: чистота: 92%; MS (m/e): 263(MH ⁺).
	7.1.101	2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-4-метилфенил)-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-4-метилфенил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-гидрокси-4-метиланилина. ЖХ/МС: чистота: 97%; MS (m/e): 255(MH ⁺).
10	7.1.102	2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 6-амин-2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол вступали в реакцию для получения 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил]-4-пиримидинамина, который использовался без дальнейшей очистки. ЖХ/МС: чистота: 65%; MS (m/e): 322(MH ⁺).
15	7.1.103	N4-[3-(4-(2-хлор-5-фторпиримидин)-N-аминметил)-фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940298)	Реактор с магнитной мешалкой и резиновой мембраной (для предотвращения потерь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина) и подводом N ₂ заполнялся 3-аминбензиламин (0,22 г, 1,79 ммоль), MeOH (1 мл), H ₂ O (3 мл) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидином (0,3 г, 1,79 ммоль). Прореагировавшая смесь перемешивалась при 80°C в течение 30 мин., охлаждалась до комнатной температуры, разбавлялась водой (30 мл). После насыщения хлоридом натрия она выводилась с помощью этилацетата (3 x 20 мл), высушивалась над безводным сульфатом натрия, и растворитель удалялся. Результирующий остаток фильтровался через силикагелевую прокладку (200-400 меш – число ячеек на линейный дюйм –перев.), используя от 1 до 3% MeOH в CH ₂ Cl ₂ для получения N4-[3-(4-(2-хлор-5-фторпиримидин)-N-метиламинметил)-фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (R940298). ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,09 (1H, с), 8,88 (1H, т, J=5,85 Гц), 8,40 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,23 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,74 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,44 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,69 (2H, д, J=5,7 Гц; чистота 92%.
20			
25	7.1.104	2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамин (R940302)	Реактор с магнитной мешалкой и резиновой мембраной (для предотвращения потерь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина) и N ₂ подвод заполнялся 3-метилоксикарбонил-4-метоксанилином (0,88 г, 4,86 ммоль), MeOH (3 мл), H ₂ O (7 мл) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидином (0,81 г, 4,86 ммоль). Прореагировавшая смесь перемешивалась при 60°C в течение 30 мин., разбавлялась водой (50 мл), подкислялась с помощью 2N HCl (6 мл) и диспергировалась с помощью ультразвука. Полученная твердая фракция фильтровалась, промывалась водой и высушивалась для получения 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина (R940302). ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,10 (1H, с), 8,39 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,98-7,93 (1H, м), 7,30 (1H, д, J=9 Гц), 3,92 (3H, с), 3,89 (3H, м); чистота 96%; MS (m/e): 312 (MH ⁺).
30	7.1.105	2-хлор-5-фтор-N4-(4-фталид)-4-пиримидинамин (R940303)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фталид)-4-пиримидинамин (R940303) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-аминфталида. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,38 (1H, с), 10,60 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,39 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,4 Гц, J=2,1 Гц), 7,93 (1H, д, J=8,1 Гц); чистота 90%; MS (m/e): 293 (MH ⁺).
35	7.1.106	2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламинкарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамин (R940305)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламинкарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамин (R940305) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-метиламинкарбонил-4-метоксанилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,91 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,78 (1H, д, J=9 Гц, J=2,7 Гц), 7,59 (1H, м), 6,87 (1H, д, J=9 Гц), 3,90 (3H, с), 2,96 (3H, д, J=4,5 Гц); чистота 93%.
40	7.1.107	N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолинметил)-4-метоксифенил]-4-пиримидинамин (R940313)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолинметил)-4-метоксифенил]-4-пиримидинамин (R940313) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(N-морфолинметил)-4-метоксанилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,00 (1H, с), 8,35 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,72 (1H, д, J=3 Гц), 7,58 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,89 (3H, с), 3,8-3,5 (6H, м), 2,58 (4H, м); чистота 96%; MS (m/e): 352 (M).
45	7.1.108	N4-[3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламинметил)-фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940315)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, N4-[3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламинметил)-фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940315) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламинметил)-анилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,13 (1H, с), 8,42 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,69 (1H, м), 7,64 (1H, с), 7,45 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,09 (1H, д, J=7,8 Гц), 4,48 (2H, с), 2,90 (3H, с), 1,49 (9H, м); чистота 92%; MS (m/e): 367 (MH ⁺).
	7.1.109	N4-(3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-изо-пропиламинметил)-4-метоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940320)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, N4-(3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-изо-пропиламинметил)-4-метоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R940320) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-изо-пропиламинметил)-4-метоксанилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,01 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,52 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,33 (3H, м), 3,90 (3H, с), 1,50-1,30 (9H, м), 1,18 (6H, д, J=6,9 Гц); чистота 95%.

7.1.110	2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940322)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамина (R940322) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 6-амин-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,89 (1H, c), 10,04 (1H, c), 8,38 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,35 (2H, м), 7,04 (1H, д, J=8,4 Гц), 1,50 (6H, c); чистота 91,4%; MS (m/e): 322 (M).
7.1.111	2-хлор-N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил-1-оксид)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940328)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил-1-оксид)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940328) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-(6-амин-3-дигидро-2,2-диметил-бензо[1,4]оксазин-4-ил)пиридин 1-оксида. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,82 (1H, c), 8,39 (1H, дд, J=6,3 Гц, J=1,2 Гц), 8,30 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,63 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,4 Гц), 7,47 (1H, тд, J=7,5 Гц, J=1,8 Гц), 7,34 (1H, м), 7,21 (1H, дд, J=8,7 Гц, J=2,4 Гц), 7,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,64 (2H, c), 1,41 (6H, c); чистота 95,8%; MS (m/e): 402 (MH ⁺).
7.1.112	2-хлор-N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940336)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940336) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амин-3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,95 (1H, c), 8,38 (1H, дд, J=4,8 Гц, J=1,8 Гц), 8,33 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,79 (1H, дд, J=15,6 Гц, J=7,2 Гц, J=2,1 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,4 Гц), 7,01-6,95 (2H, м), 3,96 (2H, c), 1,32 (6H, c); чистота 99,3%; MS (m/e): 386 (MH ⁺).
7.1.113	2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940342)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940342) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 6-амин-2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,24 (1H, c), 10,23 (1H, c), 8,45 (1H, дд, J=3,3 Гц, J=0,9 Гц), 7,66 (1H, дд, J=4,2 Гц, J=2,4 Гц), 7,55 (1H, дт, J=9 Гц, J=2,5 Гц), 7,43 (1H, д, J=9 Гц+); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): δ -21582, -43415; чистота 96,2%; MS (m/e): 331 (MH ⁺).
7.1.114	2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-5-пиридо-[1,4]оксазин-3-он)-7-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940344)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина, 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-5-пиридо-[1,4]оксазин-3-он)-7-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R940344) синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 7-амин-2,2-диметил-4Н-5-пиридо[1,4]оксазин-3-он. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,32 (1H, c), 10,20 (1H, c), 8,45 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,1 Гц), 1,54 (6H, c); чистота 90,8%; MS (m/e): 324 (MH ⁺).
7.1.115	N4-(4-аминкарбонилметилениоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (R945028)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(4-аминкарбонилметилениоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (250 мг, 1,50 ммоль) и 4-аминкарбонилметилениоксианилина (540 мг, 3,25 ммоль). ЖХ/МС: время удерживания: 18,34 мин.; чистота: 100%; MS (m/e): 298,47 (MH ⁺).
7.1.116	2-хлор-5-фтор-N4-[2Н-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он-6-ил]-4-пиримидинамин (R945298)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[2Н-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он-6-ил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 6-амино-2Н-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,63 (с, 2H), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=3,3 Гц, 1H), 10,14 (с, 1H, NH), 11,19 (с, 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ -152,35; ЖХ/МС: время удерживания: 26,74 мин.; чистота: 85,90%; MS (m/e): 296,13 (MH ⁺).
7.1.117	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амино-1,4-бензоксазина. ¹ H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,2 (м, 2H) чистота 95% MS (m/e): 281(MH ⁺).
7.1.118	N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 7-амино-1,4-бензоксазина. ¹ H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,2 (м, 2H) чистота 94% MS (m/e): 281 (MH ⁺).
7.1.119	N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 6-амин-1,4-бензоксазин-3-он. ¹ H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,73 (с, 2H) чистота 96% MS (m/e): 295 (MH ⁺).
7.1.120	N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-N2-хлор-5-фторпиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 7-амино-1,4-бензоксазин-3-он. ¹ H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,6 (м, 1H), 4,68 (с, 2H) чистота 93% MS (m/e): 295 (MH ⁺).
7.1.121	N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)-пиримидинамин синтезировали в

	мидинамин	результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амино-4-N-метил-1,4-бензоксазина. ^1H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,2 (м, 2H) 2,8 (с, 3H) чистота 95% MS (m/e): 295 (MH^+).
5	7.1.122	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-ил)-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 7-амино-4-N-метил-1,4-бензоксазина. ^1H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,2 (м, 2H) 2,8 (с, 3H) чистота 94% MS (m/e): 295 (MH^+).
10	7.1.123	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 6-амино-4-N-метил-1,4-бензоксазин-3-он. ^1H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,73 (с, 2H) 2,8 (с, 3H) чистота 96% MS (m/e): 309 (MH^+).
15	7.1.124	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2-Хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и соединения 7-амино-4-N-метил-1,4-бензоксазин-3-он. ^1H ДМСО 8,2 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,60 (м, 1H), 4,68 (с, 2H) 2,8 (с, 3H) чистота 93% MS (m/e): 309 (MH^+).
20	7.1.125	Аналогично получению 2-Хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2-хлор-N4-(3-этилкарбокسي-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фторпиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и этил-6-амино-3-карбокسي-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазина. ^1H (ДМСО- d_6) 8,42 (с, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,25 (кв., 2H $J=6,5$ Гц), 1,28 (т, 2H, $J=6,5$ Гц), чистота 90% MS (m/e): 390 (MH^+).
25	7.1.126	Аналогично получению 2-Хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин, N2-хлор-N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амино-3,3-диметил-1,4-бензоксазина. ^1H ДМСО 8,18 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,67 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,05 (с, 6H) чистота 99% MS (m/e): 309 (MH^+).
30	7.1.127	Аналогично получению 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 5-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолином. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,04 (с, 1H), 8,28 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,12 (с, 1H), 8,00 (дд, 1H, $J=1,2$ и 4,1 Гц), 7,64 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,58-7,54 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,66 (с, 3H).
	7.1.128	Аналогично получению 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин, 2-хлор-5-фтор-N-[4Н-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 8-амино-4Н-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазином. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,08 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,74 (д, 1H, $J=1,2$ Гц), 7,37 (дд, 1H, $J=2,3$ и 8,8 Гц), 7,16 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,14 (д, 1H, $J=1,2$ Гц), 5,29 (с, 2H). ЖХ/МС: время удерживания: 18,74 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 318 (MH^+).
35	7.1.129	Аналогично получению 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 6-аминоиндазолом. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 13,03 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,34 (дд, 1H, $J=1,7$ и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,52 мин.; чистота: 99%; MS (m/e): 263 (MH^+).
40	7.1.130	Аналогично получению 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин вступал в реакцию с 5-амининдазолом. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,99 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, $J=1,1$ Гц), 7,53 (дд, 2H, $J=1,7$ и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,03 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 264 (MH^+).
	7.1.131	Аналогично получению 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пиррол-1-ил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 1-аминопирролом. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 11,39 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 6,83 (т, 2H, $J=2,3$ Гц), 6,07 (т, 2H, $J=2,3$ Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,95 мин.; чистота: 97%; MS (m/e): 213 (MH^+).
45	7.1.132	Реактор с 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидином (эквиваленты 1,2), 3-(тетразол-5-ил)анилином (1 эквивалент) и раствором метанол: вода (1:1 по объему) подогревался при 60°C в течение 24 час. После разбавления водой и подкисления образовавшаяся твердая фракция фильтровалась, промывалась водой, высушивалась и анализировалась на предмет получения 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина (R926853). В альтернативном случае эту реакцию можно осуществить, обработав 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (1 эквивалент) с помощью 3-(тетразол-5-ил)анилина (3 эквивалента) в растворе метанол: вода (1:1 по объему) при 60°C в течение 2-3 часов или при комнатной температуре в течение 24 часов. Продукт реакции - 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1Н-тетразол-

			5-ил)фенил]-4-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,25 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,90 (дд, 1H, J=0,9 и 9 Гц), 7,75 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,61 (т, 1H, J=7,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 90%; MS (m/e): 292 (M ⁺).
5	7.1.133	2-хлор-N4-(4-гидроху-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R950297)	Раствор 3,4-дигидро-4-гидрокси-6-амино-2H-1-бензопирана и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 99,3%; MS (m/e): 296.1 (M ⁺).
10	7.1.134	2-хлор-N4-(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R950375)	Раствор 3-(п-аминфенил)-пропионовой кислоты и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 93,3%; MS (m/e): 311,98 (M ⁺).
15	7.1.135	2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R950298)	Раствор 3-карбокси-4-гидроксианилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 87,4%; MS (m/e): 284,1 (M ⁺).
20	7.1.136	2-хлор-N4-(4-трифторметил-3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R950390)	Раствор 4-трифторметил-3-метоксикарбониланилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(4-трифторметил-3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 96,4%; MS (m/e): 366,34 (M ⁺).
25	7.1.137	2-Хлор-N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R950369)	Раствор 3-метилкарбониланилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 99,1%; MS (m/e): 266,12 (M ⁺).
30	7.1.138	2-хлор-N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R950370)	Раствор 3-фенилкарбониланилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 78,5%; MS (m/e): 328,16 (M ⁺).
35	7.1.139	2-хлор-N4-(3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин	Раствор 3-нитроанилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,66-8,29 (м, 4H).
	7.1.140	2-хлор-N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридин (R950384)	Раствор 3-гидроксиметил-4-метоксианилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 91,8%; MS (m/e): 266,03 (M ⁺).
	7.1.141	2-хлор-N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридин (R950387)	Раствор 3-амино-4-этоксанилина и 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина в MeOH перемешивался в течение 2 часов при 70°C. Смесь разбавлялась водой, и образывавшийся осадок фильтровался для получения 2-хлор-N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина в виде твердой фракции светло-коричневого цвета. ЖХ/МС: чистота: 93,2%; MS (m/e): 252,06 (M ⁺).
	7.2	Синтез аминов и предшественников аминов	
40	7.2.1	5-амино-2-(2-гидроксиэтиленокси) пиридин	Метанольный раствор (50 мл) 2-(2-гидроксиэтиленокси)-5-нитропиридин (0,5 г) гидрогенизировался в течение 2 час. в присутствии Pd/C (10%; 0,05 г), используя заполненный водородом баллон. После фильтрации через прокладку из целита и промывания метанолом раствор концентрировался, чтобы получить 5-амино-2-(2-гидроксиэтилокси)пиридин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,58 (д, 1H, J=3 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,7 и 8,1 Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,36 (м, 2H), 3,89 (м, 2H).
	7.2.2	4-хлор-3-метоксианилин	Аналогично получению 5-амино-2-(2-гидроксиэтиленокси)пиридина, гидрогенизация 4-хлор-3-метоксинитробензола давала 4-хлор-3-метоксианилин. ЖХ/МС: чистота: 98%; MS: 199 (M+ ацетонитрил).
45	7.2.3	2-[5-амин-2-оксо-1,3-безоксазол-3(2H)-ил]ацетамид	Аналогично получению 5-амино-2-(2-гидроксиэтиленокси)пиридина, гидрогенизация 2-[1,3-бензоксазол-2-оксо-5-нитро-3(2H)-ил]ацетамида давала 2-[5-амино-2-оксо-1,3-безоксазол-3(2H)-ил]ацетамид. ЖХ/МС: чистота: 96%; MS: 208 (M ⁺).
	7.2.4	7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин готовили с помощью нитрования 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в соответствии с способикой, изложенной в: Grunewald, Gary L.; Dahanukar, Vilas H.; Caldwell, Timothy M.; Criscione, Kevin R.; Journal of Medicinal Chemistry

		(1997), 40(25), 3997-4005.
5	7.2.5	2-(т-бутоксикарбонил)-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин Смесь 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,55 г, 3,1 ммоль), ди-т-бутилдикарбоната (0,70 г, 3,2 ммоль) и триэтиламина (1,0 мл, 7,7 ммоль) в дихлорметане (8 мл) перемешивалась при комнатной температуре в течение 8 час. Смесь реакции разбавлялась водой (50 мл) и перемешивалась в течение 1 час. Органическая фаза сепарировалась и промывалась рассолом. Концентрация органической фазы давала 2-(т-бутоксикарбонил)-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,03-7,95 (м, 2H), 7,28 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,66 (с, 2H), 3,68 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,92 (т, 2H, J=6,0 Гц), 1,49 (с, 9H).
10	7.2.6	2,3-дигидро-6-нитро-4-бензопиранон 3-(п-нитрофенил)-пропионовая кислота растворялась в концентрированной серной кислоте и обрабатывалась с помощью P ₂ O ₅ . Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и выливали на лед. В результате фильтрации получали 2,3-дигидро-6-нитро-4-бензопиранон в виде твердой фазы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO): δ 8,47 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=3,0, 9,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,70 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,90 (т, J=7,2 Гц, 1H).
	7.2.7	3,4-дигидро-4-гидрокси-6-амино-2H-1-бензопиран Смесь 2,3-дигидро-6-нитро-4-бензопиранона и Pd/C (10%) в MeOH гидрогенизировалась при 22°C в течение 3 часов (40 фунт/кв. дюйм). Смесь фильтровалась и концентрировалась до сухого состояния с получением 3,4-дигидро-4-гидрокси-6-амино-2H-1-бензопирана в виде масла коричневого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO): δ 6,40-6,56 (м, 3H), 5,05 (ушир.с, 1H), 4,45 (ушир.с, 1H), 3,94-4,09 (м, 2H), 1,76-1,98 (м, 2H).
15	7.2.8	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин (R950287) Раствор 2-хлор-5-этоксикарбонил-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидинамина в EtOH обрабатывался с помощью 25%-ного водного раствора NH ₃ . Смесь перемешивалась в течение 30 мин. при 100°C и очищалась флэш-хроматографией на силикагеле для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой фазы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 92,3%; MS (m/e): 317,28 (MH ⁺ , 100).
20	7.2.9	3-(N-морфолинокарбонил)анилин В раствор 3-нитробензоилхлорида (0,50 г, 2,7 ммоль) и пиридина (0,27 мл, 3,2 ммоль) в водном растворе дихлорметана (15 мл) при 0°C добавлялся морфолин (0,28 мл, 3,2 ммоль). Реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры и перемешивалась в течение 20 час. В вакууме удалялись растворители, и остаток вводился в этилацетат и промывался с помощью 1N HCl. Органический слой промывался насыщенным раствором NaHCO ₃ и соевым раствором. Удаление растворителей в вакууме приводило к образованию 1-(N-морфолинкарбонил)-3-нитробензола, который использовался без дальнейшей очистки.
25		Смесь 1-(N-морфолинкарбонил)-3-нитробензола (0,64 г) и 10%-ного Pd на активированном угле (60 мг) размешивалась в среде дегазированного метанола (65 мл) в баллоне с H ₂ в течение 2 час. Реакционная смесь фильтровалась через вспомогательный фильтрующий материал Целит (Celite®) и затем концентрировалась при пониженном давлении с образованием 3-(N-морфолинкарбонил)анилина в количественном выходе. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,19-7,14 (м, 1H), 6,75-6,69 (м, 3H), 3,58-3,71 (м, 10H).
30	7.2.10	3-(N-пропилкарбонил)анилин Аналогично получению 3-(N-морфолинкарбонил)анилина, 3-(N-пропилкарбонил)анилин получался в результате гидрирования 1-[(N-пропиламино)карбонил]-3-нитробензола, который синтезировали в результате реакции 3-нитробензоилхлорида и н-пропиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,18 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,13 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,78 (дд, 1H, J=1,2, 2,4 и 7,5 Гц), 6,10 (ушир.с, 1H), 3,58-3,53 (ушир.с, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 0,97 (т, 3H, J=7,2 Гц).
	7.2.11	3-[4-(этоксикарбонил)пиперидинокарбонил]анилин Аналогично получению 3-(N-морфолинкарбонил)анилина, 3-[4-(этоксикарбонил)пиперидинокарбонил]анилин получался в результате гидрирования 1-[4-(этоксикарбонил)пиперидинокарбонил]-3-нитробензола, который синтезировали в результате реакции 3-нитробензоилхлорида и этилизонипекотата.
35	7.2.12	3-(N-метилкарбонил)анилин Аналогично получению 3-(N-морфолинкарбонил)анилина, 3-(N-метилкарбонил)анилин получался в результате гидрирования 1-[(N-метиламино)карбонил]-3-нитробензола, который синтезировали в результате реакции 3-нитробензоилхлорида и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,18 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,13 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,81-6,75 (м, 1H), 6,05 (ушир.с, 1H), 3,84 (ушир.с, 2H), 2,99 (д, 3H, J=4,8 Гц).
40	7.2.13	7-амино-тетралон Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 7-амино-1-тетралон получался в результате гидрирования 7-нитро-1-тетралона. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,32 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,82 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 2,85 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,61 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,14-2,04 (м, 2H).
	7.2.14	7-амино-2-(т-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 7-амино-2-(т-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин получался в результате гидрирования 2-(т-бутоксикарбонил)-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,92 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,52 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,44 (ушир.с, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,63-3,48 (м, 2H), 2,71 (т, 2H, J=5,1 Гц), 1,45 (с, 9H).
45	7.2.15	7-амино-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 7-амино-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин получался в результате гидрирования 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,35 (ушир.с, 1H), 6,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,45 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,30 (д, 1H, J=2,4 Гц), 5,05 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,24 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,78 (т, 2H, J=6,6 Гц).
	7.2.16	2-(3-аминофенокси)-N,2-диметилпропанамид Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 2-(3-аминофенокси)-N,2-диметилпропанамид получался в результате гидрирования N,2-диметил-2-(3-нитрофенокси)пропанамид. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,03 (т, 1H, J=7,8 Гц), 6,71 (ушир.с, 1H), 6,39 (дд, 1H, J=1,2 и 6,9 Гц), 6,29 (дд, 1H, J=2,4 и 9,6 Гц), 6,25-6,22 (м, 1H), 2,86 (д, 3H, J=4,2 Гц), 2,86 (д, 3H, J=4,2 Гц), 1,50 (с, 6H).

5	7.2.17	Этил 2-(3-аминофенокси)-2-метилпропанат	Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, этил 2-(3-аминофенокси)-2-метилпропанат получался в результате гидрирования этил 2-метил-2-(3-нитрофенокси)пропана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,99 (т, 2H, J=8,7 Гц), 6,32 (дт, 1H, J=1,2 и 7,2 Гц), 6,24-6,18 (м, 2H), 4,23 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,58 (с, 6H), 1,24 (т, 3H, J=6,9 Гц).
	7.2.18	N-метил-2-(5-амино-2-метилфенокси)ацетамид	Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, N-метил-2-(5-амино-2-метилфенокси)ацетамид получался в результате гидрирования N-метил-2-(2-метил-5-нитрофенокси)ацетамида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,86 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,32-6,25 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).
	7.2.19	6-амино-2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол	6-Амино-2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол готовили по способу, описанному в следующих источниках: 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.; Biorganic & Medicinal Chemistry (1995), 3(6), 611-621
10			
15	7.2.20	Получение 3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)анилина и 3,5-бис(метоксикарбонил-метиленокси)анилина	Бензил N-(3,5-дигидроксифенил)карбамат К смеси 5-аминобензол-1,3-диола (0,60 г, 3,7 ммоль) и гидрогенкарбоната натрия (1,4 г, 16 ммоль) в THF/воде (15 мл, 1:1 по объему) каплями добавлялся бензилхлорформат (1,6 мл, 11 ммоль). После выдержки в течение 3 часов при комнатной температуре ТГФ удалялся в вакууме, а остающийся водный слой выводился с помощью этилацетата. Очистка с помощью колоночной хроматографии над силикагелем позволяла получить бензил N-(3,5-дигидроксифенил)карбамат. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,42-7,25 (м, 5H), 6,46 (д, 2H, J=2,4 Гц), 5,97-5,94 (м, 1H), 5,14 (с, 2H).
			Бензил N-[3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]карбамат и бензил N-[3,5-бис(метоксикарбонил метиленокси)фенил]карбамат Аналогично получению этил 4-нитрофеноксиацетата, в результате реакции бензил N-(3,5-дигидроксифенил)карбамата и метилбромацетата образовывалась смесь бензил N-[3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]карбамата ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,62 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 5H), 6,63 (с, 1H), 6,50 (т, 1H, J=2,4 Гц), 5,93 (т, 1H, J=2,4 Гц), 5,10 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), и бензил N-[3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)фенил]карбамата: ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,38-7,32 (м, 5H), 6,86 (с, 1H), 6,67 (д, 2H, J=1,8 Гц), 6,19 (т, 1H, J=2,4 Гц), 5,16 (с, 2H), 4,57 (с, 4H), 3,78 (с, 6H), которые были отсепарированы с помощью колоночной хроматографии над силикагелем. 3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)анилин Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)анилин получался в результате гидрирования бензил N-[3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]карбамата. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 5,87-5,80 (м, 2H), 5,78-5,72 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,76 (с, 3H).
			3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)анилин Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)анилин получался в результате гидрирования бензил N-[3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)фенил]карбамата. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 5,92 (д, 2H, J=2,4 Гц), 5,83 (т, 1H, J=2,4 Гц), 4,58 (с, 4H), 3,78 (с, 6H).
20			
25			
30	7.2.21	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин (R950287)	Раствор 2-хлор-5-этоксикарбонил-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидинамина в EtOH обрабатывался 25%-ным водным раствором NH ₃ . Полученная смесь перемешивалась в течение 30 мин. при температуре 100°C и очищалась с помощью флэш-хроматографии над силикагелем с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой фракции белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 92,3%; МС (масса/заряд): 317,28 (МН ⁺ , 100).
35	7.2.22	Этил 6-нитро-3-карбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин	Готовили в соответствии с J. of Heterocyclic Chemistry, 26, 205, (1989)
	7.2.23	Этил 6-амино-3-карбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин	Этил 6-нитро-3-карбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин восстанавливали при встряхивании в течение 1 часа в MeOH под давлением H ₂ , равным 40 фунт/кв. дюйм, при 20 весовых процентах 10%-ного Pd/C (Degussa), затем фильтровался и выпаривался растворитель. Соединение очищалось непосредственно с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/гексан) с образованием этил 6-амино-3-карбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазина ¹ H (DMCO-d ₆) 8,41 (с, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,23 (кв., 2H, J=6,2 Гц), 1,27 (т, 2H, J=6,2 Гц) чистота 92%; МС (масса/заряд): 232 (МН ⁺).
40			
45			
	7.2.24	6-амино-3,3-диметил-1,4-бензоксазин	Смесь 15 г 2-амино-4-нитрофенола и 40 г Вос ₂ O после фильтрации дефлегмировалась до следующего дня в 300 мл CHCl ₃ и фильтрат выпаривался почти досуха. Остаток растирался в порошок с гексаном, собирался с помощью всасывающего фильтра и высушивался с образованием 2-N-Вос-амино-4-нитрофенола. До следующего дня 2-N-Вос-амино-4-нитрофенол дефлегмировался в ацетоне с 15,6 мл 1-хлор-2-метилпропена и 25 г карбоната калия. Прореагировавшая смесь вливалась в ледяную кашу, твердая фракция собиралась с помощью всасывающего фильтра и промывалась водой. Твердая фракция растворялась в EtOAc и органическая составляющая промывалась 10%-ным раствором NaOH, а затем – соевым раствором и высушивалась над MgSO ₄ . Органическая составляющая фильтровалась для удаления сухого вещества и выпаривалась с образованием 18 г 1-(2-N-Вос-амино-4-нитрофенокси)-2-метил-2-пропена. 7,8 г 1-(2-N-Вос-амино-4-нитрофенокси)-2-метил-2-пропена до следующего дня перемешивались в метанольном

5		HCl в круглодонной колбе и с установленной на нем мембраной, а затем нагревались в оросительном конденсаторе, подключаемом при 80°C в течение 10 мин. Температура реакции снижалась, и метанол удалялся с помощью выпаривания с одновременным вращением. Остаток растворялся в 30 мл 4N HCl, переливался в новый сосуд, чтобы избавиться от нерастворенных твердых частиц, и охлаждался до 0°C. Раствор 1,83 г NaNO₂ в 5 мл воды добавлялся каплями в образовавшийся в этом сосуде раствор и нейтрализовался с помощью твердого бикарбоната натрия. Туда медленно каплями добавлялся раствор 1,64 г NaN₃ в 17 мл воды и результат реакции перемешивался в течение 30 мин. Осадок собирался с помощью всасывающего фильтра, тщательно промывался водой и высушивался в воронке с образованием 5,7 г 1-(2-азидо-4-нитрофенокси)-2-метил-2-пропена. До следующего дня 7 г 1-(2-азидо-4-нитрофенокси)-2-метил-2-пропена дефлегмировались в 300 мл бензола, затем охлаждались и выпаривались. Сырой продукт рекристаллизовался из EtOAc/гексана с образованием двух порций 3-метил-6-нитро-азирина [2,1-с]-1,4-бензоксазина общей массой 5,1, из которого 1 г растворяли в 500 мл MeOH/5% THF, затем добавляли 200 мг 10%-ного Pd/C (Degussa) и результирующая смесь встряхивали в атмосфере H₂ при давлении 30 фунт/кв. дюйм в течение 8 час. Полученная в результате реакции смесь фильтровалась через прокладку из целлита, а растворитель выпаривался. Остаток растворялся в минимальном количестве ДХМ/ТГФ/MeOH и загружался в колонну размером в 5 x 20 см с 3%-ным MeOH/DCM SiO₂, а образовавшееся соединение изократически элюировало при невысоком избыточном давлении. Образовавшиеся фракции объединялись и выпаривались с образованием 590 мг 6-амино-3,3-диметил-1,4-бензоксазина. ¹H (DMCO-d6) 6,30 (д, 1H), 5,75 (д, 1H), 5,65 (дд, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,08 (с, 6H) чистота 99% MC (масса/заряд): 179 (MH⁺).
10		
15		
20	7.2.25	Этил 4-аминофеноксиацетат В сухой реактор с оросительным конденсатором, с подачей на вход N₂ и с магнитной мешалкой, помещались 3-нитрофенол (76,45 г, 550 ммоль), K₂CO₃ (76,45 г, 550 ммоль) и сухой ацетон (500 мл) в атмосфере N₂. При комнатной температуре добавлялся этилбромацетат (55,44 мл, 500 ммоль) на протяжении 15 мин. Реакционная смесь дефлегмировалась в течение 16 час., охлаждалась и выливалась в ледяную воду (4 кг). Полученный таким образом водный раствор отводился с помощью CH₂Cl₂ (3 x 500 мл), высушивался над обезвоженным Na₂SO₄, а растворитель удалялся, чтобы получить 103 г (92%) необходимого этил 4-аминофеноксиацетата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,20 (д, 2H, J=8,2 Гц), 6,95 (д, 2H, J=8,1 Гц), 4,72 (с, 2H), 4,25 (кв., 2H), 1,23 (т, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 27,07 мин.; чистота: 100%; MS: 267 (M+ ацетонитрил).
25		Этил 4-аминофеноксиацетат Раствор этил 4-аминофеноксиацетата (15 г) в EtOH (400 мл) гидрогенизировался при давлении 40 фунт/кв. дюйм в течение 40 мин. в присутствии 10%-ного Pd/C (1,5 г, 10% по весу). После фильтрации через целит растворитель удалялся при сниженном давлении с образованием этил 4-аминофеноксиацетата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,77 (д, 2H, 8,1 Гц), 6,60 (д, 2H, J=8,0 Гц), 4,50 (с, 2H), 4,24 (кв., 2H), 1,24 (т, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 12,00 мин.; чистота: 100%; MC (масса/заряд): 196 (MH⁺).
30	7.2.26	Трет-бутил 4-аминофеноксиацетат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, трет-бутил 4-аминофеноксиацетат синтезировали в результате реакции 4-нитрофенола и трет-бутилбромацетата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,2 (д, 2H, J=8,1 Гц), 6,95 (д, 2H, J=8,2 Гц), 4,60 (с, 2H), 1,42 (с, 9H).
35		Этил 3-аминофеноксиацетат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, трет-бутил 4-аминофеноксиацетат получался в результате гидрирования трет-бутил 4-аминофеноксиацетата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,74 (д, 2H, J=9 Гц), 6,62 (д, 2H, J=9 Гц), 4,42 (с, 2H), 1,42 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,35 мин.; чистота: 94%; MC (масса/заряд): 224 (MH⁺).
40	7.2.27	Этил 3-аминофеноксиацетат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, этил 3-аминофеноксиацетат синтезировали в результате реакции 3-нитрофенола и этилбромацетата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,88 (дт, 1H, J=1,2 и 8,7 Гц), 7,71 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,45 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,27 (дт, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 4,70 (с, 2H), 4,29 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,30 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,28 мин.; чистота: 96%.
45	7.2.28	Этил 3-аминофеноксиацетат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, этил 3-аминофеноксиацетат получался в результате гидрирования этил 3-аминофеноксиацетата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,05 (т, 1H, J=7,2 Гц), 6,30 (м, 3H), 4,56 (с, 2H), 4,25 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,29 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 10,69 мин.; чистота: 96%; MC (масса/заряд): 196 (MH⁺).
	7.2.29	(+)-этил 2-(4-аминофенокси)пропионат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, (+) этил 2-(4-аминофенокси)пропионат получался в результате гидрирования этил (+)-2-(4-нитрофенокси)пропионата. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,70 (д, 2H), 6,58 (д, 2H), 4,60 (м, 1H), 4,20 (кв., 2H), 3,2 (ушир.с, 2H), 1,45 (д, 3H), 1,22 (т, 3H).
		N-метил 3-аминофеноксиацетамид Смесь этил 3-аминофеноксиацетата (9,12 г, 40 ммоль), метиламино-гидрохлорида (26,8 г, 400 ммоль) и диизопропилэтиламина (35,5 мл, 200 мл) перемешивалась в MeOH (100 мл) в сосуде высокого давления при 90°C в течение 6 час. Продукты реакции охлаждались до комнатной температуры, растворялись в воде (1 л), образовавшаяся твердая фракция

5		фильтровалась, промывалась водой и высушивалась с образованием необходимого количества N-метил 3-нитрофеноксиацетамида (8 г, 95%). ^1H ЯМР CDCl_3: δ 7,91 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 7,78 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,50 (т, 1H, J=8,7 Гц), 7,29 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 6,50 (ушир.с, 2H), 4,57 (с, 2H), 2,95 и 2,93 (2с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,54 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 211 (M^+). N-метил 3-аминофеноксиацетамид Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, нужное количество N-метил 3-аминофеноксиацетамида (6 г, 86%) получалось в результате гидрирования N-метил 3-нитрофеноксиацетамида (8 г, 39 ммоль). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,99 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,37-6,25 (м, 3H), 4,41 (с, 2H), 2,80 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,80 мин.; чистота: 100%.
10		2-метоксикарбонил-5-нитробензофуран (R926609)
15	7.2.30	К суспензии 5-нитро-2-бензофуранкарбоновой кислоты (5 г, 24,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) при 0°C добавлялся ДМФ (0,100 мл), а затем - $(\text{COCl})_2$ (2М в CH_2Cl_2, 36,23 мл, 72,46 мл) на время продолжительностью 10 мин. Реакция сопровождалась перемешиванием при 0°C в течение 1 часа, а затем – при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель, принимавший участие в реакции, удалялся при пониженном давлении, высушивался в глубоком вакууме и снова вводился с образованием взвеси в CH_2Cl_2 (250 мл). Продукты реакции охлаждались до 0°C, добавлялся пиридин (4,8 мл, 48,03 ммоль), затем - MeOH (10 мл, избыточный) и все перемешивалось до следующего дня. Извлечение CH_2Cl_2 приводило к получению ожидаемого 2-метоксикарбонил-5-нитробензофурана (R926609). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,66 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,36 (дд, 1H, J=2,4 и 9,6 Гц), 7,71 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,65 (с, 1H), 4,01 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,94 мин. 2-метоксикарбонил-5-аминобензофуран (R926610) Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 2-метоксикарбонил-5-аминобензофуран получался в результате гидрирования 2-метоксикарбонил-5-нитробензофурана (2 г) в MeOH. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (ушир.т, 2H), 6,90 (ушир.д, 1H), 6,85 (ушир.дд, 1H), 3,98 (с, 3H).
20	7.2.31	Метил 2-(2-метил-5-нитрофенокси)ацетат Аналогично получению этил 4-нитрофеноксиацетата, метил 2-(2-метил-5-нитрофенокси)ацетат синтезировали в результате реакции 2-метил-5-нитрофенола и метилбромацетата. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,80 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,65 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,38 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,90 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).
25	7.2.32	Этил 2-метил-2-(3-нитрофенокси)пропанат Смесь 3-нитрофенола (0,50 г, 3,6 ммоль), этилбромдиметилацетата (0,64 г, 3,3 ммоль), K_2CO_3 (1,3 г, 9,4 ммоль) и иодида калия (каталитического) нагревалась в абсолютном спирте (8 мл) при 70°C в течение 18 час. Полученная в результате реакции смесь охлаждалась, выливалась в насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировалась с помощью дихлорметана. Продукт реакции, этил 2-метил-2-(3-нитрофенокси)пропанат, получался после очистки с помощью колоночной хроматографии над силикагелем. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (дт, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 7,68 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,40 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,19-7,13 (м, 1H), 4,26 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,64 (с, 6H), 1,26 (т, 3H, J=7,21).
30	7.2.33	N-метил-2-(2-метил-5-нитрофенокси)ацетамид Аналогично получению N-метил 3-нитрофеноксиацетамида, N-метил-2-(2-метил-5-нитрофенокси)ацетамид синтезировали в результате реакции метил 2-метил-5-нитрофеноксиацетата и метиламино гидрохлорида. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,82 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,69 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,40 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,66 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).
35	7.2.34	N,2-диметил-2-(3-нитрофенокси)пропанамид Аналогично получению этил 2-метил-2-(3-нитрофенокси)пропаната, N,2-диметил-2-(3-нитрофенокси)пропанамид синтезировали в результате реакции 3-нитрофенола и N,2-диметил-2-бромпропанамида (полученного в соответствии с способами, описанными в Guzic, Frank S., Jr.; Torres, Felix F. Journal of Organic Chemistry (1993), 58(6), 1604-6). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,94 (дт, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 7,78 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,45 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,22 (ддд, 1H, J=1,2, 2,4 и 8,1 Гц), 6,61 (ушир.с, 1H), 2,89 (д, 3H, J=5,1 Гц), 1,55 (с, 6H).
40	7.2.35	4-амино-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензол 4-нитро-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензол Смесь 2-цианометокси-4-нитрофенила (5,8 г, 32,6 ммоль), азид натрия (6,3 г, 98,0 ммоль) и нашатыря (8,5 г, 163,3 ммоль) вводилась в виде взвеси в ДМФ (100 мл), содержащий уксусную кислоту (1 мл), и смесь нагревалась при 70°C. После 17 час. продукты реакции охлаждались до комнатной температуры и добавлялся 2 N водный раствор соляной кислоты (100 мл). Твердая фракция, которая осаждалась в результате реакции, собиралась с помощью фильтрации, промывалась водой (2 x 20 мл), а затем - гексаном (30 мл), давая тем самым соединение 4-нитро-[(1H,1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензола (6,7 г, 99%) в виде твердой фракции оранжевого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,29 (д, J=9,1 Гц, 2H), 5,68 (с, 2H); ESI MS m/z 220 [$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3 - \text{H}^-$]. 4-амино-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленокси]бензол Смесь 4-нитро-[(1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензола (6,7 г, 30,4 ммоль) и 5%-ного (по весу) палладия на углеводе (700 мл) во взвешенном состоянии гидрировалась в этаноле/концентрированной соляной кислоте (14:1, 150 мл) в запечатанном сосуде при давлении 50 фунт/кв. дюйм. Смесь встряхивалась до тех пор, пока не прекращалось выделение водорода, после чего продукты реакции отфильтровывались через инфузорную землю с помощью хлороформа, и фильтрат концентрировался для образования сырого продукта. Очистка с помощью флэш-хроматографии (7:2,5:0,5 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) приводила к образованию 4-амино-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленокси]бензола в виде твердой фракции коричневого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,76 (д, J=8,7 Гц,
45		

		2Н), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 5,07 (с, 2Н); ESI MS m/z 190 [C ₈ H ₉ N ₅ O - H] ⁺ .
5		4-Нитро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]-бензол и 4-нитро-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензол
10	7.2.36	Смесь 4-нитро-[(1Н,1,2,3,4-тетразолил)метиленокси]бензола (10,00 г, 45,2 ммоль), карбоната цезия (22,09 г, 67,8 ммоль) и метилиодида (7,70 г, 54,3 ммоль) перемешивалась в ДМФ (200 мл) при комнатной температуре в течение 24 час. Смесь продуктов реакции концентрировалась для удаления большей части ДМФ, и сырой остаток разделялся между хлороформом (100 мл) и водой (50 мл). Органическая фаза отделялась, промывалась соевым раствором, высушивалась (Na ₂ SO ₄) и концентрировалась для образования сырого продукта в виде твердой фракции оранжевого цвета. Очистка с помощью флэш-хроматографии (хлороформ) приводила к образованию 4-нитро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]-бензола: ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,26 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 7,31 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 5,72 (с, 2Н), 4,15 (с, 3Н); и 4-нитро-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензола: ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,24 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 7,29 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 5,58 (с, 2Н), 4,41 (с, 3Н).
15		4-амино-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]-бензол
20	7.2.37	Смесь 4-нитро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензола (3,60 г, 15,3 ммоль) и 5%-ного Pd/C (0,40 г) встряхивалась в 14:1 этаноле/концентрированной соляной кислоте (75 мл) при комнатной температуре в атмосфере водорода при давлении 50 фунт/кв. дюйм. После встряхивания смеси в течение 4 часов прекращалось поглощение водорода. Продукты реакции отфильтровывались через инфузорную землю, твердые фракции промывались раствором 6:3:1 хлороформа/метанола/концентрированного едкого аммиака, и фильтрат концентрировался с образованием промежуточного 4-амино-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]-бензола, который очищался с помощью флэш-хроматографии (95:5 хлороформ/ метанол): ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,48 (ушир.с, 2Н), 6,79 (д, J=6,9 Гц, 2Н), 6,55 (д, J=6,9 Гц, 2Н), 5,36 (с, 2Н), 4,10 (с, 3Н).
25		4-амино-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензол
30	7.2.38	Смесь 4-нитро-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензола (3,60 г, 15,3 ммоль) и 5%-ного Pd/C (0,40 г) встряхивалась в 14:1 этаноле/концентрированной соляной кислоте (75 мл) при комнатной температуре в атмосфере водорода при давлении 50 фунт/кв. дюйм. После встряхивания смеси в течение 3 часов прекращалось поглощение водорода. Продукты реакции отфильтровывались через инфузорную землю, твердые фракции промывались раствором с соотношением 6:3:1 хлороформа/метанола/концентрированного едкого аммиака и фильтрат концентрировался с образованием промежуточного 4-амино-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензола, который очищался с помощью флэш-хроматографии (95:5 хлороформ/ метанол): ¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 6,80 (ушир.с, 2Н), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 6,50 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 5,17 (с, 2Н), 4,37 (с, 3Н).
35	7.2.39	Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, 2-этоксикарбонил-5-аминоиндол получался в результате гидрирования 2-этоксикарбонил-5-нитроиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 13,44 мин.; чистота: 93%; МС (масса/заряд): 205 (МН ⁺).
40		Получение 5-[4-(нитрофенокси)метил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазола
45		Получение 5-[(4-аминофенокси)метил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазола

		(CDCl ₃): δ 8,24 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,08 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 5,36 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н).
5		Получение 5-[(4-аминофенокси)метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола Аналогично получению 5-[(4-аминофенокси)метил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазола, 5-[(4-аминофенокси)метил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол синтезировали в результате реакции 5-(4-нитрофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола с водным раствором гидросульфита натрия и K ₂ CO ₃ . ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 6,82 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,63 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 5,15 (с, 2Н), 3,38 (ушир.с, 2Н), 2,41 (с, 3Н).
10		Этил 2-метил-2-(4-нитрофенил)пропионат Сухой реактор, загруженный этил 4-нитрофенилацетатом (5,0 г, 23,89 ммоль), йодометаном (8,48 г, 3,72 мл, 59,74 ммоль), 18-краун-6 (1,57 г, 5,93 ммоль) в сухом ТГФ (200 мл), охлаждался до -78°C в атмосфере азота. При перемешивании содержимого порционно добавлялся т-BuOK (5,90 г, 52,57 ммоль). Появлявшийся в результате осадок фиолетового цвета перемешивался при температуре -78°C в течение 2 час. и затем содержимое нагревалось до комнатной температуры. При комнатной температуре продукты реакции перемешивались в течение 6 час. В это время, как только содержимое еще раз охлаждалось до -78°C, другая порция йодометана, т-BuOK и 18-краун-6 последовательно добавлялись и затем перемешивались при той же температуре в течение 2 час. Продукты реакции свободно нагревались до комнатной температуры и перемешивались до следующего дня. Продукты реакции резко охлаждались насыщенным водным раствором NH ₄ Cl (75 мл), а образовавшаяся однородная смесь экстрагировалась простым эфиром (4 x 200 мл), высушивалась над обезвоженным Na ₂ SO ₄ и концентрировалась. Концентрат очищался с помощью силикагелевой колоночной хроматографии с 1%-ным EtOAc/гексаном с образованием этил 2-метил-2-(4-нитрофенил)пропионата в виде масла светло-желтого цвета (2,38, 42%). ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,17 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,49 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,12 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 1,60 (с, 6Н), 1,17 (т, 3Н, J=7,0 Гц).
15	7.2.40	Этил 2-(4-аминофенил)-2-метилпропионат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, этил-2-(4-аминофенил)-2-метилпропионат получался в результате гидрирования этил-2-метил-2-(4-нитрофенил)пропионата. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,16 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,63 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,09 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,62 (ушир.с, 2Н), 1,52 (с, 6Н), 1,17 (т, 3Н, J=7,0 Гц).
20		Этил-2-(4-аминофенил)-2-метилпропионат Аналогично получению этил 4-аминофеноксиацетата, этил-2-(4-аминофенил)-2-метилпропионат получался в результате гидрирования этил-2-метил-2-(4-нитрофенил)пропионата. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,16 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,63 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,09 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,62 (ушир.с, 2Н), 1,52 (с, 6Н), 1,17 (т, 3Н, J=7,0 Гц).
25	7.2.41	Анилины, замещенные компонентами 1,3,4-оксадиазола [2-(этоксикарбонилметил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол Аналогично получению [2-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитробензола, [2-(этоксикарбонилметил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол синтезировали в результате реакции РОС13 и N ¹ 1-(этоксикарбонилметил)энкабонил-3-нитробензол-1-карбогидразида. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,88 (т, 1Н, J=1,8 Гц), 8,42 (м, 2Н), 7,74 (т, 1Н, J=7,5 Гц), 4,27 (кв., 2Н, J=7,2 Гц), 4,08 (с, 2Н), 1,31 (т, 3Н, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (масса/заряд): 278 (МН ⁺).
30		2-метоксикарбонил-5-нитробензофуран Смесь 2-карбокси-5-нитробензофурана (2,0 г), MeOH (10 мл) и концентрированной H ₂ SO ₄ (2,1 мл) подогревалась в герметичной трубке при температуре 60°C в течение 3 час. После охлаждения до комнатной температуры она быстро охлаждалась ледяной водой и осторожно восстанавливалась путем добавления NaHCO ₃ . Полученная твердая фракция фильтровалась, промывалась водой, высушивалась и анализировалась для образования 2-метоксикарбонил-5-нитробензофурана. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,66 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 8,36 (дд, 1Н, J=2,4 и 9,6 Гц), 7,71 (д, 1Н, J=9,3 Гц), 7,65 (с, 1Н), 4,01 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (масса/заряд): 222 (МН ⁺).
35	7.2.42	Синтез (+)-5-амино-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонил)-бензофурана (+)-5-амино-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонил)бензофуран Суспензия 2-метоксикарбонил-5-нитробензофурана (2,0 г), 10%-ного Pd/C (2,0 г) и Na ₂ SO ₄ (2,0 г) в MeOH (500 мл) гидрировалась при давлении 55 фунт/кв. дюйм в течение 3 дней. Резльтирующий раствор фильтровался через прокладку из целита, концентрировался и хроматографировался с использованием н-гексанов, а затем 10%-ного, 20%-ного EtOAc/н-гексанов с образованием (+)-5-амино-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонил)бензофурана. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 6,69 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 6,56 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 6,48 (дд, 1Н, J=1,8 и 7,5 Гц), 5,14 (дд, 1Н, J=6,6 и 7,2 Гц), 3,79 (с, 3Н), 3,47 (дд, 1Н, J=10,5 и 10,8 Гц), 3,26 (дд, 1Н, J=7,2 и 6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (масса/заряд): 194 (МН ⁺).
40		Получение диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната Диэтил-2-бром-2-метилмалонат (1,0 г, 3,95 ммоль) добавлялся к перемешанной суспензии фторида натрия (0,57 г, 9,8 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл). После перемешивания в течение 20 мин. при комнатной температуре добавлялся 3-нитрофенол (0,55 г, 3,95 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при температуре 60°C в течение 6 часов, охлаждалась при комнатной температуре, разбавлялась водой (30 мл) и экстрагировалась с помощью этилацетата (3 X 200 мл). Органический слой промывался водным раствором 1N NaOH (2 X 75 мл), высушивался над обезвоженным Na ₂ SO ₄ , фильтровался и выпаривался in vacuo с образованием диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната (0,89 г, 80%). ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,2 Гц), 7,82 (т, 1Н, J=2,3 Гц), 7,41 (т, 1Н, J=8,2 Гц), 7,30 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,2 Гц), 4,28 (кв.т, 4Н, J=7,0 Гц), 1,81 (с, 3Н), 1,26 (т, 6Н, J=7,0 Гц).
45	7.2.43	3-[1-бис(этоксикарбонил)-этокси]анилин Получение 3-[1-бис(этоксикарбонил)этокси]анилина Диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малонат (0,75 г, 2,40 ммоль) растворялся в толуоле: этаноле (1:1, 100 мл), переносимом с помощью шейкера, содержащего Pd/C (0,15 г) и

5		обезвоженный Na_2SO_4 (5,0 г) в атмосфере азота. Полученная смесь обрабатывалась водородом (при давлении 30 фунт/кв. дюйм) до тех пор, пока не исчезал диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малонат (2 часа). Смесь фильтровалась через целит, покрытый обезвоженным Na_2SO_4 , затем целитовая прокладка промывалась с помощью EtOAc . Фильтрат концентрировался и высушивался в вакууме с образованием 3-[1-бис(этоксикарбонил)этокси]анилина в нужном количестве. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,98 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,37-6,28 (м, 3H), 4,26 (кв.т, 4H, J=7,0 Гц), 3,65 (ушир.с, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,24 (т, 6H, J=7,0 Гц).
10	7.2.44	Получение 4-(4-аминофеноксиметил)-2-метоксикарбонил-фурана Получение 4-(4-нитрофеноксиметил)-2-метоксикарбонил-фурана 3-нитрофенол (1,0 г, 7,19 ммоль), метил 5-(хлорметил)-2-фуриат (1,38 г, 7,90 ммоль) и обезвоженный K_2CO_3 (1,19 г, 8,60 ммоль) в ацетоне (30 мл) дефлегмировались в течение 8 час. Смесь, полученная в результате реакции, охлаждалась и разбавлялась водой. Полученная при этом твердая фракция фильтровалась, промывалась водой и проходила естественную сушку до следующего дня, чтобы получить 1,81 г (90%) нужного продукта. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,86 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 7,80 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,45 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,27 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 7,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,58 (д, 1H, J=3,5 Гц), 5,13 (с, 2H), 3,90 (с, 3H). Получение 4-(4-аминофеноксиметил)-2-метоксикарбонил-фурана Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, 4-(4-нитрофеноксиметил)-2-метоксикарбонил-фуран восстанавливали с образованием 4-(4-аминофеноксиметил)-2-метоксикарбонил-фурана. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,05 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,50 (д, 1H, J=3,5 Гц), 6,37-6,27 (м, 3H), 5,01 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).
15		
20		Получение 1-(метоксикарбонил)метил-6-нитроиндазолина К раствору 6-нитроиндазолина (2,0 г, 12,25 ммоль) в сухом ДМФ добавлялся K_2CO_3 (1,84 г, 13,31 ммоль) и метил-2-бромацетат (2,04 г, 13,33 ммоль). Полученная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение в течение 12 час. Смесь, полученная в результате реакции, быстро охлаждалась водой, и полученная твердая фракция собиралась с помощью фильтрации, промывалась большим количеством воды и сушилась на воздухе. Собранная твердая фракция желтого цвета очищалась с помощью силикагелевой колоночной хроматографии, используя градиентную смесь растворителей с образованием двух продуктов. Нужный продукт (1,12 г, 41%) с высоким значением R_f на ТСХ получали с помощью смеси 30% EtOAc : гексаны. Подобно тому, как и при восстановлении диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, 1-(метоксикарбонил)метил-6-нитро-индазолин восстанавливали с образованием 6-амино-1-(метоксикарбонил)метилиндазолина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,73 (д, 1H, J=1,1 Гц), 7,35 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,49 (дд, 1H, J=1,8 и 8,8 Гц), 6,39 (с, 1H), 5,34 (ушир.с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,64 (с, 3H).
25	7.2.45	Получение 6-амино-1-(метоксикарбонил)метилиндазолина Получение 1-(метоксикарбонил)метил-5-нитроиндазолина Аналогично получению 1-(метоксикарбонил)метил-6-нитроиндазолина, 1-(метоксикарбонил)метил-5-нитроиндазолин готовили с помощью алкилирования 5-нитроиндазолина с метил-2-бромацетатом в присутствии K_2CO_3 . Нужный продукт (1,34 г, 46%) с высоким значением R_f на TLC в 30%-ном EtOAc : гексане собирался с помощью очистки, использующей силикагелевую колоночную хроматографию. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,75 (д, 1H, J=1,8 Гц), 8,30 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 8,26 (с, 1H), 7,40 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,22 (с, 2H), 3,78 (с, 3H). Получение 5-амино-1-(метоксикарбонил)метилиндазолина Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, 1-(метоксикарбонил)метил-5-нитро-индазолин восстанавливали с образованием 5-амино-1-(метоксикарбонил)метилиндазолина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,15 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,95 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 5,09 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).
30		
35		Получение 1-(2-этоксикарбонилэтил)-6-нитроиндазолина Аналогично получению 1-(метоксикарбонил)метил-6-нитроиндазолина, 1-(этоксикарбонил)этил-6-нитроиндазолин готовили с помощью алкилирования 6-нитроиндазолина с этил 3-бромпропионатом в присутствии K_2CO_3 . Нужный продукт (58%) с высоким значением R_f на TLC в 30%-ном EtOAc : гексане собирался с помощью очистки, использующей силикагелевую колоночную хроматографию. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,49 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,82 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,74 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,09 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,03 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,18 (т, 3H, J=7,0 Гц).
40		Получение 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолина Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, 1-(2-этоксикарбонилэтил)-6-нитроиндазолин восстанавливали с образованием 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,81 (с, 1H), 7,46 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,60 (кажущийся с, 1H), 6,55 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 4,51 (т, 2H, J=7,0 Гц), 4,11 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,52 (ушир.с, 2H), 2,91 (т, 2H, J=7,0 Гц), 1,18 (т, 3H, J=7,0 Гц).
45		Получение 1-(2-этоксикарбонилэтил)-5-нитроиндазолина Аналогично получению 1-(метоксикарбонил)метил-5-нитроиндазолина, 1-(этоксикарбонил)этил-5-нитроиндазолин готовили с помощью алкилирования 5-нитроиндазолина с этил-3-бромпропионатом в присутствии K_2CO_3 . Нужный продукт (43%) с высоким значением R_f на TLC в 30%-ном EtOAc : гексане собирался с помощью очистки, использующей силикагелевую колоночную хроматографию. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,70 (д, 1H, J=1,7 Гц), 8,27 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 8,20 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,70 (т, 2H, J=6,4

5		Гц), 4,07 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,01 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 1,16 (т, 3Н, J=7,0 Гц). Получение 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолина Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, 1-(2-этоксикарбонилэтил)-5-нитроиндазолин восстанавливали с образованием 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолина. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,78 (с, 1Н), 7,30 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,91 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 6,87 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,8 Гц), 4,59 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 4,08 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,02 (ушир.с, 2Н), 2,92 (т, 2Н, J=7,0 Гц), 1,16 (т, 3Н, J=7,0 Гц). Получение 5-амино-2-метилиндазолина Аналогично получению диэтил 2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, коммерчески доступный 2-метил-5-нитроиндазолин восстанавливали с образованием 5-амино-2-метилиндазолин. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,61 (с, 1Н), 7,53 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,81 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,75 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 4,13 (с, 3Н), 3,85 (ушир.с, 2Н).
10	7.2.46	Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, метил-3-метокси-4-[(6-нитроиндазол-1-ил)метил]бензоат восстанавливали для образования метил 4-[(6-аминоиндазол-1-ил)метил]бензоата. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,88 (с, 1Н), 7,53 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,51 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,50 (д, 1Н, J=1,7 Гц), 6,67 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,56 (дд, 1Н, J=1,7 и 8,8 Гц), 6,45 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 5,50 (с, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 3,79 (ушир.с, 2Н). Получение метил 4-[(6-аминоиндазол-2-ил)метил]бензоата Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, метил 3-метокси-4-[(6-нитроиндазол-2-ил)метил]бензоат восстанавливали для образования метил 4-[(6-аминоиндазол-2-ил)метил]бензоата. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,78 (с, 1Н), 7,56-7,53 (м, 2Н), 7,43 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,98 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 6,81 (кажущийся с, 1Н), 6,58 (дд, 1Н, J=1,8 и 8,8 Гц), 5,53 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н).
15		
20	7.2.47	Получение 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина Сложноэфирный гидролиз метил-3-метокси-4-[(6-нитроиндазол-1-ил)метил]бензоата в присутствии LiOH:H₂O приводил к образованию соответствующей кислоты. Полученная таким образом кислота (1,65 г, 5,04 ммоль) преобразовывалась в кислый хлорид благодаря реакции с SOCl₂ (3,68 мл, 50,45 ммоль) при температуре дефлегмирования в течение 5 час. Смесь, полученная в результате реакции, охлаждалась до комнатной температуры и концентрировалась в вакууме. К концентрату кислого хлорида, растворенному в сухом CH₂Cl₂ (75 мл), поочередно добавлялись о-толуилбензолсульфонамид (0,95 г, 5,54 ммоль) и 4-(диметиламино)-пиридин (0,67 г, 5,54 ммоль) при комнатной температуре, и они перемешивались в течение 12 час. Смесь, полученная в результате реакции, концентрировалась, растворялась в EtOAc (700 мл) и последовательно обрабатывалась с помощью 2 N HCl (2 x 100 мл), воды (150 мл) и солевого раствора (100 мл). Обычная обработка и очистка с помощью силикагелевой колоночной хроматографии позволяли получить конечный продукт (1,57 г, 64%). ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,75 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,00 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,95-7,91 (м, 2Н), 7,50 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 7,46-7,27 (м, 4Н), 6,92 (д, 1Н, J=7,6 Гц), 5,76 (с, 2Н), 3,81 (с, 3Н), 2,54 (с, 3Н).
25		
30		Получение 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина Аналогично получению диэтил-2-метил-2-(3-нитрофенокси)малоната, 6-нитро-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолин восстанавливали с образованием 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7,96 (дд, 1Н, J=1,2 и 8,2 Гц), 7,76 (с, 1Н), 7,51 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 7,49-7,44 (м, 1Н), 7,37 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,34-7,32 (м, 1Н), 7,30 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,51-6,47 (м, 2Н), 6,35 (с, 1Н), 5,35 (с, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 2,54 (с, 3Н). Получение метил 3-метокси-4-[(5-нитроиндазол-1-ил)метил]бензоата Аналогично получению метил-3-метокси-4-[(6-нитроиндазол-1-ил)метил]бензоата, метил-3-метокси-4-[(5-нитроиндазол-1-ил)метил]бензоат готовили с помощью алкилирования 5-нитроиндазолина метил-(4-бромметил)-3-метоксибензоатом в присутствии K₂CO₃. Нужный продукт (47%) с высоким значением R_f на ТСХ в 30%-ном EtOAc: гексане как элюэnte получили при очистке с помощью силикагелевой колоночной хроматографии. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,73 (д, 1Н, J=1,8 Гц), 8,26-8,22 (м, 2Н), 7,56 (с, 1Н), 7,54 (дд, 1Н, J=1,8 и 8,2 Гц), 7,49 (д, 1Н, J=9,4 Гц), 6,98 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 5,66 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н). Низкое значение R_f: метил-3-метокси-4-[(5-нитроиндазол-2-ил)метил]бензоат.
35		
40		Получение 5-нитро-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина Аналогично получению 6-нитро-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина, 5-нитро-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолин готовили из метил-3-метокси-4-[(5-нитроиндазол-1-ил)метил]бензоата. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,81 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 8,39 (с, 1Н), 8,21 (дд, 1Н, J=1,8 и 8,8 Гц), 7,87 (дд, 2Н, J=3,6 и 8,8 Гц), 7,48 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 7,39 (дд, 1Н, J=1,2 и 8,2 Гц), 7,33-7,15 (м, 3Н), 6,85 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 5,65 (с, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 2,49 (с, 3Н). Получение 5-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолин Аналогично получению 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина, 5-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолин готовили путем восстановления 5-нитро-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбоксии)бензил]индазолина. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,87 (дд, 1Н, J=1,2 и 7,7 Гц), 7,73 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,35-7,14 (м, 5Н), 6,78 (д, 1Н, J=1,8 Гц), 6,75 (с, 1Н), 6,53 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 5,44 (с, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 2,50 (с, 3Н).
45		

5	7.2.48	Получение 8-амино-4Н-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазина	
10	7.3	Синтез 2,4-пиримидиндиаминов	Большое число 2,4-пиримидиндиаминов согласно настоящему изобретению было синтезировано из вышеприведенных исходных материалов и промежуточных соединений, а также других приобретаемых реагентов. Условия, подходящие для синтеза соединений N2,N4-бис-замещенного-2,4-пиримидиндиамина (условия "общей SNAr" – ароматическая нуклеофильная реакция замещения), показаны на примере N2,N4-бис(4-этоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R926069) и N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R921218). Условия, подходящие для синтеза асимметричных N2,N4-двузамещенных -2,4-пиримидиндиаминов, показаны на примере N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R926210).
15	7.3.1	N2,N4-бис(4-этоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926069)	К раствору 2,4-дихлорпиримидина (0,015 г, 0,1 ммоль) в EtOH (1 мл) добавлялся 4-этоксанилин (0,034 г, 0,025 ммоль) и подогревался в герметично закрытой трубке при температуре 70-80°C в течение 24 час. После охлаждения продукты реакции разбавлялись водой (10 мл), подкислялись с помощью 2N HCl, полученная твердая фракция фильтровалась, промывалась водой и высушивалась с образованием N2,N4-бис(4-этоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R926069). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,63 (д, 1H), 7,45 (д, 2H), J=9 Гц, 7,32 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,95 (д, 2H, J=6,9 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,23 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,04 (м, 4H), 1,38 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,91 мин.; чистота: 99,5%; МС (масса/заряд): 351 (МН⁺).
20			
25	7.3.2	N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R921218)	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,0167 г, 0,1 ммоль) и 3-аминофенола (0,033 г, 0,3 ммоль) в MeOH: H₂O (1,8:0,2 мл по объему) встряхивалась в герметично закрытой трубке при температуре 100°C в течение 24 час. (или при температуре 80°C в течение 3 дней), охлаждалась до комнатной температуры, разбавлялась водой (15 мл) и подкислялась с помощью 2N HCl (pH >2). После насыщения хлоридом натрия смесь экстрагировалась с помощью этилацетата (3 × 20 мл) и высушивалась над обезвоженным сульфатом натрия, а сольвент удалялся. Образовавшийся осадок фильтровался через силикагелевую прокладку (плотность ячеек - 200-400 меш), используя CH₂Cl₂ - >1 >10%-ный MeOH в CH₂Cl₂ с образованием необходимого N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R921218). Если масштаб реакции достаточно велик, твердую фракцию полученного продукта можно отделить с помощью фильтрации. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,73 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,12-6,90 (м, 6H), 6,64 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 6,53 (дд, 1H, J=1,2 и 5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 16,12 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 313 (МН⁺).
30	7.3.3	N2,N4-бис(4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926017)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-метоксанилина. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,67 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,43 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,67 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=9,6 Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,7 Гц), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,53 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 341 (МН⁺).
35	7.3.4	N2,N4-бис(3-фтор-4-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926018)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-фтор-4-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-фтор-4-трифторметиланилина. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (д, 1H, J=3 Гц), 7,77 (м, 3H), 7,61 (дт, 1H, J=4,2 и 3 Гц), 7,20 (т, 1H, 8,7 Гц), 7,12 (т, 1H, J=9,3 Гц), 6,95 (с, 1H), 6,82 (с, 1H); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ -17505 (с, 3F), -17517 (с, 3F), -17525 (с, F), -17537 (с, F), -46835 (с, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 32,39 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 453 (МН⁺).
40	7.3.5	N2,N4-бис(3,4-тетрафторэтилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926037)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-тетрафторэтилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,4-тетрафторэтилендиоксанилина. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,71 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,18 (дд, 2H, J=2,4 и 6 Гц), 7,07 (д, 2H, J=1,8 Гц), 7,00 (1H, ушир.с), 6,81 (д, 1H, J=2,7 Гц); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -26029 (септ., 8F), -46791 (с, C5-F); ЖХ/МС: время удерживания: 38,20 мин.; чистота: 85%; МС (масса/заряд): 541 (МН⁺).
45			
	7.3.6	N2,N4-бис(3-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926038)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-трифторметоксанилина. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,03 (ушир.д, 1H), 7,62 (ушир.с, 2H), 7,48 (ушир.д, 1H), 7,39 (т, 1H, J=8,1 Гц),

		7,34 (м, 1H), 7,29 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,01 (м, 2H), 6,88 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -16447 (с, 3F), -16459 (с, 3F), -46738 (с, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 33,77 мин.; чистота: 93%; МС (масса/заряд): 449 (МН ⁺).
5	7.3.7	N2,N4-бис(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926039) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-хлор-3-трифторметиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,05 (ушир.с, 1H), 7,89 (ушир.д, 1H), 7,77 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 7,65 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,49 (д, J=8,1 Гц), 7,40 (д, 1H, J=6,2 Гц), 7,03 (с, 1H), 6,91 (с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): δ -17864 (с, 3F), -17894 (с, 3F), -46550 (с, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 38,81 мин.; чистота: 75%; МС (масса/заряд): 485 (МН ⁺).
10	7.3.8	N2,N4-бис(3-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926064) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-этоксанилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,96 (1H, д, J=4,8 Гц), 7,22 (м, 6H), 7,07 (т, 1H, J=1,8 Гц), 6,95 (дт, 1H, J=1,2 и 7,2 Гц), 6,77 (м, 2H), 3,88 (кв., 4H, J=6,3 Гц), 1,33 (2т, 6H, J=6,3 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -46175; ЖХ/МС: время удерживания: 26,86 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 369 (МН ⁺).
15	7.3.9	N2,N4-бис(3-гидрокси-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926339) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидрокси-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-гидрокси-4-метоксанилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,82 (д, 1H J=4 Гц), 7,18 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,83 (м, 2H) 3,93 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,63 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 373 (МН ⁺).
20	7.3.10	N2,N4-бис(4-этоксикарбониламино-3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926340) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-этоксикарбониламино-3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-этоксикарбониламино-3-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,86 (д, 1H J=4 Гц), 7,67 (м, 2H), 7,20 (дд, 1H, J=8 Гц, J=4,1 Гц), 7,13 (д, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,2 (м, 4H), 1,32 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,92 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 487 (МН ⁺).
25	7.3.11	N2,N4-бис(3-гидрокси-4-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926341) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидрокси-4-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-гидрокси-4-метиланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,83 (д, 1H J=4 Гц), 7,11 (м, 4H), 6,81 (м, 2H), 2,19 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,69 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 341 (МН ⁺).
30	7.3.12	N2,N4-бис[4-(2-метоксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926342) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(2-метоксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-(2-метоксиэтилокси)анилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,89 (д, 1H J=4 Гц), 7,54 (дд, 2H, J=6,8 и 2,7 Гц), 7,38 (дд, 2H, J=6,8 и 2,7 Гц), 6,87 (дд, 2H, J=6,8 и 2,7 Гц), 6,82 (дд, 2H, J=6,8 и 2,7 Гц) 4,6 (м, 4H), 4,11 (м, 4H), 3,35 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,76 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 429 (МН ⁺).
35	7.3.13	N2,N4-бис(дигидробензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909237) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(дигидробензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-амино-2,3-дигидробензофурана. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,99 (д, 1H J=4 Гц), 7,22 (м, 4H), 6,81 (м, 2H), 4,55 (м, 4H), 3,22 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,80 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 438 (МН ⁺).
40	7.3.14	N2,N4-бис(3-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926065) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-метоксанилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,96 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,24 (м, 6H), 7,06 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,00 (дт, 1H, J=1,2 Гц), 6,79 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,70 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ -46112; ЖХ/МС: время удерживания: 23,46 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 341 (МН ⁺).
45	7.3.15	N2,N4-бис[4-(N,N-диметиламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926086) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N,N-диметиламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-N,N-диметиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,34 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,25 (с, 1H), 6,73 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 2,95 (с, 6H), 2,90 (с, 6H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47770; ЖХ/МС: время удерживания: 12,48 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 367 (МН ⁺).
	7.3.16	N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926109) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,15 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,00 (дд, 1H, J=3 и 8,1 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=3 и 8 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,7(с,

		1H), 6,58 (с, 1H), 4,23 (м, 4H), 4,24(м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): δ - 47445; ЖХ/МС: время удерживания: 21,81 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): 397 (МН ⁺).
5	7.3.17	N2,N4-бис(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926110) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,4-диметоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,90 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,13 (д, 2H, J=4,8 Гц), 7,08 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,94 (д, 2H, J=10,5 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,70 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): δ - 47433; ЖХ/МС: время удерживания: 19,64 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 401 (МН ⁺).
10	7.3.18	N2,N4-бис[4-(N-морфолин)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926114) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-морфолин)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-N-морфолиниланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,80 (с, 1H), 7,78 (с, 1H, частично замененный), 7,76 (ушир.с, 1H, частично замененный), 7,53 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,39 (д, 2H, J=9 Гц), 6,93 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (ушир.д, 2H), 3,84 (м, 8H), 3,11 (м, 8H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ - 47697; ЖХ/МС: время удерживания: 18,15 мин.; чистота: 99,55%; МС (масса/заряд): 451 (МН ⁺).
15	7.3.19	N2,N4-бис(4-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926206) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-хлоранилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,80 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,45 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,33 (д, 2H, J=9 Гц), 7,20 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,14 (д, 2H, J=9,6 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 28,84 мин.; чистота: 87%; МС (масса/заряд): 349 (МН ⁺).
20	7.3.20	N2,N4-бис(3-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926209) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-хлоранилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,08 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,70 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,57 (т, 1H, J=1,2 Гц), 7,54 (м, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,28 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,24 (м, 1H), 7,22 (т, 1H, J=1,8 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 43631; ЖХ/МС: время удерживания: 28,99 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 349 (М ⁺).
25	7.3.21	N2,N4-бис(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926222) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-трет-бутиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,77 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,47 (д, 2H, J=9Гц), 7,38 (м, 4H), 7,30 (д, 2H, J=8,7 Гц), 1,34 (с, 9H), 1,32 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 34,09 мин.; чистота: 93%; MS: 393 (МН ⁺).
30	7.3.22	N2,N4-бис(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926223) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-хлор-4-фторанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,81 (д, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,0 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 28,98 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 385 (М ⁺).
35	7.3.23	N2,N4-бис(4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926224) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-фторанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,79 (д, 2H, J=5,4 Гц), 7,40 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,90 (м, 4H); ¹⁹ ЯМР (CDCl ₃): - 32425 (с, 1F), -32940 (с, 1F), -45525 (с, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 23,53 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 317 (МН ⁺).
40	7.3.24	N2,N4-бис(4-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926225) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-метиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,73 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,36 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,14 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,10 (д, 2H, J=8,1 Гц), 2,39 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,81 мин.; чистота: 99,65%; МС (масса/заряд): 309 (МН ⁺).
40	7.3.25	N2,N4-бис[(4-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926240) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(4-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и этил 4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,8 (ушир.с, 1H), 7,50 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,32 (д, 2H, J=8,41 Гц), 6,88 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,78 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47570; ЖХ/МС: время удерживания: 21,17 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 457 (МН ⁺).
45	7.3.26	(+)-N2,N4-бис[4-метоксикарбонил(α-метил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926254) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, (+)-N2,N4-бис[4-метоксикарбонил(α-метил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (+)-этил 2-(4-аминофенокси)пропионата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,89 (ушир.с, 1H), 7,48 (дд, 2H, J=2,4 и 6,9 Гц), 7,40 (дд, 2H, J=1,8 и 6,9 Гц), 6,85 (м, 4H), 6,76 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,75 (гекс, 2H, J=6,3 Гц), 3,77 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,62 (т, 6H, J=7,5 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,76 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 485 (МН ⁺).

5	7.3.27	N2,N4-бис[(3-метоксикарбонил-метиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926255)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(3-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и этил 3-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,96 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,71 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,44 (м, 2H), 7,21 (м, 3H), 6,96 (дд, 1H, J=1,2 и 7,8 Гц), 6,86 (д, 1H, J=3 Гц), 6,53 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,79 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,72 мин.; чистота: 87%; МС (масса/заряд): 457 (МН ⁺).
	7.3.28	N2,N4-бис(3-ацетилоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926387)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(3-ацетоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-ацетоксианилина. В альтернативном случае N2,N4-бис[(3-ацетоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин может быть получен с помощью ацетилирования N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина ацетилхлоридом в присутствии пиридина в CH ₂ Cl ₂ . ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,00 (ушир.с, 1H), 7,51-7,25 (м, 8H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,14 мин; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 397 (МН ⁺).
10	7.3.29	N2,N4-бис(3-бензилоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926394)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-бензилоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-бензилоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,98 (ушир.с, 1H), 7,42-6,99 (м, 16H), 6,75 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,71 (м, 1H), 6,60 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,32 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,94 (с, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,56 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 493 (МН ⁺).
	7.3.30	N2,N4-бис(2-фенилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926398)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(2-фенилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-фениланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,35 (м, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,45-7,00 (м, 18H); ЖХ/МС: время удерживания: 30,29 мин.; чистота: 68%; МС (масса/заряд): 433 (МН ⁺).
15	7.3.31	(R926404) N2, N4-бис(2-фенилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению 5-фтор-N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис(2-фенилфенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-аминобифенила и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина. ЖХ/МС: время удерживания: 30,47 мин.; чистота: 91%; МС (масса/заряд): 429 (МН ⁺).
	7.3.32	N2,N4-бис[(4-метокси-3-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926399)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(4-метокси-3-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-метокси-3-фениланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,83 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,57 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 7,48 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,47-7,22 (м, 12H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, 9,3 Гц), 3,72 (с, 3H), 3,69 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,97 мин.; чистота: 92%; МС (масса/заряд): 493 (МН ⁺).
20	7.3.33	N2,N4-бис[(2-метокси-5-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926400)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(2-метокси-5-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-метокси-5-фениланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,03 (д, 1H, J=6,6 Гц), 7,76 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,28-7,10 (м, 13H), 7,07 (д, 1H, J=9 Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,1 Гц), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,58 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): МН ⁺ .
	7.3.34	N2,N4-бис[(2-метокси-5-метил-4-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926401)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(2-метокси-5-метил-4-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-метокси-5-метил-4-фениланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,00 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,73 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43-7,24 (м, 9H), 6,91 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,99 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,98 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 521 (МН ⁺).
25	7.3.35	N2,N4-бис[(2-метил-5-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926402)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(2-метил-5-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-метил-5-фениланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,84 (ушир.д, 1H), 7,51-7,20 (м, 16H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,57 мин.; чистота: 87%; МС (масса/заряд): 461 (МН ⁺).
	7.3.36	N2,N4-бис[(3-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926403)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(3-фенил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-фениланилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,02 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,82 (т, 1H, J=1,5 Гц), 7,67 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,58 (дд, 1H, J=1,2 и 7,2 Гц), 7,42-7,24 (м, 15H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,06 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 433 (МН ⁺).
30	7.3.37	N2,N4-бис(4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926405)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-ацетоксианилина. После завершения реакции было замечено, что ацетокси-группа гидрировалась, что привело к образованию N2,N4-бис(4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина вместо соответствующего производного соединения ацетата. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,74 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,43 (дд, 2H, J=2,1 и 6,6 Гц), 7,28 (дд, 2H, J=2,4 и 6,3 Гц), 6,74 (дд, 2H, J=2,4 и 6,3 Гц), 6,66 (дд, 2H, J=2,4 и
35			
40			
45			

		7,2 Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): - 48116 (д, 1F); ЖХ/МС: время удерживания: 16,15 мин; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 313 (MH^+).
5	7.3.38	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(4-гидрокси-3-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-гидрокси-3-метиланилина. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,64 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,11 (т, 2H, J=9 Гц), 6,70-6,45 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): - 46278; ЖХ/МС: время удерживания: 15,53; чистота: 84%; МС (масса/заряд): 341 (MH^+).
10	7.3.39	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(трет-бутоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и трет-бутил-4-аминофеноксиацетата. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (с, 1H), 7,48 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (м, 4H), 4,52 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,48 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 28,48 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 541 (MH^+).
15	7.3.40	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(индол-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 20,26 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 359 (MH^+).
20	7.3.41	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-цианметилфенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и 4-цианметиланилина. ^1H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,72 (с, 1H), 7,64 (м, 4H), 7,32 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,21 (д, 2H, J=8,4 Гц), 4,3 (кв., 2H, J=7,0 Гц), 3,97 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 1,32 (3H, J=7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 30,83 мин.; чистота: 90%; МС (масса/заряд): 413 (MH^+).
20	7.3.42	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(6-индазол-5-этоксикарбонил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и 6-аминоиндазола. ^1H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,76 (с, 1H), 7,73 (д, 2H, J=8,8), 7,54 (м, 4H), 7,36 (д, 2H, J=9,5 Гц), 4,3 (кв., 2H, J=7,0 Гц), 1,34 (3H, J=7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,59 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 415 (MH^+).
25	7.3.43	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(7-индазол-5-этоксикарбонил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и 7-аминоиндазола. ^1H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,70 (с, 1H), 7,54 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,37 (м, 6H), 4,3 (кв., 2H, J=7,0 Гц), 1,33 (3H, J=7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,61 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 415 (MH^+).
30	7.3.44	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[6-(1,4-бензоксазин-3-онил)]-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и 6-амино-1,4-бензоксазин-3-он. ^1H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,66 (с, 1H), 7,21 (дд, 2H, J=8,8 и J=2,2 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,4 Гц), 4,54 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,3 (кв., 2H, J=7,0 Гц), 1,33 (3H, J=7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,08 мин.; чистота: 88%; МС (масса/заряд): 477 (MH^+).
35	7.3.45	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-этоксикарбониламинофенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина и 4-этоксикарбонилметиленаминоанилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,72 (с, 1H), 7,70 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,28 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,05 (д, 2H, J=8,4 Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,4 Гц), 4,5 (м, 4H), 4,23 (м, 6H), 1,53 (м, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,08 мин.; чистота: 85%; МС (масса/заряд): 537 (MH^+).
40	7.3.46	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-этоксифенил)-6-метоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-6-метоксикарбонилпиримидина и 4-этоксанилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (ушир.с, 1H), 7,35 (ушир.д, 4H), 6,85 (ушир.с, 1H), 6,75 (ушир.д, 4H), 3,97 (кв., 4H, J=4,8 Гц), 3,92 (с, 3H), 1,36 (т, 6H, J=6,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,47 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 409 (MH^+).
45	7.3.47	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-этоксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-метилпиримидина и 4-этоксанилина. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,55 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,21 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,90 (дд, 4H, J=8,7 Гц), 4,04 (кв., 4H, J=6,6 Гц), 2,17 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,51 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 365 (MH^+).
	7.3.48	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-этоксифенил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4,6-трихлорпиримидина и 4-этоксанилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (д, 2H, J=9 Гц), 7,18 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 2H, J=6,3 Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,58 (ушир.с, 1H),

		4,02 (м, 4H), 1,43 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 83,21 мин.; чистота: 87%; МС (масса/заряд): 385 (МН ⁺).
5	7.3.49	N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин (R926242) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-метилпиримидина и 3,4-этиленоксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,75 (ушир.с, 1H), 7,06 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,96 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,94 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,85-6,77 (м, 2H), 6,70 (д, 1H, J=9 Гц), 4,23 (с, 4H), 4,19 (с, 4H), 2,09 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,01 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 393 (МН ⁺).
10	7.3.50	N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926243) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3,4-этиленоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,95 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 7,84 (ушир.д, 2H), 7,24 (ушир.д, 2H), 6,79 (ушир.д, 2H), 6,40 (ушир.д, 2H), 4,24 (с, 8H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,68 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 379 (МН ⁺).
15	7.3.51	N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин (R926248) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-метилпиримидина и 3-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,76 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 309 (МН ⁺).
15	7.3.52	N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926249) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,21 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 295 (МН ⁺).
20	7.3.53	N2,N4-бис[(4-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926256) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(4-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и метил 4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,7 (ушир.с, 1H), 10,28 (ушир.с, 1H), 7,84 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,48 (ушир.д, 2H), 7,35 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,95 (д, 2H, J=9 Гц), 6,90 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,35 (д, 1H, J=6,9 Гц), 4,81 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,68 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,27 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 439 (МН ⁺).
25	7.3.54	(+)-N2,N4-бис[4-метоксикарбонил(альфа-метил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926257) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, (+)-N2,N4-бис[4-метоксикарбонил(альфа-метил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и (+)-метил 2-(4-аминофенокси)пропионата. ЖХ/МС: время удерживания: 24,09 мин.; чистота: 90%; МС (масса/заряд): 467 (МН ⁺).
30	7.3.55	N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин (R926258) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-метилпиримидина и метил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,21 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,42 (дд, 2H, J=2,7 и 8,7 Гц), 7,28 (дд, 2H, J=8,1 Гц), 6,94 (д, 2H, J=8,47 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,82 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,76 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 453 (МН ⁺).
35	7.3.56	(+)-N2,N4-бис[4-этоксикарбонил(альфа-метил)метиленоксифенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин (R926259) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, (+)-N2,N4-бис[4-этоксикарбонил(альфа-метил)метиленоксифенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-метилпиримидина и (+)-этил 2-(4-аминофенокси)пропионата. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,9 (ушир.с, 1H), 9,35 (ушир.с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,43 (дд, 2H, J=3,6 и 8,7 Гц), 7,32 (д, 2H, J=7,5 Гц), 6,86 (д, 2H, J=9 Гц), 6,78 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,95 (кв., 1H, J=7,2 Гц), 4,90 (кв., 1H, J=7,2 Гц), 4,12 (2кв., 4H, J=5,7 Гц), 2,10 (с, 3H), 1,51 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,47 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,16 (2т, 6H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,41 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): 509 (МН ⁺).
40	7.3.57	N2,N4-бис[2-(4-гидроксифенил)этил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин (R926397) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[2-(4-гидроксифенил)этил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-метилпиримидина и 2-(4-гидроксифенил)этиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,94 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 365 (МН ⁺).
40	7.3.58	N2,N4-бис-(3,4-диметоксифенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R940089) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(3,4-диметоксифенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 3,4-диметоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 28,30 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 428 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,30 (1H, с), 9,14 (1H, с), 7,52 (1H, с), 7,08 (3H, м), 7,00 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,90 (3H, с), 3,87 (3H, с), 3,68 (3H, с), 3,60 (3H, с).
45	7.3.59	N2,N4-бис-(4-этоксифенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R940090) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(4-этоксифенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 4-этоксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 35,91 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 396 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,25 (1H, с), 9,11 (1H, с), 7,44 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,37 (2H, д, J=9 Гц), 6,88 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,80 (2H, д, J=8,6 Гц), 4,06 (2H, кв., J=7,2 Гц), 4,02 (2H, кв., J=7,2 Гц), 1,45 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,42 (3H, т, J=7,2 Гц).
	7.3.60	N2,N4-бис-(3,4-этилендиоксифенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R940091) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(3,4-этилендиоксифенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 3,4-этилендиоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 28,30 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 428 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,30 (1H, с), 9,14 (1H, с), 7,52 (1H, с), 7,08 (3H, м), 7,00 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,90 (3H, с), 3,87 (3H, с), 3,68 (3H, с), 3,60 (3H, с).

	диндиамин (R940095)	зультате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 3,4-этилендиоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 30,78 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 424 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 10,21 (1H, c), 9,10 (1H, c), 7,40 (1H, c), 7,11-6,71 (6H, м), 4,29 (4H, c), 4,25 (4H, c).
5	7.3.61	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-[(4-этоксикарбонилметилокси)фенил]-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и этил-4-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 32,48 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 512 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 10,22 (1H, c), 9,13 (1H, c), 7,50 (1H, c), 7,45 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,38 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,93 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,7 Гц), 4,67 (2H, c), 4,63 (2H, c), 4,29 (2H, кв., J=7,2 Гц), 4,28 (2H, кв., J=7,2 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,30 (3H, т, J=7,2 Гц).
10	7.3.62	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-нитропиримидина и 2,2-дифтор-5-амино-1,3-бензодиоксола. ЖХ/МС: время удерживания: 38,15 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): 467 (М ⁺); ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 10,76 (1H, c), 10,49 (1H, c), 9,20 (1H, c), 7,74 (2H, c), 7,56 (1H, д, J=11,4 Гц), 7,33 (2H, м), 7,20 (1H, м).
15	7.3.63	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,5-дихлор-4-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,26 мин.; чистота: 88%; МС (масса/заряд): 450 (М ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 9,96 (1H, c), 9,59 (1H, c), 9,47 (1H, c), 9,37 (1H, c), 8,22 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,79 (2H, c), 7,74 (2H, c).
20	7.3.64	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,55 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 410 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 9,23 (1H, c), 9,07 (1H, c), 8,99 (1H, c), 8,66 (1H, c), 8,13 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,59 (2H, т, J=3,1 Гц), 7,50 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,34 (1H, д, J=2,3 Гц), 2,27 (3H, c), 2,18 (3H, c).
25	7.3.65	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(2,3-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2,3-диметил-4-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,07 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 369 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 9,21 (1H, c), 8,99 (1H, c), 8,63 (1H, c), 7,92 (1H, c), 7,84 (1H, д, J=3,6 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,70 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,58 (1H, д, J=8,5 Гц), 2,12 (3H, c), 2,06 (3H, c), 2,02 (3H, c), 1,94 (3H, c).
30	7.3.66	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(4-ацетамидфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-ацетамиданилина. ЖХ/МС: время удерживания: 14,82 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 395 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,33 (1H, c), 10,14 (1H, c), 10,07 (2H, c), 8,39 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,64 (8H, м), 2,15 (3H, c), 2,13 (3H, c).
35	7.3.67	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-(3-изопропилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-изопропиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 29,58 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 365 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,5 (1H, c), 10,34 (1H, c), 8,41 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,62 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,53 (1H, c), 7,43 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,37 (2H, м), 7,29 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,8 Гц), 2,88 (2H, м), 1,25 (6H, д, J=7,2 Гц), 1,201 (6H, д, J=7,2 Гц).
40	7.3.68	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4,5-триметокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,4,5-триметоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,55 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 461 (МН ⁺).
	7.3.69	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метил-5-фенилфенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 5-фенил-орто-толуидина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,54 мин.; чистота: 90%; МС (масса/заряд): 422 (МН ⁺).
	7.3.70	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метокси-5-метил-4-фенилфенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 5-метил-4-фенил-орто-анилина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,99 мин.; чистота: 85%; МС (масса/заряд): 583 (МН ⁺).
45	7.3.71	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(индол-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 22,39 мин.; чистота: 85%; МС (масса/заряд): 359 (МН ⁺).
	7.3.72	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метоксикарбонил бензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-метоксикарбонил-5-

	(R926604)	аминобензофурана. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 10,05 (ушир.с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=5,4 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,77-7,49 (м, 5H), 7,36 (ушир.с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).
5	7.3.73	N2,N4-бис[4-(метокси-карбонилметил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926605) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(метоксикарбонилметил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и этил 4-аминофенилацетата. Наблюдалась реакция перекрестной эстерификации этилового эфира с получением метилового эфира. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,62 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,53 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,20 (д, 2H, J=8,4 Гц), 3,73 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,63 (с, 2H).
10	7.3.74	N2,N4-бис(2-этоксикарбониллиндол-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926616) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-этоксикарбониллиндол-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-этоксикарбонил-5-индоламина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,83 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,49-7,22 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,29 (кв., 4H, J=7,2 Гц), 1,32 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 24,74 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 503 (МН ⁺).
15	7.3.75	N2,N4-бис(кумарин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926617) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(кумарин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-аминокумарина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,17 (д, 2H, J=3,6 Гц), 7,97-7,74 (м, 5H), 7,40 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,30 (д, 1H, J=9 Гц), 6,50 (д, 1H, J=10,2 Гц), 6,40 (д, 1H, J=9,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 19,05 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 417 (МН ⁺).
20	7.3.76	N2,N4-бис(4-метоксиметил)кумарин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926620) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(кумарин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 7-амино-4-метоксиметилкумарина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,38 (с, 1H), 8,42 (д, 1H, J=3 Гц), 8,28 (м, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,77-7,50 (м, 4H), 6,31 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,41 (с, 3H); ЖХ/МС: МС (масса/заряд): 505 (МН ⁺).
25	7.3.77	N2,N4-бис(3-(гидроксиметил)фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925757) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-(гидроксиметил)фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-аминобензилового спирта. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,90 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,71 (м, 1H), 7,61 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,50 (д, 1H, J=6,0), 7,47 (с, 1H), 7,31 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,22 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,10 (д, 1H, J=6,9), 6,97 (д, 1H, J=7,5 Гц), 4,63 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 15,36 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 342 (МН ⁺).
30	7.3.78	N2,N4-бис[(2R)-гидокси-(1S)-метил-2-фенилэтил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925767) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(2R)-гидокси-(1S)-метил-2-фенилэтил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (1R,2S)-(-)- норэфедрина. ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 7,67 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 4H), 7,38-7,19 (м, 6H), 6,09 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,73 (д, 1H, J=7,5 Гц), 5,61 (д, 1H, J=9,3 Гц), 5,04 (д, 1H, J=3,6 Гц), 4,97 (д, 1H, J=2,7 Гц), 4,74 (ушир.с, 1H), 4,48 (ушир.с, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 1,09 (д, 1H, J=6,9 Гц), 1,03 (д, 1H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 21,56 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 397 (МН ⁺).
35	7.3.79	N2,N4-бис(2-гидокси-2-фенилэтил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925768) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-гидокси-2-фенилэтил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-амино-1-фенилэтанола. ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,46-7,22 (м, 10H), 5,01 (дд, 1H), 4,91 (дд, 1H), 4,78 (дд, 1H), 3,86-3,18 (м, 5H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,64 мин.; чистота: 89%; МС (масса/заряд): 369 (МН ⁺).
40	7.3.80	N2,N4-бис(фурфурил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925769) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(фурфурил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и фурфуриламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,72 (ушир.с, 1H), 7,38 (дд, 2H, J=1,8 и 7,5 Гц), 6,34-6,30 (м, 2H), 6,22 (дд, 2H, J=2,4 и 9,9 Гц), 5,163 (ушир.с, 2H), 4,63 (д, 2H, J=6,0), 4,54 (д, 2H, J=6,0); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 48621; ЖХ/МС: время удерживания: 97,27 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 289 (МН ⁺).
45	7.3.81	N2,N4-бис(пиперонил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R925770) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(пиперонил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и пиперониламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,60 (ушир.с, 1H), 6,78-6,69 (м, 6H), 5,93 (с, 2H), 5,91 (с, 2H), 4,51 (д, 2H, J=5,7 Гц), 4,43 (д, 2H, J=5,1 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 45257; ЖХ/МС: время удерживания: 22,06 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): 397 (МН ⁺).
	7.3.82	N2,N4-дибензил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925772) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(бензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и бензиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,69 (ушир.с, 1H), 7,35-7,24 (м, 10H), 5,63 (ушир.с, 1H), 5,27 (ушир.с, 1H), 4,61 (д, 2H, J=6,0 Гц), 4,55 (д, 2H, J=6,0

		Гц); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 48580; ЖХ/МС: время удерживания: 23,73 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 309 (MH^+).
5	7.3.83	N2,N4-бис(3,4-метилendioкси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925776) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-метилendioксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3,4-метилendioксианилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,86 (ушир.с, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,89 (дд, 2H, J=2,1 и 8,1 Гц), 6,80 (дд, 2H, J=1,8 и 8,1 Гц), 6,73 (т, 2H, J=8,1 Гц), 5,97 (с, 2H), 5,92 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 47591; ЖХ/МС: время удерживания: 21,74 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 369 (MH^+).
10	7.3.84	N2,N4-бис[2-(4-гидрокси-фенил)этил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925791) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[2-(4-гидроксифенил)этил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и тирамина. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,17 (ушир.с, 1H), 8,22 (ушир.с, 1H), 6,99 (д, 4H, J=8,1 Гц), 6,65 (д, 4H, J=8,1 Гц), 3,48-3,43 (м, 4H), 2,72 (т, 4H, J=7,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 19,19 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 369 (MH^+).
15	7.3.85	N2,N4-бис(4-цианфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945057) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N2,N4-бис(4-цианфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 4-аминобензонитрила и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 9,9 (ушир., 1H, NH), 9,51 (ушир., 1H, NH); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 161,48; LC: 27,15 мин.; 100%; МС (масса/заряд): 331,00 (MH^+).
20	7.3.86	N2,N4-бис(4-этилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926234) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-этилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-этиланилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,83 (ушир.с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,48 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,18 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,11 (д, 2H, J=8,7 Гц), 2,68-2,61 (м, 4H), 1,28-1,21 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,17 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 337(MH^+).
25	7.3.87	N2,N4-бис(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926675) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-хлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-хлор-4-гидроксианилина. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,83 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,59 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,53 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,40 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,20 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): - 47862; ЖХ/МС: время удерживания: 17,89 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 382 (MH^+).
30	7.3.88	N2,N4-бис[3-хлор-4-(этокси-карбонилметил-окси)фе-нил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926676) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[3-хлор-4-(этоксикарбонилметил-окси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-хлор-4-(этоксикарбонилметил-окси)анилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,93 (ушир.с, 1H), 7,67-7,65 (м, 2H), 7,41 (дд, 1H, J=3,0 и 9,3 Гц), 7,26 (дд, 1H, J=2,7 и 9,3 Гц), 6,92-6,85 (м, 3H), 6,69 (д, 1H, J=2,4 Гц), 4,71 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,32-4,23 (м, 4H), 1,33-1,27 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 47274; ЖХ/МС: время удерживания: 27,51 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 553 (M^+).
35	7.3.89	N2,N4-бис(3-фтор-4-гидрок-сифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926681) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-фтор-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-фтор-4-гидроксианилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,83 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,22 (дд., 1H), 7,03 (дд., 1H), 6,89 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,78 (д, 1H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): - 390060, - 39165, - 47835; ЖХ/МС: время удерживания: 15,27 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 349 (MH^+).
40	7.3.90	N2,N4-бис(3-ацетамидофе-нил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926682) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-ацетамидофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-аминоацетанилида. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,24 (ушир.с, 1H), 10,03 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,91 (ушир.с, 1H), 7,68 (ушир.с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,11 (т, 1H, J=8,1 Гц), 2,03 (с, 3H), 2,01 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 15,10 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 395 (MH^+).
45	7.3.91	N2,N4-бис(2-фтор-4-гидрок-сифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926683) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-фтор-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-фтор-4-гидроксианилина. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,78 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,61 (дд, 1H, J=2,4 и 12,3 Гц), 6,56-6,47 (м, 2H), 6,39 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,52 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 349 (MH^+).
	7.3.92	N2,N4-бис(4-изопропоксифе-нил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926701) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-изопропоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-изопропоксианилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (ушир.с, 1H), 7,47 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,38 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,87 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,51 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд):

		397 (МН ⁺).
5	7.3.93	Аналогично получению N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,07 (ушир.с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,90-6,75 (м, 3H), 4,28-4,21 (м, 8H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,61 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 458 (МН ⁺).
10	7.3.94	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 3-аминофенола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,99 (ушир.с, 1H), 9,34 (ушир.с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,15 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,94-6,92 (м, 2H), 6,80 (ушир.с, 1H), 6,62 (с, 1H, J=8,1 Гц), 6,43 (д, 1H, J=7,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 18,48 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 374 (МН ⁺).
15	7.3.95	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(этоксикарбонил-метиленокси)фенил]-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и этил 4-аминофеноксиацетата. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,12 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,42 (д, 4H, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,71 (д, 2H, J=9,3 Гц), 4,78 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,20-4,10 (м, 4H), 1,23-1,16 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,82 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 546 (МН ⁺).
20	7.3.96	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[2-(4-гидроксифенил)этил]-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и тирамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,83 (с, 1H), 6,96 (д, 4H, J=8,1 Гц), 6,63 (д, 4H, J=8,1 Гц), 3,54-3,42 (м, 2H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,74-2,66 (м, 4H); время удерживания: 20,10 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 430 (МН ⁺).
20	7.3.97	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-фенилфенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 2-аминобифенила. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,34 (д, 1H, J=8,1 Гц), 8,27 (д, 1H, J=8,1 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,51-7,18 (м, 17H), 6,95 (с, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,87 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 495 (МН ⁺).
25	7.3.98	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метокси-5-фенилфенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 5-фенил-орто-анизида. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,26 (м, 2H), 8,05 (м, 2H), 7,39-7,21 (м, 12H), 7,17 (д, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,11 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,05 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,51 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 554 (МН ⁺).
30	7.3.99	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метокси-3-фенилфенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 3-фенил-пара-анизидингидрохлорида с добавлением триэтиламина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,26 (м, 2H), 8,06 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 12H), 7,18 (д, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,7 Гц), 3,89 (с, 3H), 3,83 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 36,77 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 554 (МН ⁺).
35	7.3.100	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-фенилфенил)-5-бром-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 3-аминобифенила. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,86 (ушир.с, 1H), 9,20 (ушир.с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,79 (ушир.с, 1H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,48-7,23 (м, 11H), 7,17-7,04 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,52 мин.; чистота: 80%; МС (масса/заряд): 494 (МН ⁺).
40	7.3.101	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,69 (ушир.с, 1H), 9,28 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,16-6,89 (м, 4H), 6,79 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,65 (ушир.с, 1H), 4,22 (с, 4H), 4,16 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 24,42 мин.; чистота: 93%; МС (масса/заряд): 404 (МН ⁺).
45	7.3.102	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и 3-гидроксианилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,73 (ушир.с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,33 (ушир.с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,20 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,11 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,99-6,89 (м, 3H), 6,54 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,37 (д, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 19,71 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 320 (МН ⁺).
	7.3.103	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(этоксикарбонил-метиленокси)фенил]-5-циан-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и этил 4-аминофеноксиацетата. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,80 (с, 1H), 7,40 (д, 4H, J=8,7 Гц), 6,90 (4H, J=9,0 Гц), 6,82-6,75

		(м, 2H), 4,60 (ушир.с, 4H), 4,29-4,25 (м, 4H), 1,32-1,26 (м, 5H), ЖХ/МС: время удерживания: 28,50 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 493 (МН ⁺).
5	7.3.104	R935192: N2, N4-бис(1-метил-индазолин-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин: Аналогично получению N2, N4-бис (3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис(1-метил-индазолин-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фторпиримидина и 1-метил-5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,65 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,79 (д, 2H, J=9,4 Гц), 7,69-7,54 (м, 4H), 7,35 (дд, 1H, J=1,7 и 9,4 Гц), 4,03 (с, 3H), 4,01 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 16,86 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 389 (МН ⁺).
10	7.3.105	R935205: N2, N4-бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N2, N4-бис (3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,59 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,11 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,58 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,48 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,17 (с, 2H), 4,88 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,58 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 17,80 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 505 (МН ⁺).
15	7.3.106	R935211: N2, N4-бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,37 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,11-8,06 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,46 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 17,06 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): 505 (МН ⁺).
20	7.3.107	R935188: N2,N4-бис(индазолин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин: Аналогично получению 5-фтор-N2, N4-бис (3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(индазолин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 6-аминоиндазолина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,80 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,57 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,54 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,29 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,17 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 361 (МН ⁺).
25	7.3.108	R935189: N2, N4-бис(индазолин-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин: Аналогично получению N2, N4-бис (3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис(индазолин-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,05 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52-7,52 (м, 2H), 7,44 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,34 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 14,33 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 361 (МН ⁺).
30	7.3.109	N2,N4-бис(1-этоксикарбонил-2-метилпропил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамин (R925814) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(1-этоксикарбонил-2-метилпропил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и валинэтилового эфира. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,15 (с, 1H), 6,10 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,67 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,66-4,62 (м, 1H), 4,50-4,46 (м, 1H), 4,25-4,13 (м, 4H), 2,27-2,14 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 6H), 1,00-0,94 (м, 12H); ЖХ/МС: время удерживания: 30,41 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 392 (МН ⁺).
35	7.3.110	N2,N4-бис(1-метоксикарбонил-3-метилбутил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамин (R925815) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(1-метоксикарбонил-3-метилбутил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и лейцинметилового эфира. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): смесь ротамеров δ 8,15 (с, 1H), 6,10 и 5,49 (2д, 1H, J=8,1 Гц), 5,53 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,80-4,67 (м, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,78-1,60 (м, 6H), 0,97-0,89 (м, 12H); ЖХ/МС: время удерживания: 30,33 мин.; чистота: 91%; МС (масса/заряд): 392 (МН ⁺).
40	7.3.111	N2,N4-бис(метоксикарбонилбензил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамин (R925819) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(метоксикарбонилбензил)-5-циан-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и фенилглицинметилового эфира. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): смесь ротамеров δ 8,15 (с, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,42-7,32 (м, 10H), 6,20 и 5,73 (2д, 1H, J=6,6 Гц), 6,14 и 5,65 (2д, 1H, J=6,3 Гц), 5,55 (д, 1H, J=6,3 Гц), 5,39 (т, 1H, J=7,2 Гц), 3,79 и 3,78 (2с, 3H), 3,67 и 3,65 (2с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 30,22 мин.; чистота: 91%; МС (масса/заряд): 432 (МН ⁺).
45	7.3.112	N2,N4-бис[4-(этоксикарбонилметил)фенил]-5-циан-2,4-пиримидиндиамин (R926662) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(этоксикарбонилметил)фенил]-5-циан-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-цианпиримидина и этил 4-аминофенилацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,29 (ушир.с, 1H), 7,46 (2д, 4H, J=7,8 Гц), 7,28 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,19 (д, 2H, J=8,1 Гц), 4,16 (2кв., 4H, J=6,3 Гц), 3,64 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,30-1,23 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,29 мин.; чистота: 93%; МС (масса/заряд): 461 (МН ⁺).
	7.3.113	R935000: N2,N4-бис(2-метокси-5-фенилфенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метокси-5-фенилфенил)-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фенил-2-анизидина и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,76 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,57 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,02-6,85 (м, 8H), 6,86-6,80 (м, 4H), 6,72 (д, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,07 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания:

		31,53 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 489 (МН ⁺).
5	7.3.114	R935001: N2,N4-бис[(2-метил-5-фенил)фенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(2-метил-5-фенил)фенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фенил-2-толуидина и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,59-7,55 (м, 1H), 7,45 (д, 2H, J=3,6 Гц), 7,26-7,17 (м, 6H), 7,09-6,98 (м, 8H), 2,36 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,44 мин.; чистота: 90%; МС (масса/заряд): 457 (МН ⁺).
10	7.3.115	R935002: N2,N4-бис[(4-метокси-3-фенил)фенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(4-метокси-3-фенил)фенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 3-фенил-4-анизидин гидрохлорида и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина с добавленным диизопропилэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,15 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,76 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,71 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,16 –7,03 (м, 8H), 6,98-6,81 (5H), 3,96 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,01 мин.; чистота: 90%; МС (масса/заряд): 489 (МН ⁺).
15	7.3.116	R935003: N2,N4-бис[(4-фенил-2-метокси-5-метил)фенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[(4-фенил-2-метокси-5-метил)фенил]-5-метил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-метил-4-фенил-2-анизида и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,25 (ушир.с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,77 (т, 1H, J=6,4 Гц), 7,66 (с, 2H), 7,43-7,25 (м, 10H), 6,79 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 31,10 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 517 (МН ⁺).
20	7.3.117	R935004: N2,N4-бис[[ди-(4-метоксифенил)]метил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[[ди-(4-метоксифенил)]метил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 1,1-ди(4-анизил)метиламина и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,91 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,18 (д, 8H, J=9,0 Гц), 6,85 (д, 8H, J=9,0 Гц), 6,40 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,39 (д, 1H, J=7,1 Гц), 3,81 (с, 6H), 3,78 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,76 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 581 (МН ⁺).
25	7.3.118	R935005: N2,N4-бис(дифенилметил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис(дифенилметил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 1,1-дифенилметиламин и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,91 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,39-7,25 (м, 20H), 6,51 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,77 (д, 1H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 33,46 мин.; чистота: 92%; МС (масса/заряд): 461 (МН ⁺).
	7.3.119	R935006: N2,N4-бис[ди-(4-хлорфенил)метил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[ди-(4-хлорфенил)метил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции бензгидриламина и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,94 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,40-7,20 (м, 16H), 6,46 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,69 (д, 1H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 32,83 мин.; чистота: 90%; МС (масса/заряд): 599 (МН ⁺).
30	7.3.120	R935016: N2,N4-бис[1(R)-4-метоксифенилэтил]-5-бром-2,4-пиримидинамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[1(R)-4-метоксифенилэтил]-5-бром-2,4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции (R)-(+)-1-(4-метоксифенил)этиламина и 5-бром-2,4-дихлорпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,81 (с, 1H), 7,25 (д, 4H, J=8,4 Гц), 6,86 (кажущийся т, 4H, J=8,4 и 8,7 Гц), 5,27-5,20 (м, 2H), 5,09 (дкв., 1H, J=6,4 и 7,0 Гц), 4,89 (дкв., 1H, J=6,4 и 7,0 Гц), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,40 (д, 6H, J=7,0 Гц).
35	7.3.121	R935075: N2, N4-бис[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-(3-аминофенокси)этанола. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,50 (ушир.с, 1H), 9,35 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,44 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,26-7,19 (м, 4H), 7,10 (т, 1H, J=7,6 Гц), 6,65 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 6,50 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 5,0 (ушир.с, 2H), 3,91 (т, 2H, J=5,2 Гц), 3,85 (т, 2H, J=5,2 Гц), 3,68 (кв.т, 2H, J=5,2 Гц), 3,66 (кв.т, 2H, J=5,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,76 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 401 (МН ⁺).
40	7.3.122	R935076: N2,N4-бис[3-(2-метоксиэтил)оксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[3-(2-метоксиэтил)оксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(2-метоксиэтокси)анилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,96 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,36 (т, 1H, J=1,7 Гц), 7,28 (т, 1H, J=1,7 Гц), 7,25-7,06 (м, 4H), 6,98 (ушир.с, 1H), 6,75 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,70 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 6,58 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 4,08-4,03 (м, 4H), 3,74-3,69 (м, 4H), 3,44 (с, 3H), 3,43 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,01 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 429 (МН ⁺).
45	7.3.123	R935077: N2,N4-бис(5-гидрокси-2-изопропилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(5-гидрокси-2-изопропилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 3-амино-4-изопропилфенола и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,93 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,79 (ушир.с, 1H), 7,64 (ушир.с, 1H), 7,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,06 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,66 (д, 1H, J=2,3 и 8,7 Гц), 6,57 (д, 1H, J=2,3 и 8,7 Гц), 2,96 (м, 2H), 1,25 (д, 6H, J=7,0 Гц), 1,13 (дд, 6H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,27 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 397 (МН ⁺).

5

7.3.124	R935114: N2,N4-бис(3-метоксикарбонилметил-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-метоксикарбонилметил-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции заданного 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-(метоксикарбонилметил)анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,23 (ушир.с, 1H), 10,05 (ушир.с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=4,6 Гц), 7,64 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,46 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,33 (ушир.с, 1H), 7,29 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,20 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7,06 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,93 (д, 1H, J=7,6 Гц), 3,63 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,56 (с, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,74 мин.; чистота: 92%; МС (масса/заряд): 425 (МН ⁺).
7.3.125	R935162: N2, N4-бис(3,4-пропилендиоксифенил)- 5-фтор-2,4-пиримидиндиамин:	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-пропилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (3,4-пропилендиокси)анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,18 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 7,35 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,33 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,18 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,11-3,98 (м, 8H), 2,09-2,01 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,40 мин.; чистота: 97%; МС (масса/заряд): 425 (МН ⁺).
7.3.126	R935163: N2,N4-бис(3-хлор-4-фторфенил)-2,4-пиримидиндиамин:	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2, N4-бис(3-хлор-4-фторфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-хлор-4-фторанилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,58 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,38 (т, 1H, J=8,8 Гц), 7,26 (т, 1H, J=8,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,83 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 386 (МН ⁺).
7.3.127	N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R925849)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-6-этоксикарбонил-5-нитропиримидина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,56 (ушир.с, 1H), 10,32 (ушир.с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,32 (ушир.с, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,93-6,82 (м, 2H), 6,81-6,74 (м, 1H), 6,67 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,43 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,35 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,30 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,01 мин.; чистота: 96%; МС (масса/заряд): 412 (МН ⁺).
7.3.128	N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R925852)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-6-этоксикарбонил-5-нитропиримидина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,52 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,96 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 6,90-6,84 (м, 2H), 6,61 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,33 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,24 (с, 4H), 4,17 (с, 4H), 1,29 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 30,40 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 496 (МН ⁺).

25

7.3.129	N2,N4-бис(этоксикарбонилметил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R925864)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(этоксикарбонилметил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-6-этоксикарбонил-5-нитропиримидина и глицинэтилового эфира гидрохлорида после добавления триэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): смесь ротамеров δ 8,99 и 8,80 (2 ушир.с, 1H), 6,22 и 6,00 (2 ушир.с, 1H), 4,45 (т, 2H, J=7,2 Гц), 4,31-4,21 (м, 6H), 4,14 (д, 2H, J=5,1 Гц), 1,39 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,34-1,28 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,06 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 400 (МН ⁺).
7.3.130	N2,N4-бис[2-(4-гидроксифенил)этил]-2,4-пиримидиндиамин (R925790)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[2-(4-гидроксифенил)этил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и тирамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,56 (ушир.с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,89 (ушир.с, 1H), 7,92 (ушир.с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=6,9 Гц), 6,99 (д, 4H, J=8,1 Гц), 6,65 (д, 4H, J=8,1 Гц), 6,00 (д, 1H, J=7,2 Гц), 3,59-3,42 (м, 4H), 2,76-2,67 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,93 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 351 (МН ⁺).
7.3.131	N2,N4-бис(2-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925804)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 2-аминобифенила. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,36 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,97 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,80 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,50-7,21 (м, 15H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,91 (ушир.с, 1H), 6,38 (ушир.с, 1H), 6,07 (д, 1H, J=6,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 29,94 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 415 (МН ⁺).
7.3.132	N2,N4-бис(2-метокси-5-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925805)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метокси-5-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 5-фенил-орто-анизидина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,88-7,84 (м, 2H), 7,82 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,30-7,14 (м, 14H), 7,10 (дд, 2H, J=3,0 и 8,1 Гц), 6,48 (д, 1H, J=6,9 Гц), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 30,09 мин.; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 476 (МН ⁺).
7.3.133	N2,N4-бис(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945041)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (235 мг, 98%) синтезировали в результате реакции 5-амино-2-гидроксibenзойной кислоты (458 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=3,0, 9,0 Гц, 1H), 7,90-7,94 (м, 3H), 8,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H, NH), 9,28 (с, 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d ₆): δ -165,79; LC (жидкостная хроматография): 16,02 мин., 86,82%; MS (m/z): 400,94 (МН ⁺).

5	7.3.134	N2,N4-бис(4-метокси-3-фенил-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925806)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метокси-3-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-фенил-пара-анизидингидрохлорида после добавления триэтиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,93 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,88 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,29 (дд, 1H, J=1,8 и 9,0 Гц), 7,26-7,18 (м, 13H), 7,10 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,46 (д, 1H, J=7,2 Гц), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,99 мин.; чистота: 92%; МС (масса/заряд): 476 (МН ⁺).
10	7.3.135	N2,N4-бис(2-метил-5-фенил-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925807)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метил-5-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 5-фенил-орто-толуидина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,45 (ушир.с, 1H), 10,01 (ушир.с, 1H), 7,86 (ушир.с, 1H), 7,69-7,22 (м, 17H), 2,28 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,69 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 443 (МН ⁺).
15	7.3.136	N2,N4-бис(2-метокси-5-метил-4-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925808)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метокси-5-метил-4-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 5-метил-4-фенил-орто-анизида. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,99 (ушир.с, 1H), 9,22 (ушир.с, 1H), 7,98 (д, 1H, J=6,3 Гц), 7,75 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46-7,29 (м, 10H), 6,92 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,49 (д, 1H, J=5,4 Гц), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,69 мин.; чистота: 93%; МС (масса/заряд): 503 (МН ⁺).
20	7.3.137	N2,N4-бис[4-(этоксикарбонилметил-окси)фенил]-5-трифторметил-2,4-пиримидиндиамин (R925862)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(этоксикарбонилметил-окси)фенил]-5-трифторметил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина и этил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,64 (ушир.с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,36 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,31 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,93 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,70 (д, 2H, J=9,0 Гц), 4,80 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,18 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,15 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,20 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,19 (т, 3H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (DMCO-d6): -16932; ЖХ/МС: время удерживания: 26,33 мин.; чистота: 98%; МС (масса/заряд): 535 (МН ⁺).
25	7.3.138	N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-2,4-пиримидиндиамин (R925863)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,82 (ушир.с, 1H), 8,88 (ушир.с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,96 (м, 4H), 6,63 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 6,38 (д, 1H, J=8,1 Гц); ¹⁹ F ЯМР (DMCO-d6): -16979; ЖХ/МС: время удерживания: 19,04 мин.; чистота: 95%; МС (масса/заряд): 363 (МН ⁺).
30	7.3.139	N2,N4-бис[4-(этоксикарбонилметил-фенил)-5-трифторметил-2,4-пиримидиндиамин (R926663)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(этоксикарбонилметил-фенил)-5-трифторметил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина и этил-4-аминофенилацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,31 (с, 1H), 7,46 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,45 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,30 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,18 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,16 (ушир.с, 1H), 6,82 (ушир.с, 1H), 4,16 (2кв., 4H, J=7,8 Гц), 3,64 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,27 (т, 3H, J=7,8 Гц), 1,26 (т, 3H, J=7,8 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -17223; ЖХ/МС: время удерживания: 28,07 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 504 (МН ⁺).
35	7.3.140	N2,N4-бис(2,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926623)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2,5-диметил-4-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,63 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,05 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,64 (1H), 6,54 (с, 1H), 2,12 (с, 6H), 2,06 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): -48488; ЖХ/МС: время удерживания: 18,28; чистота: 94%; МС (масса/заряд): 369 (МН ⁺).
40	7.3.141	N2,N4-бис(3-натрийфенокси)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926461)	N2,N4-бис(3-натрийфенокси)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 2 эквивалентов метилата натрия в метаноле с удалением растворителя. ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 7,65 (ушир.д, 1H), 7,00-6,90 (м, 2H), 6,71 (м, 2H), 6,55 (дд, 1H, J=1,2 и 6,3 Гц), 6,31 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 6,23 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (D ₂ O): -47016; ЖХ/МС: время удерживания: 15,68 мин.; чистота: 99%; МС (масса/заряд): 313 (МН ⁺).
45	7.3.142	N2,N4-бис(3-цианфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945051)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-цианфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (75 мг, 76%) синтезировали в результате реакции 3-аминобензонитрила (177 мг, 1,5 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (50 мг, 0,3 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 7,33 (дт, J=1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,59 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (ддд, J=0,9, 2,1 и 8,4 Гц, 1H), 8,09 (ддд, J=1,2, 2,4 и 8,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,35 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,98 (ушир., 1H, NH), 9,02 (ушир., 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ -165,80; ЖХ/МС: 24,64 мин.; чистота: 98,02%; МС (масса/заряд): 331,01 (МН ⁺).
	7.3.143	N2,N4-бис(бензотиофен-3-илметил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945145)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(бензотиофен-3-илметил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции бензотиофен-3-илметиламина и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,82 (дд, J=0,9 и 5,7 Гц, 2H), 4,86 (дд, J=0,9 и 5,7 Гц, 2H), 5,14 (ушир., 2H), 7,31-7,40 (м, 6H), 7,75-7,89 (м, 5H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ -172,12; ЖХ/МС: 27,79

		мин.; чистота: 96,47%; МС (масса/заряд): 420,92 (МН ⁺).
5	7.3.144	N2,N4-бис[4-(N-бензилпиперазин)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945152) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-бензилпиперазин)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (120 мг, 64%) синтезировали в результате реакции 4-(N-бензилпиперазин)анилина (400 мг, 1,5 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (50 мг, 0,3 ммоль). ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,63 (п, J=2,4 Гц, 8Н), 3,14 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,19 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,58 (с, 4Н), 6,58 (д, 1Н, NH), 6,67 (ушир., 1Н, NH), 6,87 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,33-7,39 (м, 12Н), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,87 (д, J=3,3 Гц, 1Н); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ -169,06; ЖХ/МС: 16,82 мин.; чистота: 96,88%; МС (масса/заряд): 629,12 (МН ⁺).
10	7.3.145	N2,N4-бис(3-гидрокси-2-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945038) Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидрокси-2-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (180 мг, 88%) синтезировали в результате реакции 3-гидрокси-2-метиланилина (369 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). ¹ Н ЯМР (ацетон-d ₆): δ 2,14 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 6,61 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,78 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 6,87 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,08 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=3,9, 8,4 Гц, 1Н), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,32 (ушир., 1Н, NH), 8,57 (ушир., 1Н, NH); ЖХ/МС: время удерживания: 16,51 мин.; чистота: 90,47%; МС (масса/заряд): 341,07 (МН ⁺).
15	7.3.146	N2,N4-бис(3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950160) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (4,7 г, 28,1 ммоль) растворялся в смеси MeOH (150 мл) и H ₂ O (15 мл). 3-нитроанилин (15,5 г, 112 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 20 часов (температура масляной ванны - 100°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C и фильтровалась. Остаток осторожно промывался в 200 мл раствора MeOH-H ₂ O (1:1 по объему) и высушивался в вакууме. В результате образовывались 7,89 г (76%) N2,N4-бис(3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде кристаллов желтого цвета. ¹ Н ЯМР (DMCO-d ₆ + D ₂ O): δ 8,63 (м, 2Н), 8,21 (м, 1Н), 8,08 (д, 1Н, J=8,41 Гц), 7,88 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,79 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,70 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,57 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,45 (т, 1Н, J=8,4 Гц); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (масса/заряд): 371,30 (М ⁺ , 100).
20		
25	7.3.147	N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R921302) N2,N4-бис(3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (4,0 г, 10,8 ммоль) и Pd/C 10%-ный (1,2 г, содержание воды - 50%) помещались в виде взвеси в 300 мл EtOH-10%-ного водного раствора HCl (1:1) и гидрировались в аппарате Парра в течение 6 часов (22°C, 50 фунт/кв. дюйм). Образующаяся суспензия фильтровалась через целит и осторожно промывалась в 20 мл раствора ДМФ-H ₂ O (1:1 по объему), а затем в 50 мл H ₂ O. Собранные фильтраты концентрировались при пониженном давлении до образования масла бледно-желтого цвета, которое растиралось с MeOH для получения продукта в виде тонких белых иголок. Осадок фильтровался и промывался сначала раствором MeOH, а затем - раствором Et ₂ O. Остающиеся кристаллы высушивались в вакууме с образованием 4,00 г чистого материала (100%) согласно результату анализа в ЖХ/МС. Свободный амин получался при добавлении 10 мл 1 N NaOH к раствору 1 г соли HCl в 5 мл H ₂ O. Образующийся осадок фильтровался, промывался водой и высушивался в вакууме в течение 24 часов с получением N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (770 мг) в виде твердой фракции белого цвета. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,92 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 7,31 (т, 1Н, J=2,1 Гц), 7,21 (т, 1Н, J=2,4 Гц), 7,08, (т, 1Н, J=8,1 Гц), 6,99 (т, 1Н, J=8,1 Гц), 6,88 (м, 1Н), 6,77 (м, 1Н), 6,47 (м, 1Н), 6,34 (м, 1Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (масса/заряд): 311,07 (М ⁺ , 100).
30		
	7.3.148	N2,N4-бис(4-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950122) Аналогично получению N2,N4-бис(3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 1,4-диаминобензола. ЖХ/МС: время удерживания: 11,15 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 311,09 (МН ⁺).
35	7.3.149	N2,N4-бис[3-(диметиламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950182) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (50 мг, 0,30 ммоль) растворялся в смеси MeOH (0,3 мл) и H ₂ O (0,03 мл). N,N-3-диметилдиаминанилин (163 мг, 1,2 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 24 часов (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C, концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ -ацетон, 2: 1) для получения N2,N4-бис[3-(диметиламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС чистота: 99,0%; МС (масса/заряд): 367,13 (М ⁺ , 100).
40	7.3.150	N2,N4-бис(3-амино-4-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950130) 2,4-дихлорпиримидин (45 мг, 0,30 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H ₂ O (0,1 мл). 3-амино-4-метиланилин (146 мг, 1,2 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 20 часов (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C, концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ -ацетон, 2: 1) для получения N2,N4-бис(3-амино-4-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,13 (с, 1Н), 6,95 (д, 2Н, J=7,5 Гц), 6,82 (д, 2Н, J=1,8 Гц), 6,60 (дд, 2Н, J=1,8, 7,5 Гц), 6,17 (с, 1Н), 2,12 (с, 6Н); ЖХ/МС чистота: 97,3%; МС (масса/заряд): 321,09 (М ⁺ , 100).
45		
	7.3.151	N2,N4-бис(3-амино-4-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950129) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (50 мг, 0,30 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H ₂ O (0,1 мл). 3-амино-4-метиланилин (146 мг, 1,2 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 20 часов (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C, концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ -ацетон, 2: 1) для по-

		лучения N2,N4-бис(3-амино-4-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,11 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,98 (ушир.с, 1H) (7,68 (дд, 1H, J=2,4, 8,1 Гц), 7,40-7,55 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,42 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95,0%; МС (масса/заряд): 338,66 (M^+ , 70).
5	7.3.152	N2,N4-бис[(4-метилсульфониламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950083)
10		2,4-дихлор-5-фторпиримидин (50 мг, 0,30 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H_2O (0,1 мл). 4-метилсульфониламиноанилин (335 мг, 1,8 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 24 часов (температура масляной ванны - 100°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C . Остаток осторожно промывался раствором MeOH- H_2O (1:1) и высушивался в вакууме для получения N2,N4-бис[(4-метилсульфониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,86 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,53 (ушир.с, 1H), 8,39 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,98 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,62 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,52 (д, 1H, J=8,7 Гц), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96,8%; МС (масса/заряд): 466,94 (M^+ , 100).
15	7.3.153	N2,N4-бис(4-бензилокси-3-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин
		2,4-дихлор-5-фторпиримидин (50 мг, 0,30 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H_2O (0,1 мл). 4-бензилокси-3-трифторметиланилин (481 мг, 1,8 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 2 дней (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C , концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -ацетон, 9:1) для получения N2,N4-бис(4-бензилокси-3-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,51 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,38-7,64 (м, 5H), 6,94-7,14 (м, 11H), 6,44-6,73 (м, 4H), 4,84 (с, 2H), 4,79 (с, 2H); ЖХ/МС чистота: 94,7%; МС (масса/заряд): 628,93 (M^+ , 100).
20	7.3.154	N2,N4-бис(3-циан-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950092)
		2,4-дихлор-5-фторпиримидин (50 мг, 0,30 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H_2O (0,1 мл). 3-циан-4-гидроксианилин (241 мг, 1,8 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 2 дней (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C , концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -ацетон, 9:1) для получения N2,N4-бис(4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,96 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,82 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,79 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,71 (дд, 1H, J=3,0, 8,8 Гц), 7,54 (дд, J=3,0, 8,8 Гц), 6,94 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,84 (д, 1H, J=8,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 97,2%; МС (масса/заряд): 362,98 (M^+ , 100).
25		
30	7.3.155	N2,N4-бис[3-метилсульфониламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950100)
		2,4-дихлор-5-фторпиримидин (50 мг, 0,3 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H_2O (0,1 мл). 3-метилсульфониламинанилин (300 мг, 1,5 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 24 часов (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C , концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -ацетон, 9:1) для получения N2,N4-бис[3-метилсульфониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,01 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,46-7,68 (м, 4H), 7,49 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,13 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,89 (дд, 1H, J=2,4, 8,2 Гц), 6,72 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,91 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97,2%; МС (масса/заряд): 466,89 (M^+ , 100).
35	7.3.156	N2,N4-бис[3-(трет-бутоксикарбониламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950108)
		2,4-дихлор-5-фторпиримидин (75 мг, 0,45 ммоль) растворялся в смеси MeOH (2 мл) и H_2O (0,2 мл). 3-трет-бутоксикарбониламиноанилин (374 мг, 1,8 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 40 часов (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C , концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -ацетон, 9:1) для получения N2,N4-бис[3-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,96 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,83 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,34-7,42 (м, 2H), 7,15-7,19 (м, 2H), 7,06 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,93 (д, 1H, J=8,2 Гц), 1,43 (с, 9H), 1,40 (с, 9H); ЖХ/МС: чистота: 93,2%; МС (масса/заряд): 511,06 (M^+ , 100).
40	7.3.157	N2,N4-бис[4-(трет-бутоксикарбониламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950120)
45		2,4-дихлор-5-фторпиримидин (75 мг, 0,45 ммоль) растворялся в смеси MeOH (2 мл) и H_2O (0,2 мл). 4-трет-бутоксикарбониламиноанилин (374 мг, 1,8 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 24 часов (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C , концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -ацетон, 9:1) для получения N2,N4-бис[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,96 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,63 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,49 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,37 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,24 (д, 2H, J=8,8 Гц), 1,45 (с, 9H), 1,43 (с, 9H); ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (масса/заряд): 511,04 (M^+ , 100).
	7.3.158	N2,N4-бис[2-[2-(метиламино)этиленамино-карбонил]-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950170)
		N2,N4-бис[2-(этоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (10 мг, 0,02 ммоль) растворялся в EtOH. К нему добавлялся N-метил-1,2-аминоэтан (0,1 мл: 0,1 мл), и смесь дефлегмировалась в течение 3 дней (температура масляной ванны - 70°C). Затем она охлаждалась до 22°C , разбавлялась водой и фильтровалась. Остаток подвер-

5		гался колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ -ацетон, 2:1) для получения N2,N4-бис[2-[2-(метиламино)этиленаминокарбонил]-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ + CD ₃ OD): δ 8,14 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,35-7,68 (м, 5H), 7,17 (с, 1H), 3,41 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,35 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 84,2%; МС (масса/заряд): 561,08 (M ⁺ , 100).
	7.3.159	N2,N4-бис[2-(2-гидроксиэтиленамино-карбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950167)
10	7.3.160	N2,N4-бис[2-(2-аминоэтиленамино-карбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950168)
	7.3.161	N2,N4-бис[2-(2-(N-бензиламино)этиленамино-карбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950169)
15	7.3.162	N2,N4-бис[2-(N-морфолинокарбонил)бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950172)
	7.3.163	N2,N4-бис[2-(2-N-морфолинэтиленамино-карбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950173)
20	7.3.164	N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950135)
	7.3.165	N2,N4-бис(3-амино-2,4-дифторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950138)
25	7.3.166	N2,N4-бис(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950139)
	7.3.167	N2,N4-бис(3-амино-5-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950134)
30	7.3.168	N2,N4-бис(3-амино-5-трифтометилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950140)
	7.3.169	N2,N4-бис(3-амино-5-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950141)
35	7.3.164	N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950135)
	7.3.165	N2,N4-бис(3-амино-2,4-дифторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950138)
40	7.3.166	N2,N4-бис(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950139)
	7.3.167	N2,N4-бис(3-амино-5-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950134)
45	7.3.168	N2,N4-бис(3-амино-5-трифтометилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950140)
	7.3.169	N2,N4-бис(3-амино-5-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950141)

		диамин (R950141)	тате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-амино-5-хлоранилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,25 мин.; чистота: 99,3%; МС (масса/заряд): 378,91 (МН ⁺).
5	7.3.170	N2,N4-бис(4-гидрокси-3-трифтометилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950093)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-гидрокси-3-трифтометилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-гидрокси-3-трифтометиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,06 мин.; чистота: 99,1%; МС (масса/заряд): 448,88 (МН ⁺).
	7.3.171	N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин-хлористоводородная соль (R950107)	N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин обрабатывался 2-мя эквивалентами HCl в диоксане. Летучие удалялись при пониженном давлении с образованием N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин-хлористоводородной соли. ЖХ/МС: время удерживания: 9,74 мин.; чистота: 91,3%; МС (масса/заряд): 311,06 (МН ⁺).
10	7.3.172	N2,N4-бис(4-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин-хлористоводородная соль (R950121)	N2,N4-бис(4-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин обрабатывалась 2 эквивалентами HCl в диоксане. Летучие удалялись при пониженном давлении с образованием N2,N4-бис(4-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин-хлористоводородной соли. ЖХ/МС: время удерживания: 11,15 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 311,09 (МН ⁺).
	7.3.173	N2,N4-бис(3-аминофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950109)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-аминофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-аминоанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 8,90 мин.; чистота: 91%; МС (масса/заряд): 293,06 (МН ⁺).
15	7.3.174	N2,N4-бис(3-амино-2,4-дифторфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950131)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-амино-2,4-дифторфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-амино-2,4-дифторанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,62 мин.; чистота: 96,7%; МС (масса/заряд): 364,99 (МН ⁺).
	7.3.175	N2,N4-бис(3-амино-4-этоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950142)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-амино-4-этоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-амино-4-этоксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 14,38 мин.; чистота: 99,7%; МС (масса/заряд): 381,07 (МН ⁺).
20	7.3.176	N2,N4-бис(3-амино-5-метоксикарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950132)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-амино-5-метоксикарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-амино-5-метоксикарбониланилина ЖХ/МС: время удерживания: 15,25 мин.; чистота: 93,6%; МС (масса/заряд): 409,02 (МН ⁺).
	7.3.177	N2,N4-бис(3-амино-5-трифтометилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950143)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-амино-5-трифтометилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-амино-5-трифтометиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,23 мин.; чистота: 99,1%; МС (масса/заряд): 428,95 (МН ⁺).
25	7.3.178	N2,N4-бис(3-амино-5-хлорфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950133)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-амино-5-хлорфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-амино-5-хлоранилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,45 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 360,93 (МН ⁺).
30	7.3.179	N2,N4-бис[3-амино-4-(N-фениламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950125)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[3-амино-4-(N-фениламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-амино-4-(N-фениламино)-анилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,67 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 476,36 (МН ⁺).
	7.3.180	N2,N4-бис[3-амино-4-(N-фениламино)-фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950123)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[3-амино-4-(N-фениламино)-фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 3-амино-4-(N-фениламино)-анилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,77 мин.; чистота: 77,8%; МС (масса/заряд): 475,04 (МН ⁺).
35	7.3.181	N2,N4-бис(5-амино-2-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950157)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(5-амино-2-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-амино-2-метиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 10,61 мин.; чистота: 83,4%; МС (масса/заряд): 339,13 (МН ⁺).
	7.3.182	N2,N4-бис(5-амино-2-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950158)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(5-амино-2-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 5-амино-2-фторанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 11,48 мин.; чистота: 95,6%; МС (масса/заряд): 347,04 (МН ⁺).
40	7.3.183	N2,N4-бис(3-амино-4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950159)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-амино-4-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-амино-4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-амино-4-фторанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,74 мин.; чистота: 95,6%; МС (масса/заряд): 347,29 (МН ⁺).
45	7.3.184	N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950146)	2,4-дихлор-5-фторпиримидин (33 мг, 0,2 ммоль) растворялся в смеси MeOH (1 мл) и H ₂ O (0,1 мл). 2-метил-5-нитроанилин (122 мг, 0,8 ммоль) добавлялся в смесь, и она дефлегмировалась в течение 2 дней (температура масляной ванны - 70°C). Затем смесь охлаждалась до 22°C, концентрировалась до сухого состояния при пониженном давлении и подвергалась колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ -ацетон, 9:1) для получения N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ + CD ₃ OD):

			δ 8,31 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,20 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,06 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,91 (дд, 1H, J=2,3; 8,2 Гц), 7,65 (дд, 1H, J=2,9; 8,8 Гц), 7,41 (м, 1H), 7,28 (д, 1H, J=8,2 Гц), 2,28 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); ЖХ/МС чистота: 87,4%; МС (масса/заряд): 399,20 (M ⁺ , 100).
5	7.3.185	N2,N4-бис(2-фтор-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950147)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-фтор-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-фтор-5-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 31,07 мин.; чистота: 93,6%; МС (масса/заряд): 407,14 (MH ⁺).
	7.3.186	N2,N4-бис(4-фтор-3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950148)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-фтор-3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-фтор-3-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 27,17 мин.; чистота: 94,3%; МС (масса/заряд): 406,96 (MH ⁺).
10	7.3.187	N2,N4-бис(4-метил-3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950144)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метил-3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-метил-3-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 27,40 мин.; чистота: 96,6%; МС (масса/заряд): 399,00 (MH ⁺).
	7.3.188	N2,N4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950149)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 4-хлор-3-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 35,63 мин.; чистота: 98,9%; МС (масса/заряд): 439,09 (MH ⁺).
15	7.3.189	N2,N4-бис(2-гидроксиэтиленамино-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950150)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-гидроксиэтиленамино-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-гидроксиэтиленамино-5-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,90 мин.; чистота: 97,8%; МС (масса/заряд): 489,19 (MH ⁺).
20	7.3.190	N2,N4-бис(2-метокси-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950151)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-метокси-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 2-метокси-5-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 31,46 мин.; чистота: 95,9%; МС (масса/заряд): 431,22 (MH ⁺).
	7.3.191	N2,N4-бис(4-фтор-3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950152)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-фтор-3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 4-фтор-3-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 30,92 мин.; чистота: 94,4%; МС (масса/заряд): 389,31 (MH ⁺).
25	7.3.192	N2,N4-бис(4-метил-3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950153)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метил-3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 4-метил-3-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 31,22 мин.; чистота: 99,6%; МС (масса/заряд): 381,35 (MH ⁺).
	7.3.193	N2,N4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950154)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-хлор-3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 4-хлор-3-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 37,24 мин.; чистота: 99,1%; МС (масса/заряд): 421,30 (MH ⁺).
30	7.3.194	N2,N4-бис(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950155)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-гидрокси-5-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 2-гидрокси-5-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,26 мин.; чистота: 100%; МС (масса/заряд): 385,33 (MH ⁺).
	7.3.195	N2,N4-бис(2-гидроксиэтиленамино-5-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950156)	Аналогично получению N2,N4-бис(2-метил-5-нитрофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(2-гидроксиэтиленамино-5-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлорпиримидина и 2-гидроксиэтиленамино-5-нитроанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,87 мин.; чистота: 97,2%; МС (масса/заряд): 470,99 (MH ⁺).
35	7.3.196	N2,N4-бис[3-(N-изопропил)аминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950166)	N2,N4-бис[3-(N-изопропил)аминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, ацетона и цианоборогидрида натрия. ЖХ/МС: время удерживания: 14,07 мин.; чистота: 90,3%; МС (масса/заряд): 395,14 (MH ⁺).
	7.3.197	N2,N4-бис[3-N-(2-гидрокси-1-метилэтил)аминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950171)	N2,N4-бис[3-N-(2-гидрокси-1-метилэтил)аминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 1-гидроксиацетона и цианоборогидрида натрия. ЖХ/МС: время удерживания: 11,97 мин.; чистота: 79,01%; МС (масса/заряд): 427,12 (MH ⁺).
40	7.3.198	N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950177)	N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и трет-бутилбромацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 29,34 мин.; чистота: 97,2%; МС (масса/заряд): 427,07 (MH ⁺).
	7.3.199	N4-(3-аминофенил)-N2-(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950178)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и трет-бутилбромацетат вступали в совместную реакцию с образованием N4-(3-аминофенил)-N2-(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,33 мин.; чистота: 94,5%; МС (масса/заряд): 369,09 (MH ⁺).
45	7.3.200	N2-(3-аминофенил)-N4-(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-аминофенил)-N4-(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-аминофенил)-N4-(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и трет-бутилбромацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 29,34 мин.; чистота: 97,2%; МС (масса/заряд): 427,07 (MH ⁺).

		лен-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950179)	фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и трет-бутилбромацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 18,82 мин.; чистота: 85,8%; МС (масса/заряд): 369,11 (МН ⁺).
5	7.3.201	N2,N4-бис(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950184)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, N2,N4-бис(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и этилбромацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 23,41 мин.; чистота: 96,3%; МС (м/з): 483,08 (МН ⁺).
	7.3.202	N2,N4-бис(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-N2-(этоксикарбонилметил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950183)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, N2,N4-бис(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-N2-(этоксикарбонилметил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и этил бромацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 25,65 мин.; чистота: 92,5%; МС (м/з): 569,08 (МН ⁺).
10	7.3.203	N2-(3-аминофенил)-N4-(3-гидроксиэтиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и N4-(3-аминофенил)-N2-(3-гидроксиэтиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950180)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, неразделимую смесь N2-(3-аминофенил)-N4-(3-гидроксиэтиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и N4-(3-аминофенил)-N2-(3-гидроксиэтиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и 1-бром-2-гидроксиэтана. ЖХ/МС: время удерживания: 9,84 мин.; чистота: 89,5%; МС (м/з): 355,10 (МН ⁺).
15	7.3.204	N2,N4-бис(3-гидроксиэтиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950181)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, N2,N4-бис(3-гидроксиэтиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и 1-бром-2-гидроксиэтана. ЖХ/МС: время удерживания: 11,46 мин.; чистота: 83,3%; МС (м/з): 399,12 (МН ⁺).
20	7.3.205	N2,N4-бис[3-(N-бензилоксиэтиленамино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950174)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, N2,N4-бис[3-(N-бензилоксиэтиленамино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и 1-бензилокси-2-бромэтана. ЖХ/МС: время удерживания: 32,92 мин.; МС (м/з): 579,17 (МН ⁺).
	7.3.206	N2-(3-аминофенил)-N4-[3-(N-бензилоксиэтиленамино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950175)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, N2-(3-аминофенил)-N4-[3-(N-бензилоксиэтиленамино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и 1-бензилокси-2-бромэтана. ЖХ/МС: время удерживания: 23,79 мин.; МС (м/з): 445,11 (МН ⁺).
25	7.3.207	N4-(3-аминофенил)-N2-[3-(N-бензилоксиэтиленамино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950176)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-трет-бутоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3-аминофенил)-N2-[3-(N-бензилоксиэтиленамино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и 1-бензилокси-2-бромэтана. ЖХ/МС: время удерживания: 23,64 мин.; МС (м/з): 445,13 (МН ⁺).
30	7.3.208	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926210)	К раствору 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (0,028 г, 0,1 ммоль) в MeOH: H ₂ O (1,8: 0,2 мл) добавлялся 3-гидроксианилин (0,033 г, 0,3 ммоль), и смесь подогревалась в запаянной трубке при температуре 100°C в течение 24 час. Реакционная смесь разбавли водой (10 мл), подкисляли с помощью 2N HCl (pH >2), насыщали, и образовавшаяся твердая фракция фильтровалась для получения нужного продукта - N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926210). Очистка может быть выполнена с помощью фильтрации через силикагелиевую прокладку с использованием 1-5%-ного раствора MeOH в CH ₂ Cl ₂ или путем кристаллизации, используя соответствующую сольвентную систему. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,76 (ушир.с, 1H), 7,30 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,10 (м, 1H), 7,03 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,89 (дд, 2H, J=2,4 и 9 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,42 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 4,22 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): - 47196; ЖХ/МС: время удерживания: 19,55 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 355 (МН ⁺). Примечание: если субстрат имеет свойства этилового, бутилового, бензилового и им подобного эфира, и реакция проходит в метаноле, играющем роль растворителя, то наблюдается перекрестная эстерификация, ведущая к образованию метилового эфира.
35			
40	7.3.209	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(гидроксиметил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R925758)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(гидроксиметил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(гидроксиметил)фенил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,78 (ушир.с, 1H), 7,41-7,31 (м, 3H), 7,12 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,94 (ушир.с, 1H), 6,81-6,75 (м, 3H), 4,68 (с, 2H), 4,25 (с, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47438; ЖХ/МС: время удерживания: 17,73 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
45	7.3.210	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(гидроксиметил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R925760)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(гидроксиметил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (ушир.с, 1H), 7,62 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,36 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,19 (д, 1H, J=2,1), 6,87 (дд,

		1H, J=2,7 и 8,7 Гц); 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,68 (с, 2H), 4,28-4,23 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 4,7466; ЖХ/МС: время удерживания: 17,86 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
5	7.3.211	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-2,4-пиримидиндиамин (R925765) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,79 (с, 1H), 7,48 (м, 5H), 6,89-6,71 (м, 3H), 5,41-5,38, 4,97 (дд, 1H, J=3,6 и 7,5 Гц), 4,28-4,22 (м, 4H), 3,88 (дд, 1H, J=4,2; 7,2, и 14,1), 3,64-3,55 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47910; ЖХ/МС: время удерживания: 20,47 мин.; чистота: 88%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
10	7.3.212	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[(2R)-гидрокси-(1S)-метил-2-фенилэтил]-2,4-пиримидиндиамин (R925766) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[(2R)-гидрокси-(1S)-метил-2-фенилэтил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,80 (ушир.с, 1H), 7,71 (ушир.с, 1H), 7,36-7,23 (м, 6H), 6,91 (дд, 1H, J=3,0 и 9,0 Гц), 6,80 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,17 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,01 (д, 1H, J=3,0 Гц), 4,56-4,50 (м, 1H), 4,24 (с, 4H), 1,10 (д, 3H, J=6,3 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47840; ЖХ/МС: время удерживания: 21,43 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 397 (МН ⁺).
15	7.3.213	N4-циклогексил-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925794) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-циклогексил-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-циклогексил-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,62 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,31 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,23-4,16 (м, 4H), 3,99-3,89 (м, 1H), 2,03 (дд, 2H, J=2,1 и 12,3 Гц), 1,80 (дт, 2H, J=3,0 и 13,5 Гц), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,49-1,20 (м, 5H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 48332; ЖХ/МС: время удерживания: 24,54 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 345 (МН ⁺).
20	7.3.214	N4-(4-карбоксициклогексил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925795) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-карбоксициклогексил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-карбоксициклогексил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,62 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,31 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,84 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,70 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,23-4,18 (м, 4H), 3,99-4,08 (м, 1H), 2,59 (т, 1H, J=3,9 Гц), 2,16-2,09 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,78-1,57 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 48152; ЖХ/МС: время удерживания: 19,31 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 389 (МН ⁺).
25	7.3.215	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925796) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,30 (с, 1H), 9,12 (ушир.с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,12 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,09-7,04 (м, 2H), 6,67 (д, 1H, J=9,0), 6,46 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 4,18-4,12 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (DMCO-d6): - 46594; ЖХ/МС: время удерживания: 18,43 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 355 (МН ⁺).
30	7.3.216	N2-аллил-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925823) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-аллил-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и аллиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,71 (ушир.с, 1H), 7,37 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,07 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,98-5,85 (м, 1H), 5,19 (дкв., 1H, J=1,8 и 16,8 Гц), 5,06 (дкв., 1H, J=1,8 и 10,5 Гц), 4,24-4,18 (м, 4H), 3,92-3,68 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 48552; ЖХ/МС: время удерживания: 19,36 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 303 (МН ⁺).
35	7.3.217	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(4-этилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926237) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(4-этилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-этиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (ушир.с, 1H), 7,42 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,26 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,13-7,08 (м, 3H), 6,95 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,82 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,60 (ушир.с, 1H), 4,23 (с, 4H), 2,59 (кв., 2H, J=7,5 Гц), 1,20 (т, 3H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47549; ЖХ/МС: время удерживания: 25,31 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 367 (МН ⁺).
40	7.3.218	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926690) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,68 (ушир.с, 1H), 8,13-8,10 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,10 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,21 (с, 4H), 3,88 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,22 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
45		

5	7.3.219	5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926704)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(изопропокси)фенил]-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,04 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,49-7,41 (м, 4H), 7,35 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,14 (ушир.с, 1H), 6,90 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,70 (ушир.с, 1H), 4,56 (2кв., 1H, J=5,7 Гц), 3,98 (с, 3H), 1,37 (д, 6H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 25,52 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
	7.3.220	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-гидроксиэтил)оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926376)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-гидроксиэтил)оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(2-гидроксиэтил)оксифенила. ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 8,40 (д, 1H J=4 Гц), 7,57 (м, 6H), 7,12 (м, 2H), 6,90 (м, 2H), 4,40 (м, 4H) 2,2 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 13,61 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
	7.3.221	N2-[4-(2-N,N-диметиламино)этоксифенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R909236)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(2-N,N-диметиламино)этоксифенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(2-N,N-диметиламино)этоксифенила. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,80 (д, 1H, J=4 Гц), 7,47 (дд, 1H, J=6,8 Гц, 2,7 Гц), 7,44 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,16 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,55 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 12,74 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 384 (МН ⁺).
10	7.3.222	N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R909238)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 6-амино-1,4-бензоксазин-3-она. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,18 (д, 1H J=4 Гц), 7,17 (м, 3H), 7,09 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,58 (м, 1H) 4,52 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,18 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 368 (МН ⁺).
	7.3.223	N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R909241)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 6-амино-1,4-бензоксазина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,82 (д, 1H, J=4 Гц), 7,15 (м, 3H), 6,68 (м, 2H), 6,52 (м, 2H), 6,52 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,37 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,42 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 354 (МН ⁺).
	7.3.224	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметил-оксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909242)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-этоксикарбонилметил-оксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-этоксикарбонилметил-оксифенила. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,2 (д, 1H, J=4 Гц), 7,15 (м, 4H), 6,84 (м, 2H), 6,62 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,15 (м, 4H), 3,28 (м, 2H), 1,19 (т, 3H, J=7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,6 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
15	7.3.225	N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R909243)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 7,83 (д, 1H, J=4 Гц), 7,18 (м, 3H), 6,68 (м, 2H), 6,45 (м, 2H), 6,52 (м, 1H), 4,22 (м, 2H), 3,31 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,24; чистота: 96%; МС (м/з): 354 (МН ⁺).
	7.3.226	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909245)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,5-диметоксифенила. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,12 (д, 1H, J=4 Гц), 6,80 (м, 4H), 6,60 (м, 1H), 6,05 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,65 (с, 6H), 3,31 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,38 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 398 (МН ⁺).
	7.3.227	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909246)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-трет-бутиланилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,03 (д, 1H, J=4 Гц), 7,5 (м, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 1,2 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,64 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 508 (МН ⁺).
40	7.3.228	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтил)оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R909248)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтил)оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-(2-гидроксиэтил)оксифенила. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 7,98 (д, 1H, J=4 Гц), 7,52 (м, 1H), 7,4 (м, 3H), 6,90 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,31 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,67 мин.; чистота: 93%; MS(m/e): 399 (МН ⁺).

5	7.3.229	N2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R909250)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-4-пиримидинамина и 5-амино-2,3-дигидробензофурана. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,09 (д, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 4,49 (м, 2H), 3,15 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,39 мин.; МС (м/з): 338 (МН ⁺).
	7.3.230	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909255)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,89 (д, 1H, J=4 Гц), 7,25 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,20 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,05 мин.; чистота: 99%; MS(m/e): 402 (МН ⁺).
	7.3.231	5-фтор-N2-(2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензо-фуран-5-ил)-N4-(4-изопропокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926706)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил)-N4-(4-изопропокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропокси-фенил)-4-пиримидинамина и 5-амино-2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,47-7,42 (м, 3H), 7,12 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,87 (д, 2H, J=9,6 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,63 (д, 1H, J=2,4 Гц), 5,21 (дд, 1H, J=6,3 и 10,5 Гц), 4,53 (2кв., 1H, J=5,7 Гц), 3,80 (с, 3H), 3,52 (дд, 1H, J=10,5 и 15,9 Гц), 3,35 (дд, 1H, J=6,3 и 15,9 Гц), 1,34 (д, 6H, J=5,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47664; ЖХ/МС: время удерживания: 23,78 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
20	7.3.232	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-[2-(N-морфолин)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926699)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-[2-(N-морфолин)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-гидрокси-фенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-[2-(N-морфолино)этиленокси]анилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,34 (с, 1H), 9,17 (ушир.с, 1H), 8,95 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,53 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H, 6,79 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,47 (дд, 1H, J=1,2 и 5,7 Гц), 4,00 (т, 2H, J=6,0 Гц), 3,56 (т, 4H, J=4,5 Гц), 2,64 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,44 (т, 4H, J=4,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (DMCO-d6): -46715; ЖХ/МС: время удерживания: 12,66 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
	7.3.233	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-[2-(N-морфолин)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926709)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-[2-(N-морфолино)этиленокси]анилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,80 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,72 (ушир.с, 1H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,41 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,24 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,75 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,24 (ушир.с, 4H), 4,11 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,74-3,69 (м, 4H), 2,80 (т, 2H, J=5,4 Гц), 2,62-2,58 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): -47912; ЖХ/МС: время удерживания: 15,16 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 468 (МН ⁺).
	7.3.234	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926710)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,84 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,60 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,09 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,93 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,40 (дт, 1H, J=1,8 и 7,5 Гц), 4,15 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,75-3,70 (м, 4H), 2,81 (т, 2H, J=5,1 Гц), 2,63-2,59 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 14,16 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
40	7.3.235	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926711)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,80 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,56 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,13 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,91 (д, 2H, J=9,6 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 6,67 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,23-4,18 (м, 4H), 4,14 (т, 3H, J=5,4 Гц), 3,74-3,70 (м, 4H), 2,82 (т, 3H, J=5,4 Гц), 2,64-2,59 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47914; ЖХ/МС: время удерживания: 15,97 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 468 (МН ⁺).
	7.3.236	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(тетрагидро-(1H)-пиррол-1-илсульфонил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926716)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(тетрагидро-(1H)-пиррол-1-илсульфонил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-(тетрагидро-(1H)-пиррол-1-илсульфонил)анилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,11 (ушир.с, 1H), 9,76 (ушир.с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,82 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,62 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,27 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,08 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,23 (с, 4H), 3,10-3,06 (м, 4H), 1,64-1,58 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,68 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 472 (МН ⁺).
	7.3.237	N2-[3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)пиперазино]-пропил]-N4-	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)пиперазино]-пропил]-N4-(3,4-этилен-

5		(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926717)	диоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-[4-(2-хлор-6-фторбензил)пиперазино]пропиламиоа. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,79 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,37 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,19-7,15 (м, 2H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,56 (д, 1H, J=2,7 Гц), 5,48 (ушир.с, 1H), 4,27-4,21 (м, 4H), 3,70 (д, 2H, J=1,8 Гц), 3,36 (кв., 2H, J=6,3 Гц), 2,68-2,35 (м, 10H), 1,75 (кв., 2H, J=6,3 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 31693, - 48483; ЖХ/МС: время удерживания: 18,20 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 532 (МН ⁺).
10	7.3.238	N2-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926719)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-трет-бутилфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 5-амино-2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофурана. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,16 (ушир.с, 1H), 9,84 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,56 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,49 (с, 1H), 7,35 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,13 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,35 (дд, 1H, J=6,6 и 10,5 Гц), 3,52 (дд, 1H, J=10,5 и 16,5 Гц), 3,20 (дд, 1H, J=6,6 и 16,5 Гц), 1,27 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,52 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
15	7.3.239	N4-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926721)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,08 (д, 1H, J=1,8 Гц), 8,02 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,97 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,63 (с, 1H), 7,42 (дд, 1H, J=1,8 и 9,3 Гц), 7,07 (ушир.с, 1H), 6,85 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,56 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,77 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,14 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,89 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 444 (МН ⁺).
20	7.3.240	N4-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926722)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,47 (ушир.с, 1H), 9,33 (ушир.с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1), 8,11 (д, 1H, J=2,1 Гц), 8,02 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,98 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, J=1,8; 8,1 Гц), 7,07 (ушир.с, 1H), 6,92 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,82 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,34 (д, 1H, J=6,9 Гц), 4,80 (с, 1H), 4,78 (с, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,32 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 402 (МН ⁺).
25	7.3.241	N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тио]этил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926723)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тио]этил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тио]этил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 1,4-бензодиоксан-6-амина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,09 (ушир.с, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,87 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,01 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,11 (с, 4H), 3,83 (д, 2H, J=1,2 Гц), 3,63-3,56 (м, 2H), 2,74 (т, 2H, J=7,5 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 25,17 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 466 (МН ⁺).
30	7.3.242	N2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945168)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, N2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 4,24 (с, 4H), 4,45 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,55 (ддд, J=0,9; 2,4 и 8,4 Гц, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,84 (м, 4H), 6,90 (м, 1H), 7,14 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,86 (д, J=3,3 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃) δ -170,44; ЖХ/МС: время удерживания: 18,33 мин.; чистота: 96,75%; МС (м/з): 369,03 (МН ⁺).
35	7.3.243	N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тио]этил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926724)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тио]этил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[2-[(2-хлор-6-фторбензил)тио]этил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (сульфоксид метила -d ₆): δ 9,76 (ушир.с, 1H), 9,42 (ушир.с, 1H), 8,70 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,33-7,30 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,08-6,96 (м, 2H), 6,42 (д, 1H, J=4,6 Гц), 3,82 (д, 2H, J=1,2 Гц), 3,68-3,61 (м, 2H), 2,77 (т, 2H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,00 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 424 (МН ⁺).
40	7.3.244	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-фенил-5-метилизоксазол-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R926743)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-фенил-5-метилизоксазол-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 5-метил-3-фенил-4-изоксазоламина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,90 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
45	7.3.245	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R926744)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,5-диметил-4-изоксазоламина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,89 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 358 (МН ⁺).
	7.3.246	N2-[2-(этоксикарбонил-метилентео)пиридин-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, N2-[2-(этоксикарбонилметилентео)пиридин-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 5-амино-2-(этоксикарбонилме-

	(R926727)	тилентиио)пиридина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,30 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,62 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,25 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,80 (д, 1H, J=6,0 Гц), 4,22 (ушир.с, 4H), 4,07 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,95 (с, 2H), 1,14 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 21,60 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 458(MH ⁺).
5	7.3.247	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[2-(этоксикарбонилметиленокси)пиридин-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 5-амино-2-(этоксикарбонилметиленокси)пиридина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,54 (ушир.с, 1H), 9,14 (ушир.с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,54 (дд, 1H, J=2,7 и 10,2 Гц), 7,22 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 6,75 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,40 (д, 1H, J=9,9 Гц), 4,55 (с, 2H), 4,20 (ушир.с, 4H), 4,10 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,18 (т, 2H, J=7,2 Гц).
10	7.3.248	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-бром-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-бром-2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,33 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,13-7,06-(м, 4H), 6,94 (ушир.с, 1H), 6,61 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,54-6,50 (м, 1H), 4,17-4,13 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,01 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 416 (MH ⁺).
15	7.3.249	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-аллил-5-бром-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-бром-2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и аллиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,08 (с, 1H), 7,21 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,02-6,97 (м, 2H), 6,71 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 5,91-5,77 (м, 1H), 5,19-5,09 (м, 2H), 3,94-3,89 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,33 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 322 (MH ⁺).
20	7.3.250	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-циан-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-(метоксикарбонилбензил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-циан-N4-(метоксикарбонилбензил)-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,23 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 5H), 7,01 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,86-6,71 (м, 3H), 6,54 (ушир.с, 1H), 5,48 (д, 1H, J=6,3 Гц), 4,31 (ушир.с, 4H), 3,68 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,53 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 418 (MH ⁺).
25	7.3.251	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-(этоксикарбонил(диметил)метил)фенил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[4-(этоксикарбонил(диметил)метил)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,70 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,23 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=2,1 и 8,8 Гц), 6,66 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,19-4,15 (м, 4H), 4,07 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 1,48 (с, 6H), 1,10 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 24,51 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 453 (MH ⁺).
30	7.3.252	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин получали путем восстановления N4-[4-(этоксикарбонил(диметил)метил)фенил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с помощью диизобутилалюминийгидрида DIBALH. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,23 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,63 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,31-7,27 (м, 3H), 6,98 (дд, 1H, J=2,9 и 8,8 Гц), 6,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,65 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,17-4,16 (м, 4H), 3,39 (д, 2H, J=5,2 Гц), 1,20 (с, 6H). 8,9 Гц, ЖХ/МС: время удерживания: 19,52 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 411 (MH ⁺).
35		
40	7.3.253	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(метоксикарбонилметиленокси)анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,16 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,51 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,37 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,32 (дд, 1H, J=2,9 и 8,8 Гц), 6,98 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,80 (д, 2H, J=8,3 Гц), 4,70 (с, 2H), 4,12-4,05 (кажущийся кв.т, 4H, J=5,3 Гц), 3,68 (с, 3H), 2,07 (кв., 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 20,51 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 441 (MH ⁺).
45	7.3.254	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 3-(метоксикарбонилметиленокси)анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,22 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,09 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,43 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 4,65 (с, 2H), 4,11-4,04 (кажущийся кв., 4H, J=5,3 Гц), 3,67 (с, 3H), 2,06 (кв., 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 20,57 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 441 (MH ⁺).
	7.3.255	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-[3-(1-бис(этоксикарбонил)этилокси)фенил]-5-фтор-N2-[4-изопропоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-

	нил)-2,4-пиримидиндиамин	N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и 3-[1-бис(этоксикарбонил)этокси]анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,08 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,55 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,25 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,15 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,13 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,91 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,51 (дд, 1H, J=1,7 и 8,3 Гц), 4,56 (кв., 1H, J=5,8 Гц), 4,19 (кв.т, 4H, J=7,0 Гц), 1,61 (с, 3H), 1,23 (д, 6H, J=5,8 Гц), 1,14 (т, 6H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,23 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 527 (МН ⁺).
5	7.3.256	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 6-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,69 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,24 (дд, 2H, J=1,7 и 8,8 Гц), 6,79 (д, J=8,8 Гц), 4,20 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,66 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 379 (МН ⁺)
10	7.3.257	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,74 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,52 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,27 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 337 (МН ⁺)
15	7.3.258	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 1-метил-5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,42 (с, 2H), 8,25 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,92 (с, 1H), 7,86 (кажущийся с, 1H), 7,61 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=2,3 и 9,3 Гц), 7,21 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,09 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,20 (с, 4H), 4,02 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,09 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 393 (МН ⁺).
20	7.3.259	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 1-метил-5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,56 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,98 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,10 (ушир.м, 3H), 6,66 (тд, 1H, J=1,7 и 7,0 Гц), 4,01 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 16,62 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 351 (МН ⁺).
25	7.3.260	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и 5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,96 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=4,6 Гц), 7,94 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,53 (д, 2H, J=9,8 Гц), 7,46 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,34 (дд, 1H, J=1,7 и 9,8 Гц), 6,83 (д, 2H, J=9,8 Гц), 4,55 (кв., 1H, J=5,8 Гц), 1,24 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,96 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 379 (МН ⁺).
30	7.3.261	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,91 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,6 Гц), 7,94 (кажущийся с, 2H), 7,47 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,23 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,13 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,20 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,17 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 379 (МН ⁺).
35	7.3.262	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 5-аминоиндазола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,78 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 9,49 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,6 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,57 (дд, 1H, J=1,1 и 8,2 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,79 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 337 (МН ⁺).
40	7.3.263	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-индазолин-5-ил)-4-пиримидинамина и 4-изопропоксифенила. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,57 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,55 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,30 (д, 2H, J=9,4 Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,53 (кв., 1H, J=6,4 Гц), 4,02 (с, 3H), 1,22 (д, 6H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 20,56 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 393 (МН ⁺).
45	7.3.264	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-индазолин-5-ил)-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ЖХ/МС: время удерживания: 15,55 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 351 (МН ⁺).

5

7.3.265	R935207: N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксикарбонил-фур-4-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксикарбонил-фур-4-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-(4-аминофеноксиметил)-2-метоксикарбонил-фурана. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,48 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=3,4 Гц), 7,37-7,10 (м, 6H), 6,74 (д, 2H, J=8,2 Гц), 6,61 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,00 (с, 2H), 4,19 (ушир.с, 4H), 3,79 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 22,85 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 493 (МН ⁺).

10

7.3.266	R935208: N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 6-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,39 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,56 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,32 (д, 2H, J=8,9 Гц), 7,22 (дд, 1H, J=2,9 и 8,2 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,06 (с, 2H), 4,21 (с, 4H), 3,61 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 19,39 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).

15

7.3.267	R935209: 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонилметил-окси)фенил]-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонилметил-окси)фенил]-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-индазолин-5-ил)-4-пиримидинамина и 4-(метоксикарбонилметил-окси)анилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,31 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,92 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,50 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,73 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,69 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,68 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 17,60 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).

20

7.3.268	R935214: 5-фтор-N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(1-метил-индазолин-5-ил)-4-пиримидинамина и 3,5-диметоксанилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,34 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,90 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 6,89 (д, 2H, J=1,7 Гц), 6,02 (т, 1H, J=2,3 Гц), 4,02 (с, 3H), 3,54 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 18,81 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).

25

7.3.269	R935215: 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 6-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,08 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 408 (МН ⁺).

30

7.3.270	R935218: 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-4-пиримидинамина и 4-изопропоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,47 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,68 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,50-7,46 (м, 3H), 6,74 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,26 (с, 2H), 4,47 (кв., 1H, J=5,8 Гц), 3,62 (с, 3H), 1,21 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 21,76 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).

35

7.3.271	R935219: N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,48 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,68 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,29 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 6,67 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 5,27 (с, 2H), 4,15 (с, 4H), 3,62 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 18,99 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).

40

7.3.272	R935220: 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,51 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,68 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,95 (кажущийся т, 1H, J=7,6 и 8,2 Гц), 6,31 (дд, 1H, J=1,7 и 7,6 Гц), 5,29 (с, 2H), 3,62 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 16,16 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 409 (МН ⁺).

45

7.3.273	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-фуранилметил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950203))	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-фуранилметил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминометил-бензофурана. ЖХ/МС: время удерживания: 19,99 мин.; чистота: 88,4%; МС (м/з): 343,07 (МН ⁺).

7.3.274	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(метоксифенилокси)этил]-2,4-пиримидиндиамин (R950204)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(метоксифенилокси)этил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-(4-метоксифенилокси)этиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,74 мин.; чистота: 91,9%; МС (м/з): 413,05 (МН ⁺).

5	7.3.275	N2-[2,3-дигидробензо [b]фуран-5-илметил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950205)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-[2,3-дигидробензо[b]фуран-5-илметил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2,3-дигидробензо[b]фуран-5-илметиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,43 мин.; чистота: 97,5%; МС (м/з): 395,05 (МН ⁺).
	7.3.276	N2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950206)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,49 мин.; чистота: 87,6%; МС (м/з): 411,01 (МН ⁺).
	7.3.277	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(метилтио)-1,3-бензотиаз-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950201)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(метилтио)-1,3-бензотиаз-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-(метилтио)-1,3-бензотиазол-6-амина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,67 мин.; чистота: 76,9%; МС (м/з): 441,91 (МН ⁺).
	7.3.278	N2-[2,3-дигидробензо[b]фуран-5-илметил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950213)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-[2,3-дигидробензо[b]фуран-5-илметил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2,3-дигидробензо[b]фуран-5-илметиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,80 мин.; чистота: 99,2%; МС (м/з): 353,08 (МН ⁺).
15	7.3.279	N2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950214)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,26 мин.; чистота: 96,2%; МС (м/з): 369,08 (МН ⁺).
	7.3.280	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(метилтио)-1,3-бензотиаз-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950212)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(метилтио)-1,3-бензотиаз-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2-(метилтио)-1,3-бензотиазол-6-амина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,83 мин.; чистота: 98,9%; МС (м/з): 399,98 (МН ⁺).
25	7.3.281	N2-(3-аминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950227)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-аминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 1,3-диаминобензола. ЖХ/МС: время удерживания: 11,89 мин.; чистота: 97,6%; МС (м/з): 312,05 (МН ⁺).
	7.3.282	N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950253)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-нитрофенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 6-амино-1,4-бензоксазина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,52 мин.; чистота: 99,5%; МС (м/з): 382,93 (МН ⁺).
	7.3.283	N2-(этоксикарбонил-метиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950215)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3-этоксикарбонилметиленаминофениланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,90 мин.; чистота: 83,4%; МС (м/з): 398,06 (МН ⁺).
35	7.3.284	N2-(этоксикарбонил-метиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950229)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3-этоксикарбонилметиленаминофениланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,37 мин.; чистота: 78,3%; МС (м/з): 441,03 (МН ⁺).
	7.3.285	5-циан-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(метоксикарбонилбензил)-2,4-пиримидиндиамин (R925821)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-циан-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(метоксикарбонилбензил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-циан-N4-(метоксикарбонилбензил)-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,27 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 5H), 7,19-7,07 (м, 2H), 6,98-6,91 (м, 2H), 6,64 (д, 1H, J=6,6 Гц), 3,55 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 24,18 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 376 (МН ⁺).
45	7.3.286	5-фтор-N4-[2-фтор-4-(метоксиметиленокси)-фенил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926680)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(2-фтор-4-метоксиметиленоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-метоксиметиленоксифенил)-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина.
	7.3.287	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926748)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 5-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 20,37 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 378 (МН ⁺).

5	7.3.288	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926749)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 5-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 17,31 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 366 (МН ⁺).
	7.3.289	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926750)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 6-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 20,80 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 378 (МН ⁺).
	7.3.290	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926751)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 6-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 18,13 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 336 (МН ⁺).
15	7.3.291	N4-[4-(аминокарбонил-метиленоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945063)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-(аминокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (75 мг, 76%) синтезировали в результате реакции 3-гидроксианилина (110 мг, 1 ммоль) и N4-[4-(аминокарбонилметиленоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (80 мг, 0,27 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 4,51 (с, 2H), 6,64 (дм, J=8,4 Гц, 1H), 7,06-7,14 (м, 5H), 7,70 (дд, J=2,4 и 9,0 Гц, 2H), 8,27 (д, J=6,0 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 164,00; ЖХ/МС: время удерживания: 14,66 мин.; чистота: 88,63%; МС (м/з): 370,00 (МН ⁺).
	7.3.292	N4-[4-(цианометиленоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945071)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-(цианометиленоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (65 мг, 64%) в виде твердой фракции грязно-белого цвета синтезировали в результате реакции 3-гидроксианилина (94 мг, 0,86 ммоль) и 2-хлор-N4-[4-(цианометиленоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (80 мг, 0,29 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 5,16 (с, 2H), 6,64 (дд, J=1,8; 2,4 и 7,5 Гц, 1H), 7,03 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 7,19 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,77 (д, J=9,3 Гц, 2H), 8,30 (д, J=5,4 Гц, 1H), 10,04 (с, 1H, NH), 11,33 (с, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 163,52; ЖХ/МС: время удерживания: 17,08 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 352,13 (МН ⁺).
25	7.3.293	N4-(3-цианофенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945109)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-аминобензонитрил (142 мг, 1,2 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (100 мг, 0,6 ммоль) давали 2-хлор-N4-(3-цианофенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (128 мг, 86%) в виде твердой фракции белого цвета. N4-(3-цианофенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 62%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-цианофенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (50 мг, 0,2 ммоль) и 3-аминофенола (66 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 6,48 (дд, J=0,9; 2,4 и 7,8 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=1,2; 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 7,33 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=1,2 и 7,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J=8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=1,5; 2,7 и 8,4 Гц, 1H), 8,39 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H, NH), 8,84 (с, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 167,41; ЖХ/МС: время удерживания: 17,75 мин.; чистота: 92,39%; МС (м/з): 322,59 (МН ⁺).
	7.3.294	N4-(3-цианофенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945110)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-цианофенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (30 мг, 38%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-цианофенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (50 мг, 0,2 ммоль) и 4-(метоксикарбонилметиленоксифенил)анилина (109 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 3,74 (с, 3H), 4,72 (с, 2H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,46 (дт, J=1,5 и 7,5 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=1,8 и 9,0 Гц, 2H), 8,03-8,07 (м, 2H), 8,43 (м, 1H), 8,48 (ушир., 1H, NH), 8,80 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 168,2; ЖХ/МС: время удерживания: 20,24 мин.; чистота: 94,79%; МС (м/з): 393,98 (МН ⁺).
	7.3.295	5-Фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(индол-3-ил)этил]-2,4-пиримидиндиамин (R945117)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(индол-3-ил)этил]-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 53%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (50 мг, 0,21 ммоль) и триптамина (100 мг, 0,62 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): δ 3,01 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,51 (дд, J=0,9; 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 6,96 (тд, J=0,9 и 7,2 Гц, 1H), 7,03-7,09 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,28-7,32 (м, 2H), 7,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=4,5 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): δ - 171,72; ЖХ/МС: время удерживания: 20,17 мин.; 95,66%; МС (м/з): 364,05 (МН ⁺).
45	7.3.296	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945118)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (130 мг) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (80 мг, 0,33 ммоль) и 3-метоксикарбонилметиленоксифенила (180 мг, 0,99 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 3,74 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 6,71 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 6H), 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,37 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 384,70 (МН ⁺).
	7.3.297	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945124)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (90 мг, 74%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (80 мг, 0,28 ммоль) и 3-метоксикарбонилметиленоксифенила (154 мг, 0,85 ммоль). 1H ЯМР (CDCl3): δ 3,80 (с, 3H), 4,27 (кв., J=0,9 Гц, 4H), 4,58 (с, 2H), 6,54 (дд, J=0,9; 2,7 и 8,1 Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,7 Гц,

		1H), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,4 и 8,4 Гц, 1H), 6,98 (ушир., 1H), 7,09 (ддд, J=1,2; 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 7,18 (т, J=8, Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 167,52; ЖХ/МС: время удерживания: 21,64 мин.; чистота: 98,07%; МС (м/з): 426,99 (МН ⁺).
5	7.3.298	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945125) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (80 мг, 66%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина (80 мг, 0,28 ммоль) и метил 3-аминофеноксиацетата (154 мг, 0,85 ммоль). 1H ЯМР (CDC13) δ 1,33 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,52 (п, J=6,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 6,53 (ддд, J=0,9; 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,04-7,08 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,92 (д, J=3,0 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 167,64; ЖХ/МС: время удерживания: 24,70 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 427,00 (МН ⁺).
10	7.3.299	N2-[4-(аминокарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945064) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(аминокарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (60 мг, 41%) синтезировали в результате реакции 4-(аминокарбонилметилениоксифенил)анилина (198 мг, 1,2 ммоль) и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (95 мг, 0,4 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): δ 4,55 (с, 2H), 6,75 (дм, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,09 (д, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 14,38 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 370,00 (МН ⁺).
15	7.3.300	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945132) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (30 мг, 62%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-4-пиримидинамина (40 мг, 0,12 ммоль) и 3-аминофенола (40 мг, 0,36 ммоль). 1H ЯМР (CDC13): δ 2,61 (с, 3H), 5,21 (с, 2H), 6,50 (ддд, J=0,9; 2,4 и 7,8 Гц, 1H), 6,76 (ддд, J=0,6; 2,4 и 9,0 Гц, 1H), 6,80-6,85 (м, 3H), 7,12 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50-7,52 (м, 2H), 7,94 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,98 (т, J=2,4 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 167,19; ЖХ/МС: время удерживания: 18,88 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 408,97 (МН ⁺).
20	7.3.301	N2-[4-(аминокарбонилметокси)-фенил]-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945133) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(аминокарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (10 мг, 24%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-4-пиримидинамина (30 мг, 0,09 ммоль) и 4-(аминокарбонилметилениоксифенил)анилина (45 мг, 0,27 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 2,62 (с, 3H), 4,43 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 6,77 (ддд, J=1,2; 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,25 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=0,9; 1,8; 9,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,81 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,45 (ушир., 1H, NH), 8,57 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 168,20; ЖХ/МС: время удерживания: 16,80 мин.; чистота: 84,91%; МС (м/з): 466,05 (МН ⁺).
30	7.3.302	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945128) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (30 мг, 47%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (40 мг, 0,14 ммоль) и 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил)анилина (87 мг, 0,42 ммоль). 1H ЯМР (CDC13): δ 2,62 (с, 3H), 4,26 (кв., J=2,1 Гц, 4H), 5,09 (с, 2H), 6,63-6,67 (м, 2H), 6,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,95-6,99 (м, 2H), 7,09 (дт, J=0,9 и 6,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=3,0 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 167,47; ЖХ/МС: время удерживания: 21,26 мин.; чистота: 96,72%; МС (м/з): 451,01 (МН ⁺).
35	7.3.303	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945129) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 63%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина (40 мг, 0,14 ммоль) и 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил)анилина (87 мг, 0,42 ммоль). 1H ЯМР (CDC13): δ 1,32 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 4,52 (п, J=6,0 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,64 (ддд, J=1,2; 2,7 и 8,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,07-7,11 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,91 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 167,55; ЖХ/МС: время удерживания: 24,49 мин.; 96,15%; МС (м/з): 451,08 (МН ⁺).
40	7.3.304	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945137) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-4-пиримидинамина (40 мг, 0,12 ммоль) и 3,4-этилендиоксианилина (55 мг, 0,36 ммоль). 1H ЯМР (CDC13): δ 2,60 (с, 3H), 4,24 (кв., J=2,7 Гц, 4H), 5,21 (с, 2H), 6,74-6,78 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=1,2; 7,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=2,4 и 8,4 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (ушир., 1H), 7,94 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,98 (ушир., 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13) δ - 168,23; ЖХ/МС: время удерживания: 21,20 мин.; чистота: 91,09%; МС (м/з): 450,99 (МН ⁺).
45	7.3.304	

5	7.3.305	5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945138)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина (40 мг, 0,12 ммоль) и 4-изопропоксианилина (55 мг, 0,36 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 1,31 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 4,48 (п, J=6,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 6,74-6,78 (м, 2H), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=1,2 и 8,4 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,94 (д, J=3,0 Гц, 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,46; ЖХ/МС: время удерживания: 24,95 мин.; чистота: 73,74%; МС (м/з): 451,06 (МН ⁺).
	7.3.306	N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945139)	Используя общие условия гидрирования, 2,6-диметил-4-нитрофенол восстанавливали до 4-амино-2,6-диметилфенола. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамино синтезировали в результате реакции 4-амино-2,6-диметилфенола (823 мг, 6 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (500 мг, 3 ммоль). Затем N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (500 мг, 65%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (500 мг, 1,87 ммоль) и 3-(метоксикарбонилметил-оксифенил)анилина (500 мг, 2,76 ммоль). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,16 (с, 6H), 3,76 (с, 3H), 4,51 (с, 2H), 6,79 (ддд, J=0,9; 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 7,15 (с, 2H), 7,26 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,7 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 163,31; ЖХ/МС: время удерживания: 20,44 мин.; чистота: 84,25%; МС (м/з): 413,03 (МН ⁺).
15	7.3.307	N4-(бензотиафен-3-илметил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945146)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(бензотиафен-3-илметил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции бензотиафен-3-илметиламина (244 мг, 1,5 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (50 мг, 0,3 ммоль). Затем N4-(бензотиафен-3-илметил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 36%) синтезировали в результате реакции N4-(бензотиафен-3-илметил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола (200 мг, 1,83 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,45 (ушир., 1H), 4,95 (дд, J=1,2 и 5,4 Гц, 2H), 5,33 (ушир., 1H), 6,40 (ддд, J=1,2; 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=0,9; 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 6,91 (ушир., 1H), 7,05 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,81 (дд, J=1,2 и 5,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,92 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,89; ЖХ/МС: время удерживания: 21,91 мин.; чистота: 99,34%; МС (м/з): 366,96 (МН ⁺).
	7.3.308	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3-пиридилметил)-2,4-пиримидиндиамин (R945147)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(3-пиридилметил)-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 3-пиридилметиламина (162 мг, 1,5 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (50 мг, 0,3 ммоль). Затем 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3-пиридилметил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 43%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-пиридилметил)-4-пиримидинамина и 3-аминофенола (200 мг, 1,83 ммоль). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 4,71 (с, 2H), 6,38 (ддд, J=0,9; 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=0,9; 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 7,00 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,14 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=4,8 и 7,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=2,1 и 7,5 Гц, 1H), 8,39 (дд, J=1,2 и 7,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,1 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 170,99; ЖХ/МС: время удерживания: 8,82 мин.; чистота: 92,90%; МС (м/з): 312,05 (МН ⁺).
20	7.3.309	N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945148)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 4-амино-2-хлор-6-метилфенола и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. Затем N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (850 мг, 55%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-метоксикарбонилметил-оксифениламин (1,95 г, 11 ммоль). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,22 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,52 (с, 2H), 6,50 (дт, J=2,7 и 6,3 Гц, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,24 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=3,9 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 168,70; ЖХ/МС: время удерживания: 20,63 мин.; чистота: 98,56%; МС (м/з): 432,96 (МН ⁺).
	7.3.310	N4-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945151)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции (2,5-диметил-3-фурил)метиламина (188 мг, 1,5 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (50 мг, 0,3 ммоль). Затем N4-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (50 мг, 51%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола (200 мг, 1,83 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,22 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 4,39 (д, J=5,1 Гц, 2H), 5,24 (ушир., 1H), 5,90 (с, 1H), 6,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,71 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 167,84; ЖХ/МС: время удерживания: 19,83 мин.; чистота: 96,32%; МС (м/з): 329,05 (МН ⁺).
25	7.3.311	N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945153)	Аналогично получению N2,N4-бис[3-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2,6-диметил-1-метокси-4-нитробензол синтезировали в результате реакции 2,6-диметил-4-нитрофенола (1,67 г, 10 ммоль), карбонат калия (13 г, 0,1 моль) и иодометана (2,5 мл, 50 ммоль). Затем в результате гидрирования 2,6-диметил-1-метокси-4-нитробензола получили 3,5-диметил-4-метоксанилин. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 3,5-диметил-4-метоксанилина (400 мг, 2,6 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (200 мг, 1,2 ммоль). N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (180 мг, 35%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-(метоксикарбонилметил-оксифенил)анилина (650 мг, 3,6 ммоль). ¹ H
	7.3.311		

		ЯМР (CD3OD): δ 2,20 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 4,52 (с, 2H), 6,76 (дд, J=0,9; 2,4 и 8,4 Гц, 1H), 7,03-7,08 (м, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,96 (д, J=5,4 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): δ - 162,92; ЖХ/МС: время удерживания: 23,13 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 427,04 (МН ⁺).
5	7.3.312	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина, N4-[4-(N-бензилпиперазино)фенил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 63%) синтезировали в результате реакции N4-[4-(N-бензилпиперазино)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (50 мг, 0,12 ммоль) и 3,4-этилендиоксианилина (0,045 мл, 0,36 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,64 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,20 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,59 (с, 2H), 4,24 (м, 4H), 6,61 (д, 1H, NH), 6,68 (ушир., 1H, NH), 6,76 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 5H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,87 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,66; ЖХ/МС: время удерживания: 18,05 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 513,10 (МН ⁺).
10	7.3.313	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-[(2,5-диметил-3-фурил)метил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 59%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (50 мг, 0,21 ммоль) и (2,5-диметил-3-фурил)метиламиоа (80 мг, 0,63 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 2,14 (с, 6H), 4,37 (д, J=4,2 Гц, 2H), 5,96 (с, 1H), 6,77 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,23-7,28 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 9,05 (ушир., 1H), 9,75 (ушир., 1H); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 165,77; ЖХ/МС: время удерживания: 19,23 мин.; чистота: 94,89%; МС (м/з): 329,08 (МН ⁺).
15	7.3.314	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-[4-(N-бензилпиперазино)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (30 мг, 33%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (50 мг, 0,18 ммоль) и 4-(4-бензилпиперазино)анилина (142 мг, 0,53 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,63 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,16 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,58 (с, 2H), 4,27 (м, 4H), 6,56 (д, 1H, NH), 6,70 (ушир., 1H, NH), 6,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,96 (дд, J=2,7 и 8,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,30-7,36 (м, 5H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,88 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,94; ЖХ/МС: время удерживания: 18,12 мин.; чистота: 98,42%; МС (м/з): 512,95 (МН ⁺).
20		
25	7.3.315	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(бензотиофен-3-илметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 53%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (50 мг, 0,21 ммоль) и бензотиофен-3-илметиламина (100 мг, 0,61 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,82 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,45 (дд, J=8,1 Гц, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,89-7,92 (м, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 170,02; ЖХ/МС: время удерживания: 21,29 мин.; чистота: 92,97%; МС (м/з): 367,03 (МН ⁺).
30	7.3.316	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-пиридилметил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 62%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (50 мг, 0,21 ммоль) и 3-пиридилметиламина (68 мг, 0,63 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,40 (д, J=6,3 Гц, 2H), 5,60 (ушир., 1H), 6,62-6,70 (м, 3H), 7,05 (ушир., 1H), 7,14 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=5,1 и 7,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 169,52; ЖХ/МС: время удерживания: 9,41 мин.; чистота: 99,25%; МС (м/з): 312,01 (МН ⁺).
35	7.3.317	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-пиридилметил)-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 62%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (50 мг, 0,21 ммоль) и 2-пиридилметиламина (68 мг, 0,63 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,73 (д, J=6,3 Гц, 2H), 5,85 (т, J=6,0 Гц, 1H, NH), 6,48 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=2,7 и 8,1 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 7,13 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=5,1 и 7,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,69 (тд, J=1,8 и 7,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,38 (ушир., 1H), 8,56 (дд, J=1,2 и 3,9 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 170,49; ЖХ/МС: время удерживания: 10,10 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 312,08 (МН ⁺).
40	7.3.318	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3,5-диметоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин образовался в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,98 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
45	7.3.319	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3,5-диметоксифенил)-N2-(2-этоксикарбонилиндо-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-этоксикарбонил-7-аминоиндола. ЖХ/МС: время удерживания: 24,21 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 452 (МН ⁺).
	7.3.320	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(3,4-диметоксифенил)-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-диметоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,89 (д, 1H, J=3 Гц), 7,45 (ушир.д, 2H, J=9 Гц), 7,20 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,96-6,77 (м, 5H), 6,63 (ушир.с, 1H), 4,03 (кв.,

		2H, J=7,2 Гц), 3,86 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,42 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47473.
5	7.3.321	N4-(4-этоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926146) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-этоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,79 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,54 (дд, 2H, J=2,4 и 7,2 Гц), 7,05-6,97 (м, 3H), 6,87 (дд, 2H, J=2,4 и 4,2 Гц), 6,41 (м, 1H), 4,02 (кв., 2H, J=6,6 Гц), 1,38 (т, 3H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 47444; ЖХ/МС: время удерживания: 21,15 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 341 (МН ⁺).
10	7.3.322	N4-(4-этоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926213) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-этоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (д, 1H, J=3 Гц), 7,47 (дд, 2H, J=2,4 и 5,1 Гц), 7,18 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,91-6,85 (м, 3H), 6,79-6,73 (м, 2H), 6,64 (ушир.с, 1H), 4,25 (ушир.с, 4H), 4,05 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,43 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47467; ЖХ/МС: время удерживания: 24,32 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
15	7.3.323	N4-(3,4-диметоксифенил)-N2-(4-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926145) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-диметоксифенил)-N2-(4-этоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-этоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,90 (ушир.с, 1H), 7,37 (дд, 2H, J=2,4 и 6,3 Гц), 7,21 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,03 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 6,86-6,80 (м, 4H), 6,65 (ушир.с, 1H), 4,00 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,39 (т, 3H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47501; ЖХ/МС: время удерживания: 22,69 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 385 (МН ⁺).
20	7.3.324	N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926147) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,77 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,15 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 7,00-6,90 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,40 (м, 1H), 4,05 (кв., 2H), 3,80 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,20 (т, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 47223; ЖХ/МС: время удерживания: 17,94 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
25	7.3.325	N2-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926113) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3,4-диметоксианилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,90 (д, 1H, J=6,6 Гц), 7,59 (ушир.с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,00-6,75 (м, 4H), 6,59 (ушир.д, 1H, J=7,8 Гц), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47229; ЖХ/МС: время удерживания: 17,77 мин.; чистота: 78%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
30	7.3.326	N2-(4-этоксикарбонил-метиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926395) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и этил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,90 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,35 (дд, 2H, J=2,1 и 7,2 Гц), 7,13 (т, 1H, J=7,2 Гц), 7,10 (д, 1H, J=6,6 Гц), 6,96 (дд, 2H, J=2,4 и 7,2 Гц), 6,67 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,25 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,29 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 21885; ЖХ/МС: время удерживания: 20,18 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
35	7.3.327	5-бром-N2-(4-этоксикарбонил-метиленоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926396) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-бром-N2-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и этил-4-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 21,64 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 459 (МН ⁺).
40	7.3.328	N2-(4-этоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926211) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-этоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-этоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (ушир.с, 1H), 7,40 (ушир.д, 2H, J=8,7 Гц), 7,27 (ушир.д, 2H, J=6,3 Гц), 6,95 (дд, 1H, J=3 и 9 Гц), 6,86-6,77 (м, 3H), 6,58 (с, 1H), 4,28 (ушир.с, 4H), 4,01 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,40 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,46 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
45	7.3.329	N2-(3,4-диметоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926212) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-диметоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-диметоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,98 мин.; чистота: 74%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).

5	7.3.330	N2-(3-хлор-4-фторфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926218)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-хлор-4-фторфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-хлор-4-фторанилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,75 (ушир.д, 1H), 7,70 (ушир.д, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,75 (м, 1H), 4,20 (ушир.с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,04 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 392 (МН ⁺).
	7.3.331	N2-(4-трет-бутилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926219)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-трет-бутилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-трет-бутиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,44 (ушир.дд, 2H, J=6,3 Гц), 7,35-7,31 (м, 3H), 6,93 (дд, 1H, J=2,7 и 8,7 Гц), 6,83 (д, 1H, J=9 Гц), 6,80 (ушир.с, 1H), 4,23 (с, 4H), 1,28 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 27,67 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).
10	7.3.332	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926220)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(4-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-фторанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (ушир.с, 1H), 7,80 (ушир.с, 1H), 7,60 (ушир.д, 2H), 6,90 (м, 2H), 6,80 (ушир.с, 1H), 6,65 (ушир.с, 1H), 4,25 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,87 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
	7.3.333	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926221)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-фторфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-фторанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,76 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,39 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,94-6,85 (м, 3H), 6,75 (д, 1H, J=9 Гц), 4,21 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,60 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
20	7.3.334	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксизтил)-2,4-пиримидиндиамин (R926229)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксизтил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-метоксизтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,81 (ушир.с, 1H), 7,33 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,93 (дд, 1H, J=2,4 Гц и 9 Гц), 6,81 (д, 1H, J=9 Гц), 6,53 (с, 1H), 4,25 (ушир.с, 2H), 3,54 (ушир.с, 2H), 3,36 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,01 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 321 (МН ⁺).
	7.3.335	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R926230)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-метоксибензиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,81 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,27 (м, 3H), 6,86 (м, 3H), 6,52 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,46 (д, 2H, J=5,4 Гц), 4,24 (с, 4H), 3,78 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,06 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
30	7.3.336	N2-(2,2-дифторбензодиоксол-5-ил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926386)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2,2-дифторбензодиоксол-5-ил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2,2-дифтор-5-аминобензодиоксола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,39 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,87 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,27-7,19 (м, 3H), 7,08 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,80 (д, 1H, J=9 Гц), 4,21 (ушир.с, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -14012 и -46487; ЖХ/МС: время удерживания: 25,32 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 419 (МН ⁺).
	7.3.337	N2-(2-этоксикарбониллиндол-5-ил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926476)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2-этоксикарбониллиндол-5-ил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-этоксикарбонил-5-аминоиндола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,84 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,76 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,50 (д, 1H, J=9 Гц), 7,23-7,15 (м, 3H), 7,03 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,38 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,22 (с, 4H), 1,41 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,58 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
40	7.3.338	N2-(4-цианометиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926480)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-цианометиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-цианометиленоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,28 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,96-6,86 (м, 3H), 6,65 (ушир.д, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,29 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47416; ЖХ/МС: время удерживания: 20,49 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 394 (МН ⁺).
	7.3.339	N2-(3-этоксикарбонил-метилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926482)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР

		(CDCl ₃): δ 10,53 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,19-7,02 (м, 5H), 6,86 (д, 1H, 9Гц), 6,71 (дд, 1H, J=1,8 и 9 Гц), 4,51 (с, 2H), 4,25 (м, 6H), 1,29 (т, 3H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 45640; ЖХ/МС: время удерживания: 22,71 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
5	7.3.340	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-этоксикарбонилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-этоксикарбониланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,04 (ушир.с, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,90 (ушир.д, 1H), 7,68 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 7,35 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,28 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,07 (с, 1H), 6,93 (дд, 1H, J=3 и 8,7 Гц), 6,83 (д, 1H, J=9 Гц), 6,64 (ушир.с, 1H), 4,36 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,26 (с, 4H), 1,35 (т, 3H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47247; ЖХ/МС: время удерживания: 15,88 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).
10	7.3.341	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-гидроксиэтил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-гидроксиэтиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,7 (ушир.с, 1H), 7,32 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,9 Гц), 4,21 (с, 4H), 3,67 (т, 2H, J=5,7 Гц), 3,38 (т, 2H, J=5,4 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 48518; LCMD: время удерживания: 15,54 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 307 (МН ⁺).
15		
20	7.3.342	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и этил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (ушир.с, 1H), 7,42 (дд, 2H, J=2,4 и 6,9 Гц), 7,28 (д, 1H, J=3 Гц), 6,95-6,81 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 4,59 (с, 4H), 4,28 (кв., 2H, J=6,2 Гц), 1,30 (т, 3H, J=6,1 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47570; ЖХ/МС: время удерживания: 22,74 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
25	7.3.343	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,20 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 360 (М ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,93 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,54 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,30 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,02 (3H, м), 6,78 (1H, с), 6,61 (1H, дд, J=7,9 Гц, J=2,1 Гц), 2,26 (3H, с).
30	7.3.344	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,20 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 360 (М ⁺); ¹ H NMR (DMCO-d6): δ 9,26 (1H, с), 9,23 (1H, с), 9,16 (1H, с), 8,89 (1H, с), 8,14 (1H, д, J=4,5 Гц), 7,66 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,60 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,11 (1H, с), 7,06 (1H, т, J=8,4 Гц), 6,41 (1H, д, J=8,4 Гц), 2,30 (3H, с).
35	7.3.345	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолинил)пропил]оксифенил]-4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолинил)пропил]оксифенил]-4-пиримидинамина и 3,4-диметоксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 14,72 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 484 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,89 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,47 (2H, д, J=9 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,93-6,76 (5H, м), 6,64 (1H, д, J=2,2 Гц), 4,01 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,86 (3H, с), 3,72 (3H, с), 3,71 (4H, м), 2,58-2,44 (6H, м), 1,97 (2H, м).
40	7.3.346	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолинил)пропил]оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-[3-(N-морфолинил)пропил]оксифенил]-4-пиримидинамина и 2-хлор-4-гидрокси-5-метиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 15,19 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 488 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,89 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,52 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,44 (2H, д, 8,7 Гц), 6,97 (1H, д, J=2,5 Гц), 6,91 (2H, д, 9 Гц), 6,71 (1H, с), 6,64 (1H, 2,5 Гц), 4,03 (2H, т, J=6,03 Гц), 3,74 (4H, т, J=4,65 Гц), 2,60-2,43 (6H, м), 2,23 (3H, с), 1,49 (2H, м).
45	7.3.347	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 21,79 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 427 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,80 (1H, с), 8,30 (1H, с), 8,23 (1H, д, J=4,5 Гц), 7,37-7,17 (5H, м), 6,66 (1H, д, J=9 Гц), 4,73 (2H, с), 4,25 (2H, кв., J=7,2 Гц), 2,23 (6H, с), 1,29 (3H, т, J=7,0 Гц).
	7.3.348	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-трет-бутилфенил)-N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)

5

	оксифенил)-5-фтор-4-пиримидиндиамин (R940266)	-5-фтор-4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-трет-бутиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 28,17 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 439 (М ⁺), 440 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,40 (1H, c), 9,19 (1H, c), 8,21 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,78 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,60 (2H, м), 7,48 (1H, т, J=2 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,25 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,70 (1H, дд, J=8,5 и 2 Гц), 4,79 (2H, c), 4,26 (2H, кв., J=7,2 Гц), 1,33 (9H, c), 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц).

10

7.3.349	5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин и 5-фтор-N2-(2-этоксикарбонилбензофур-5-ил)-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин R940284	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, смесь 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и 5-фтор-N2-(2-этоксикарбонилбензофур-5-ил)-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. (R = CO ₂ Me). ЖХ/МС: время удерживания: 25,41 мин.; чистота: 60,61%; МС (м/з): 411 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (1H, c), 9,29 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,58 (1H, т, J=1,6 Гц), 7,43-7,33 (3H, м), 7,18 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,53 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,1 Гц), 4,72 (2H, c), 3,79 (3H, c), 2,95 (1H, квинтуплет J=7,2 Гц), 1,26 (6H, д, J=7,2 Гц) (R = CO ₂ Et) ЖХ/МС: время удерживания: 26,99 мин.; чистота: 39%; МС (м/з): 425 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (1H, c), 9,29 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,58 (1H, т, J=1,6 Гц), 7,43-7,33 (3H, м), 7,18 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,53 (1H, дд, J=8,4 и 2,1 Гц), 4,71 (2H, c), 4,25 (2H, кв., J=7,2 Гц), 2,95 (1H, квинтуплет, J=7,2 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,26 (6H, д, J=7,2 Гц).

15

7.3.350	N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин R940281	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ЖХ/МС: время удерживания: 26,76 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 435 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,41 (2H, сл), 8,27 (1H, c), 8,21 (1H, д, J 3,9 Гц), 7,98 (1H, м), 7,77-7,60 (3H, м), 7,37 (1H, т, J 8,1 Гц), 7,22 (1H, д, J 8,1 Гц), 3,98 (3H, c), 1,34 (9H, c).

20

7.3.351	5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин R940283	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ЖХ/МС: время удерживания: 26,05 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 420 (М ⁺), 422 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,00 (1H, c), 9,95 (1H, c), 8,31 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,11 (1H, c), 7,74 (3H, м), 7,35 (1H, c), 7,35 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,2 Гц), 3,99 (3H, c), 2,83 (1H, sept, J=6,9 Гц), 1,20 (6H, д, J=6,9 Гц).

25

7.3.352	N2-(1,1-дигидроизобензофуран-1-он-6-ил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926786)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(1,1-дигидроизобензофуран-1-он-6-ил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 6-амино-1,1-дигидроизобензофуран-1-он. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,20 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,10 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,86 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,54 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,22 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,13 (дд, 1H, J=2,1 и 9 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,34 (с, 2H), 4,20 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,40 мин.; чистота: 83%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).

30

7.3.353	N2-[3-(3-ацетамидфенокси)пропил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926787)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(3-ацетамидфенокси)пропил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-N-ацетамидфенокси-3-пропиламина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,45 (ушир.с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,37 (д, 1H, J=3 Гц), 7,31 (с, 1H), 7,20-7,05 (м, 3H), 6,83 (д, 1H, J=9 Гц), 6,53 (д, 1H, J=6,6 Гц), 4,18 (с, 4H), 3,95 (т, 2H, J=6 Гц), 2,48 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,96 (т, 3H, J=7,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 19,58 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 454 (МН ⁺).

35

7.3.354	N2-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926788)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4,5-дихлор-1H-имидазоламина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,10 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,36 (д, 1H, J=9 Гц), 7,25 (д, 1H, J=3 Гц), 7,14 (дд, 1H, J=2,1 и 9 Гц), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,59 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 474 (МН ⁺).

40

7.3.355	N2-(2,4-диметоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926789)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2,4-диметоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2,4-диметоксианилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,35 (с, 1H), 8,14 (ушир.д, 1H), 7,38 (д, 1H, J=9 Гц), 7,23 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,66 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,49 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 4,22 (с, 4H), 3,77 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,93 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).

45

7.3.356	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-изопропиламина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,35 (с, 1H), 8,14 (ушир.д, 1H), 7,38 (д, 1H, J=9 Гц), 7,23 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,66 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,49 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 4,22 (с, 4H), 3,77 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,93 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).

	(R926790)	нил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-изопропиланилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,30 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,37 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,26 (д, 1H, J=3 Гц), 7,18 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,06 (дд, 1H, J=3,3 и 8,7 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,23 (с, 4H), 2,85 (септуплет, 1H, J=7,2 Гц), 1,17 (д, 6H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,91 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).
5	7.3.357	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-диметоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,08 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,21 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,14 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 6,79 (д, 1H, J=9 Гц), 6,72 (с, 1H), 6,20 (д, 1H, J=1,8 Гц), 4,21 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 21,19 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
10	7.3.358	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2,5-диметил-4-гидроксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2,5-диметил-4-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,69 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,16 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,05 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,02 (д, 1H, J=1,2 Гц), 6,66 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,19 (с, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,80 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
15	7.3.359	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(5-метил-3-фенил-4-оксазолил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 5-метил-3-фенил-4-оксазолиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,80-7,65 (м, 2H), 7,45 (ушир.д, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,65 (ушир.д, 1H), 4,20 (с, 4H), 2,35 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,61 мин.; чистота: 78%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
20	7.3.360	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметоксифенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 21,02 мин.; чистота: 84%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).
25	7.3.361	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-этоксикарбонил-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 27,60 мин.; чистота: 82%; МС (м/з): 495 (МН ⁺).
30	7.3.362	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 24,78 мин.; чистота: 85%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).
35	7.3.363	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 9,42 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,59 (м, 3H), 7,13 (м, 3H), 6,53 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,87 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).
40	7.3.364	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2-этоксикарбониллиндол-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2-этоксикарбонил-5-аминоиндола. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,95 (д, 1H), 7,84 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,34 (с, 1H), 7,33 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,22-7,19 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,55 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,38 (кв., 1H, J=6,9 Гц), 1,40 (т, 3H, J=7,5 Гц).
45	7.3.365	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и (4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)-4-анилина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,09 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 431 (МН ⁺).
	7.3.366	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(4-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 4-изопропиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,08 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
	7.3.367	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор N4-(3-гидроксифенил)-N2-(5-метил-4-оксазолилфенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 5-метил-4-оксазолил-2-фенил-1-амина. ЖХ/МС: время

		удерживания: 23,08 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 439 (МН ⁺). ЖХ/МС: время удерживания: 19,17 мин.; чистота: 81%; МС (м/з): 378 (МН ⁺).
5	7.3.368	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3,5-диметоксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,61 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
10	7.3.369	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции N4-(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и метил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,49 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,40 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,89 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,62 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,49 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 24,68 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 499 (МН ⁺).
15	7.3.370	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-изопропоксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-изопропоксифенил)-4-пиримидиндиамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,09 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,96 (д, 1H, J=3 Гц), 7,52 (с, 1H), 7,48 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,40 (дд, 1H, J=6,3 Гц), 7,24 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 6,97 (ушир.с, 1H), 6,74 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,68 (дд, 1H, J=2,1 и 6,9 Гц), 4,49 (септ., 1H, J=5,7 Гц), 3,98 (с, 3H), 1,30 (д, 6H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 25,86 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
20	7.3.371	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутилфенил)-N2-(2-этоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции N4-(трет-бутилкарбонилметиленоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-этоксикарбонил-5-аминоиндола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,05 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,85 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,58 (д, 2H, J=9 Гц), 7,36-7,10 (м, 4H), 7,03 (с, 1H), 6,95 (ушир.д, 1H), 6,84 (дд, 1H, J=7,2 Гц), 4,36 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,40 (т, 3H, J=7,5 Гц), 1,33 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 28,67 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 449 (МН ⁺).
25	7.3.372	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции N4-(трет-бутилкарбонилметиленоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,6 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,54-7,36 (м, 6H), 6,90 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,36 (с, 9H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47188; ЖХ/МС: время удерживания: 29,69 мин.; чистота: 84%; МС (м/з): 393 (M-41).
30	7.3.373	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,07 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,13 (м, 1H), 6,68 (м, 2H), 4,18 (с, 4H), 3,95 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,63 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
35	7.3.374	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,67 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 2H), 6,80 (м, 2H), 6,68 (ушир.д, 1H, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,25 (м, 6H), 1,25 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,03 мин.; чистота: 84%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
40	7.3.375	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 3-гидроксанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,50 мин.; чистота: 84%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
45	7.3.376	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-аминокарбонилметиленоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(4-аминокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 4,24-4,31 (м, 4H), 4,51 (с, 2H), 6,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,95 (дм, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,71 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,15 (м, 1H); ЖХ/МС: 15,23 мин, 97,05%; МС (м/з): 412,01 (МН ⁺).
	7.3.377	(R935019): 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[ди-(4-хлорфенил)метил]-2,4-пиримидиндиамина Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[ди-(4-хлорфенил)метил]-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 3-аминофенола и N-(2-хлор-5-фторпиримидинил)-1,1-ди(4-хлорфенил)метиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 25,59 мин.;

		чистота: 91%; МС (м/з): 421 (МН ⁺ -Cl).
5	7.3.378	(R935020): N4-(флуорен-9-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин: Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-4-пиримидиндиамина, N4-(флуорен-9-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-N-(флуорен-9-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,85 (д, 1Н, J=2,9 Гц), 7,74 (д, 2Н, J=7,6 Гц), 7,64 (д, 2Н, J=7,6 Гц), 7,41-7,28 (м, 6Н), 7,14-7,05 (м, 2Н), 6,56 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,28 (д, 1Н, J=8,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,27 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 385 (МН ⁺).
10	7.3.379	(R935021): (+)-5-фтор-N4-[1-(4-фторфенил)этил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-4-пиримидиндиамина, (+)-5-фтор-N4-[1-(4-фторфенил)этил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 3-аминофенола и (+)-N-(2-хлор-5-фторпиримидинил)-1-(4-фторфенил)этиламина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,79 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 7,38-7,34 (дд, 2Н, J=5,2 и 8,5 Гц), 7,14 (т, 1Н, J=4,5 Гц), 7,09 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 7,03 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 6,84 (ушир.с, 1Н), 6,84-6,78 (ддд, 1Н, J=0,8, 2,0 и 8,2 Гц), 6,46-6,42 (ддд, 1Н, J=0,8; 2,0 и 8,2 Гц), 5,26 (перекрывающиеся дкв., 1Н, J=7,1 и 7,9 Гц), 5,18 (д, 1Н, J=7,1 Гц), 1,59 (д, 3Н, J=7,1 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 21,52 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 343 (МН ⁺).
15	7.3.380	(R935023): (+)-5-бром-N4-[1-(4-фторфенил)этил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-4-пиримидиндиамина, (+)-5-бром-N4-[1-(4-фторфенил)этил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 3-аминофенола и (+)-5-бром-2-хлор-N4-[1-(4-фторфенил)этил]-4-пиримидинамина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,97 (с, 1Н), 7,36-7,31 (м, 2Н), 7,17 (с, 1Н), 7,09-7,01 (м, 4Н), 6,82 (дд, 1Н, J=2,2 и 8,2 Гц), 6,46 (д, 1Н, J=2,2 и 8,2 Гц), 5,50 (ушир.д, 1Н, J=7,0), 5,27 (перекрывающиеся дкв., 1Н, J=7,1 и 7,9 Гц), 1,58 (д, 3Н, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,64 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
20	7.3.381	(R935025): 5-бром-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-2-карбометокси-пиррол-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-4-пиримидиндиамина, 5-бром-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-2-карбометокси-пиррол-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 3-аминофенола и 5-бром-2-хлор-N-(N-метил-2-карбометокси-пиррол-4-ил)-4-пиримидинамина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,92 (с, 1Н), 7,58 (д, 1Н, J=8,0 Гц), 7,09 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 7,04 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 6,90 (д, 1Н, J=4,5 Гц), 6,81 (д, 1Н, J=1,8 Гц), 6,5 (м, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 19,73 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 419 (МН ⁺).
25	7.3.382	(R935029): 4-амино-5-бром-N2-(3-гидроксифенил)-2-пиримидинамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-4-пиримидиндиамина, 4-амино-5-бром-N2-(3-гидроксифенил)-2-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 4-амино-5-бром-2-хлорпиримидина и 3-аминофенола. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,33 (ушир.с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,14-6,06 (м, 2Н), 7,01 (д, 1Н, J=1,7 Гц), 6,54 (тд, 1Н, J=1,7 Гц и 7,0 Гц).
30	7.3.383	R935134: 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол при воздействии микроволн и при температуре 180°C в течение 10-20 мин. при давлении 20 бар. После концентрации и добавления 2N HCl образовывался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,21 (ушир.с, 1Н), 9,91 (ушир.с, 1Н), 8,18 (д, 1Н, J=5,2 Гц), 8,03-7,99 (м, 2Н), 7,61-7,53 (м, 3Н), 7,46 (ушир.д, 2Н, J=7,9 Гц), 7,14-7,01 (м, 5Н), 6,54 (кажущийся д, 1Н, J=7,96 Гц), 5,56 (с, 2Н); ЖХ/МС: время удерживания: 24,61 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 471 (МН ⁺).
35	7.3.384	R935135: 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропилоксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазола. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,21 (ушир.с, 1Н), 9,93 (ушир.с, 1Н), 8,17 (д, 1Н, J=5,2 Гц), 8,02-7,98 (м, 2Н), 7,60-7,49 (м, 5Н), 7,42 (кажущийся д, 2Н, J=7,0 Гц), 7,04 (д, 2Н, J=9,4 Гц), 6,89 (кажущийся д, 2Н, J=9,4 Гц), 5,56 (с, 2Н), 4,58 (сертет, 1Н, J=6,4 Гц), 1,23 (кажущийся д, 6Н, J=6,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,90 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 513 (МН ⁺).
40	7.3.385	R935136: N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев (чешуек) синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиокси)фенил-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазола. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,18 (ушир.с, 1Н), 9,12 (ушир.с, 1Н), 8,14 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 8,02-7,97 (м, 2Н), 7,65-7,52 (м, 3Н), 7,44 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,25-7,23 (м, 1Н), 7,15-7,08 (м, 1Н), 7,03 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,81 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,56 (с, 2Н), 4,24-4,20 (м, 4Н); ЖХ/МС: время удерживания: 26,90 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 513 (МН ⁺).
45	7.3.386	R935137: 5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазола. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,21 (ушир.с, 1Н), 9,79 (ушир.с, 1Н), 8,19 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 8,09 (ушир.с, 1Н), 7,99 (дд, 2Н, J=2,3 и 8,2 Гц), 7,76-7,67 (м, 2Н), 7,59-7,52 (м, 4Н), 7,44 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,02 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 5,55 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания:

		27,61 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 553 (МН ⁺).
5	7.3.387	R935138: 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,12 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 8,03-7,99 (м, 2Н), 7,69 (дд, 2Н, J=3,5 и 8,8 Гц), 7,61-7,53 (м, 3Н), 7,06 (д, 2Н, J=9,9 Гц), 6,98 (м, 3Н), 6,38 (ушир.с, 1Н), 5,58 (с, 2Н). ЖХ/МС: время удерживания: 24,83 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 471 (МН ⁺).
10	7.3.388	R935139: 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 4-изопропоксианилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,21 (ушир.с, 1Н), 9,78 (ушир.с, 1Н), 8,13 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 8,02-7,98 (м, 2Н), 7,65-7,53 (м, 5Н), 7,34 (д, 2Н, J=7,6 Гц), 7,07 (д, 2Н, J=9,3 Гц), 6,86 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 5,59 (с, 2Н), 4,54 (септ., 1Н, J=5,8 Гц), 1,22 (д, 6Н, J=5,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 29,64 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 513 (МН ⁺).
15	7.3.389	R935140: N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,31 (ушир.с, 1Н), 9,59 (ушир.с, 1Н), 8,11 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 8,03-7,99 (м, 2Н), 7,68-7,49 (м, 5Н), 7,14-7,08 (м, 1Н), 7,06 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,90 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,76 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,59 (с, 2Н), 4,22-4,17 (м, 4Н); ЖХ/МС: время удерживания: 21,35 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 513 (МН ⁺).
20	7.3.390	R935141: 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,91 (ушир.с, 1Н), 9,91 (ушир.с, 1Н), 8,18 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 7,43 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,15-7,04 (м, 3Н), 6,96 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,58 (кажущийся д, 1Н, J=7,6 Гц), 5,43 (с, 2Н), 2,34 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 18,68 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 409 (МН ⁺).
25	7.3.391	R935142: 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,16 (д, 1Н, J=5,2 Гц), 7,52 (дд, 2Н, J=3,5 Гц и 9,3 Гц), 7,40 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,98 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,88 (д, 2Н, J=9,3 Гц), 5,44 (с, 2Н), 4,58 (септ., 1Н, J=5,8 Гц), 2,34 (с, 3Н), 1,24 (д, 6Н, J=5,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,47 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
30	7.3.392	R935143: N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 5-(4-аминофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,12 (ушир.с, 1Н), 9,04 (ушир.с, 1Н), 7,99 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,55 (д, 2Н, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,30 (д, 1Н, J=2,9 Гц), 7,17 (тд, 1Н, J=2,9 и 8,8 Гц), 6,88 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,77 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,38 (с, 2Н), 4,24-4,20 (м, 4Н), 2,34 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 21,34 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
35	7.3.393	R935144: 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких твердых хлопьев синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 4-изопропоксианилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,11 (ушир.с, 1Н), 9,72 (ушир.с, 1Н), 8,12 (с, 1Н, J=5,3 Гц), 7,61 (дд, 2Н, J=8,8 Гц), 7,34 (д, 2Н, J=7,3 Гц), 7,01 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,84 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 5,47 (с, 2Н), 4,54 (септуклет, 1Н, J=5,8 Гц), 2,34 (с, 3Н), 1,23 (д, 6Н, J=6,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,31 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
40	7.3.394	R935145: N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксанилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,81 (ушир.с, 1Н), 9,67 (ушир.с, 1Н), 8,13 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 7,63 (дд, 2Н, J=4,1 и 8,8 Гц), 7,07 (м, 1Н), 7,00 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,76 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 5,46 (с, 2Н), 4,22-4,18 (м, 4Н), 2,34 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 21,54 мин.; чистота: 97%;

		МС (м/з): 451 (МН ⁺).
5	7.3.395	R935146: 5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,14 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 8,02 (с, 1Н), 7,63-7,56 (м, 5Н), 7,02 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 5,47 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 22,46 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 491 (МН ⁺).
10	7.3.396	R935147: 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в виде мелких хлопьев продукта синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,11 (д, 1Н, J=4,6 Гц), 7,66 (д, 2Н, J=5,8 Гц), 7,06-6,97 (м, 5Н), 6,42-6,40 (м, 1Н), 5,46 (с, 2Н), 2,35 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 19,00 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 409 (МН ⁺).
15	7.3.397	R935148: N2-(3,4-этилендиокси-фенил)-N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор--[4-[этоксикарбонил(диметил)метил]фенил]-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,31 (с, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,70 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 7,23 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,98 (дд, 1Н, J=2,1 и 8,8 Гц), 6,66 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 4,19-4,15 (м, 4Н), 4,07 (кв.т, 1Н, J=7,0 Гц), 1,48 (с, 6Н), 1,10 (т, 3Н, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,51 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).
20	7.3.398	R935150: N2-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (или аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина), N2-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и 4-[этоксикарбонил(диметил)метил]анилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,18 (ушир.с, 1Н), 9,11 (ушир.с, 1Н), 8,01 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,56 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,54 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,09 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,86 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,56 (септуплет, 1Н, J=5,8 Гц), 4,02 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 1,43 (с, 6Н), 1,26 (д, 6Н, J=7,0 Гц), 1,09 (т, 3Н, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 28,49 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).
25	7.3.399	R935179: N2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(2,3-дигидроксипропокси)анилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,09 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 7,98 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,51 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,32 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 7,17 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,77 (дд, 3Н, J=8,8 Гц), 4,90 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 4,64 (т, 1Н, J=5,8 Гц), 4,23-4,19 (м, 4Н), 3,91-3,89 (м, 1Н), 3,80-3,73 (м, 2Н), 3,41 (т, 2Н, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,04 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).
30		
35	7.3.400	R935180: N2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(2,3-дигидроксипропокси)анилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,58 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,22 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 7,12 (дд, 2Н, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,79 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,45 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,91 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 4,65 (т, 1Н, J=5,8 Гц), 3,92-3,89 (м, 1Н), 3,79-3,74 (м, 2Н), 3,44 (т, 2Н, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 12,79 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 387 (МН ⁺).
40	7.3.401	R935175: N2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(2,3-дигидроксипропокси)анилина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,12 (с, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,58 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,49 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,85 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,76 (д, 2Н, J=8,8 Гц); 4,89 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 4,63 (т, 1Н, J=5,2 Гц), 4,56 (септуплет, 1Н, J=5,8 Гц), 3,90-3,89 (м, 1Н), 3,76-3,73 (м, 2Н), 3,41 (т, 2Н, J=5,3 Гц), 1,25 (д, 6Н, J=5,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,48 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).
45	7.3.402	R935169: N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-аминофенола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,87 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,56 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,35 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,25-7,23 (м, 1Н), 7,08 (т, 1Н, J=8,2 Гц), 6,91 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 6,83 (д, 1Н, J=7,6 Гц), 6,50 (дд, 1Н, J=1,7 и 8,2 Гц), 4,13 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 1,58 (с, 6Н), 1,19 (т, 3Н, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,97 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).

5

7.3.403	R935164: 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[(N-метил-2-метоксикарбонил)пиррол-4-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, нужный продукт - 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[(N-метил-2-карбометокси)пиррол-4-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина, 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и N-метил-2-метоксикарбонил-4-аминопирролгидрохлорида с добавленным диизопропилэтиламином. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (ушир.с, 1H), 7,44 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,08 (ушир.с, 1H), 6,99-6,85 (м, 3H), 6,70 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,63 (д, 1H, J=1,7 Гц), 4,52 (септуплет, 1H, J=5,8 Гц), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,34 (д, 6H, J=5,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,89 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 400 (MH^+).

10

7.3.404	R935165: 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[(N-метил-2-карбометокси)пиррол-4-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[(N-метил-5-карбометокси)пиррол-4-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-2-карбометокси)пиррол-4-ил)-4-пиримидинамина и 4-изопропоксианилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,36 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,22 (д, 1H, J=1,1 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,84 (с, 1H), 6,77 (д, 1H, J=1,7 Гц), 6,61 (ушир.с, 1H), 4,49 (септуплет, 1H, J=5,8 Гц), 3,82 (д, 3H), 3,81 (с, 3H), 1,33 (д, 6H, J=5,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,36 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 400 (MH^+).

15

7.3.405	R935166: N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[(N-метил-2-метоксикарбонил)пиррол-4-ил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-[(N-метил-2-карбометокси)пиррол-4-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-2-метоксикарбонил)пиррол-2-ил)-4-пиримидинамина и 3,4-этилендиоксианилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,34 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,82 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,76 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,58 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,81 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,02 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 400 (MH^+).

20

7.3.406	R935167: N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[4-[1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-изопропоксианилина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,29 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,68 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,46 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,22 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,75 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,48 (септуплет, 1H, J=5,8 Гц), 4,04 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 1,47 (с, 6H), 1,22 (д, 6H, J=5,8 Гц), 1,10 (т, 3H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 28,11 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 453 (MH^+).

25

7.3.407	R935159: 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-гидроксифенил]-пиримидин-2,4-диамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина и метил-4-аминофеноксиацетата. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,46 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,42 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,88 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,85 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,78 (ушир.с, 1H), 6,63 (ушир.д, 1H, J=2,3 Гц), 4,61 (с, 2H), 4,53 (септуплет, 1H, J=6,4 Гц), 3,81 (с, 3H), 1,35 (д, 6H, J=6,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,19 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 427 (MH^+).

30

7.3.408	R935157: N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-гидроксифенил]-пиримидин-2,4-диамина, N4-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-[4-[1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-(метоксикарбонилметиле-ноксифенил)анилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,92 (с, 1H), 7,55 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,43 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,33 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,79 (с, 1H), 6,73 (д, 1H, J=2,3 Гц), 4,62 (с, 2H), 4,13 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,81 (с, 3H), 1,59 (с, 6H), 1,20 (т, 3H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 25,20 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 483 (MH^+).

35

7.3.409	R935152: N2-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N2-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 4-[1-этоксикарбонил-1-метил)этил]анилина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,24-7,10 (м, 5H), 6,93 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,68 (д, 2H, J=8,2 Гц), 4,08 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 1,52 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,16 (т, 3H, J=7,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,15 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 411 (MH^+).

40

7.3.410	N2-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940257)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3-трет-бутиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,82 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 353 (MH^+); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,96 (1H, д, J=3 Гц), 7,61 (1H, ддд, J=7,5; 2,2 и 0,9 Гц), 7,49 (1H, т, J=2,5 Гц), 7,27 (1H, м), 7,18 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,99 (1H, м), 6,94 (1H, с), 6,91 (1H, дд, J=7,5 и 2,5 Гц), 6,80 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,72 (2H, м), 6,58 (1H, ддд, J=7,5; 2,5 и 0,9 Гц), 6,52 (1H, ддд, J=7,5; 2,5 и 0,9 Гц), 1,28 (9H, с).

45

7.3.411	N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамин и N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, смесь N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиле-ноксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-4-

	метилфенил)-N2-(3-этоксикарбонил-метиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940258)	пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 20,34 мин. (CO ₂ Me); чистота: 17%; МС (м/з): 432 (M ⁺); ЖХ/МС: время удерживания: 21,83 мин.; чистота 78%; МС (м/з): 446 (M ⁺).
7.3.412	N2-(3-трет-бутилфенил)-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940260)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(3-трет-бутилфенил)-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-диметоксифенил)-4-пиримидинамина и этил-3-трет-бутиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 24,87 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 397 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=8 Гц), 7,28 (1H, т, J=2,3 Гц), 7,21 (1H, д, J=8 Гц), 7,18 (1H, м), 7,08-7,01 (2H, м), 6,99 (1H, с), 6,84 (2H, д, J=9,2 Гц), 6,65 (1H, с), 3,89 (3H, с), 3,72 (3H, с), 1,26 (9H, с).
7.3.413	N2-[2-(N-бензилпиперазино)этил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940261)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-[2-(N-бензилпиперазино)этил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(N-бензилпиперазино)этиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,15 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 422 (M ⁺), 423 (MH ⁺); ¹ H ЯМР(CDCl ₃): δ 8,42 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,32-7,08 (6H, м), 6,73 (1H, с), 6,61 (1H, дд, J=8,1 и 2,1 Гц), 6,51 (1H, д, J=7,5 Гц), 5,18 (1H, с), 3,59 (2H, м), 3,02 (2H, м), 2,71-2,41 (3H, м), 2,10-1,16 (5H, м).
7.3.414	N2-[2-(N-бензилпиперазино)этил]-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940262)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-[2-(N-бензилпиперазино)этил]-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-диметоксифенил)-4-пиримидинамина и 4-(N-бензилпиперазино)этиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,48 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 466 (M ⁺), 467 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,82 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,44 (1H, с), 7,33-7,10 (6H, м), 7,04 (1H, дд, J=8,9 и 2,5 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,58 (1H, с), 5,40 (1H, с), 3,91 (3H, с), 3,87 (3H, с), 3,41 (2H, м), 2,87 (2H, м), 2,51 (3H, м), 1,80 (2H, м), 1,60 (4H, м), 1,30 (1H, м).
7.3.415	N2-[4-(N-бензилпиперидино)]-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940263)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-[4-(N-бензилпиперидино)]-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-диметоксифенил)-4-пиримидинамина и N-бензил-4-аминопиперидина. ЖХ/МС: время удерживания: 15,52 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 438 (MH ⁺); ¹ H ЯМР(CDCl ₃): δ 7,81 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,35-7,18 (5H, м), 7,10 (1H, дд, J=8,7 и 2,6 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,56 (1H, с), 4,73 (1H, д, J=6,9 Гц), 3,89 (6H, с), 3,75 (1H, м), 3,51 (2H, м), 2,81 (2H, м), 2,15 (2H, м), 2,00 (2H, м), 1,66-1,44 (4H, м).
7.3.416	N2-[4-(N-бензилпиперидин-)]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940264)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-[4-(N-бензилпиперидин-)]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и N-бензил-4-аминопиперидина. ЖХ/МС: время удерживания: 14,00 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 394 (M ⁺), 395 (MH ⁺); ¹ H ЯМР(CDCl ₃): δ 7,81 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,40-7,28 (5H, м), 7,21-7,4 (2H, м), 6,69 (1H, м), 6,62 (1H, м), 6,59 (1H, м), 5,20 (1H, с), 3,65 (2H, с), 3,50 (1H, с), 3,03 (1H, м), 2,83 (1H, м), 2,13 (1H, м), 1,95-1,70 (1H, м), 1,58 (4H, м).
7.3.417	N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940270)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и этил-3-аминофеноксиацетата. ЖХ/МС: время удерживания: 27,30 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 439 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,50 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,11 (1H, дд, J=4,2 и 1,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,49 (1H, т, 2,4 Гц), 7,30-7,28 (3H, м), 7,14-7,03 (2H, м), 6,46 (1H, д, J=7,8 Гц), 4,57 (2H, с), 4,13 (2H, кв., J=7,2 Гц), 1,23 (9H, с), 1,18 (3H, т, J=7,2 Гц).
7.3.418	N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940271)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилина. ЖХ/МС: время удерживания: 25,46 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 400 (M ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,63 (1H, с), 9,30 (1H, с), 8,82 (1H, с), 8,20 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,92 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,58 (2H, м), 7,40-7,20 (3H, м), 2,22 (3H, с), 1,35 (9H, с).
7.3.419	N2-(3-трет-бутилкарбониламинофенил)-N4-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940275)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N2-(3-трет-бутилкарбониламинофенил)-N4-(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3-бутилкарбониламиноанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,19 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 396 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,42 (1H, с), 9,28 (1H, с), 9,21 (1H, с), 9,18 (1H, с), 8,17 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,90 (1H, с), 7,55 (1H, дт, J=6,9 и 2,1 Гц), 7,51 (1H, дд, J=7,8 и 1,5 Гц), 7,26-7,13 (4H, м), 6,57 (1H, дд, J=7,5 и 1,5 Гц), 1,30 (9H, с).
7.3.420	N4-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он-6-ил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин R940294	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он-6-ил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 2-метоксикарбонил-5-аминобензофурана. ЖХ/МС: время удерживания: 21,34 мин.; чистота:

		97%; МС (м/з): 434 (M ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,90 (1H, c), 9,61 (1H, c), 8,4-8,12 (4H, m), 7,35-7,67 (4H, m), 5,50 (2H, c), 3,98 (3H, c).
5	7.3.421	N2-[3-этоксикарбонил-метиленоксибензил]-N4-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940285
10	7.3.422	N2-(3,5-Диметоксибензил)-N4-(3-этоксикарбонилметиленоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926804)
15	7.3.423	N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-трифторметилбензил)-2,4-пиримидиндиамин (R926805)
	7.3.424	N2-(2-этоксикарбонил-индол-7-ил)-N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926808)
20	7.3.425	N4-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-ил)фенил]-5-фтор-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R926809)
25	7.3.426	N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926813)
	7.3.427	N2-(2-этоксикарбонил-индол-7-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R926814)
30	7.3.428	N2-(3-аминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950207)
35	7.3.429	N4-(3,4-этилендиоксибензил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950186)
40	7.3.430	N4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950185)
45	7.3.431	N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950162)

			m/e 394,02 (M ⁺ , 70).
5	7.3.432	N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950163)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-аминофенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,94 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,20 (м, 2H), 6,89-7,00 (м, 4H), 6,30 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 11,92 мин.; чистота: 95,0%; МС (м/з): 312,09 (MH ⁺).
	7.3.433	N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(3-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950164)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(3-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-аминофенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-изопропоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,52 мин.; чистота: 98,9%; МС (м/з): 354,13 (MH ⁺).
10	7.3.434	N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950165)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-аминофенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-изопропоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-D6-MeOD, 300 МГц): δ 7,90 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,47 (м, 2H), 7,03 (т, 1H, J=1,7 Гц), 6,60-6,95 (м, 5H), 6,29 (м, 1H), 4,43 (септет т, 1H, J=6,0 Гц), 1,18 (д, 6H, J=6,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,11 мин.; чистота: 88,4%; МС (м/з): 354,09 (MH ⁺).
15	7.3.435	N2-(3-фурилметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950210)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-фурилметил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-аминофенил)-2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3-фурилметиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,03 мин.; чистота: 93,5%; МС (м/з): 301,10 (MH ⁺).
20	7.3.436	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(4-метоксиэтиленамино)-2,4-пиримидиндиамин (R950211)	Аналогично получению N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(4-метоксиэтиленамино)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 2-(4-метоксиэтилен)этиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,88 мин.; чистота: 97,6%; МС (м/з): 371,09 (MH ⁺).
25	7.3.437	N4-(3-аминофенил)-N2-[[N3-[N4-(3-аминофенил)]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин]-аминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950137)	N4-(3-аминофенил)-N2-[[N3-[N4-(3-аминофенил)]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин]аминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и 3-аминоанилина. ЖХ/МС: время удерживания: 13,10 мин.; чистота: 96,4%; МС (м/з): 513,01 (MH ⁺).
	7.3.438	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(гидроксиэтиленамино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950208)	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(гидроксиэтиленамино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-аминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 2-бромэтанола. ЖХ/МС: время удерживания: 15,44 мин.; чистота: 98,6%; МС (м/з): 398,05 (MH ⁺).
30	7.3.439	N2-[3-бис(гидроксиэтил)аминофенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950209)	N2-[3-бис(гидроксиэтил)аминофенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-аминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 2-бромэтанола. ЖХ/МС: время удерживания: 15,64 мин.; чистота: 97,8%; МС (м/з): 442,06 (MH ⁺).
35	7.3.440	6-этоксикарбонил-N4-(этоксикарбонилметил)-N2-(4-этоксикарбонилметил)-оксифенил]-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R925858)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-гидроксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 6-этоксикарбонил-N4-(этоксикарбонилметил)-N2-(4-этоксикарбонилметил)-оксифенил]-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N-(2-хлор-6-этоксикарбонил-5-нитро-4-пиримидинил)глицинэтилового эфира и этил-4-аминофеноксиацетата. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,00 (ушир.с, 1H), 7,49 (ушир.с, 1H), 7,41 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,89 (д, 2H, J=9,0 Гц), 4,62 (с, 2H), 4,46 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,31-4,19 (м, 6H), 1,40 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,33-1,25 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 30,00 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 492 (MH ⁺).
40	7.3.441	N4-бензилокси-5-этоксикарбонил-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925837)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-бензилокси-5-этоксикарбонил-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-бензилокси-2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинамина и 1,4-бензодиоксан-6-амина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,55 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,39-7,34 (м, 4H), 7,30-7,22 (м, 1H), 6,67 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,98 (с, 2H), 4,23-4,17 (м, 6H), 1,26 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,4 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 423 (MH ⁺).
	7.3.442	N4-бензилокси-5-этоксикарбонил-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925824)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-бензилокси-5-этоксикарбонил-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-бензилокси-2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинамина и 3-гидроксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 24,28 мин.; чистота: 88%; МС (м/з): 381 (MH ⁺).
45	7.3.443	N2,N4-бис[4-(аминокарбонилметил-енокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945025)	Смесь 4-нитрофенола (7,65 г, 55 ммоль), 2-бромацетамида (6,90 г, 50 ммоль) и K ₂ CO ₃ (13,8 г, 0,1 моль) перемешивалась в ацетоне (50 мл) при комнатной температуре в течение 24 час. Смесь, полученная в результате реакции, разбавлялась водой, а ацетон удалялся при пониженном давлении. Образовавшийся осадок светло-желтого цвета собирался с помощью фильтрации, промывался водой и высушивался для получения 1-аминокарбонилметиленокси-4-нитробензола (8,28 г, 84%). Гидрирование 1-аминокарбонилметиленокси-4-нитробензола (3 г, 15 ммоль) в метаноле

5			(50 мл), катализированном с помощью 10%-ного раствора Pd-C (500 мг) и Na ₂ SO ₄ (500 мг) при давлении 50 фунт/кв. дюйм в течение 2 часов, приводило к образованию 4-(аминокарбонилметилениокси)анилина (2,59 г, количественный выход). 4-(аминокарбонилметилениокси)анилин (500 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (200 мг, 1,2 ммоль) растворялись в метаноле (10 мл) и воде (1 мл) и перемешивались при температуре 70°C в течение 24 час. Затем метанол удалялся при пониженном давлении. Оставшийся родной раствор подкислялся с помощью 1N HCl (80 мл). Образовавшийся осадок белого цвета собирался путем фильтрации для получения N ₂ ,N ₄ -бис[4-(аминокарбонилметилениокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (370 мг, 72%). 1H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 4,46 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 6,81 (ушир., NH, 2H), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,20 (ушир., 2H, NH), 7,63 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,27 (ушир., 1H, NH), 8,44 (ушир., 1H, NH); ЖХ/МС: время удерживания: 13,91 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 427,02 (МН ⁺).
10	7.3.444	N ₂ ,N ₄ -бис[4-(цианметилениокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945032)	К раствору N ₂ ,N ₄ -бис[4-(аминокарбонилметилениокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (200 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавились трифторуксусный ангидрид (0,33 мл, 2,35 ммоль) и пиридин (0,38 мл, 4,7 ммоль,) и затем при комнатной температуре перемешивались до следующего дня. Полученная смесь разбавлялась этилацетатом (80 мл) и 1N HCl (80 мл). Органический слой промывался с помощью 1N HCl (2 x 60 мл), воды (2 x 60 мл) и рассола (60 мл). Слой этилацетата высушивался и выпаривался. Остаток снова выкристаллизовывался из этилацетата и гексана для образования N ₂ ,N ₄ -бис[4-(цианметилениокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (159 мг, 87%) в виде твердой фракции белого цвета. 1H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 5,09 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 7,08 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,17 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,77 (д, J=9,3 Гц, 2H), 8,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 9,55 (ушир., 1H, NH), 11,00 (ушир., 1H, NH); ЖХ/МС: 21,47 мин.; 96,11%; МС (м/з): 391,20 (МН ⁺).
20	7.3.445	N ₂ ,N ₄ -бис[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945033)	К раствору N ₂ ,N ₄ -бис[4-(цианметилениокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (100 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавлялись NH ₄ Cl (136 мг, 2,54 ммоль), азид натрия (100 мг, 1,54 ммоль) и одна капля уксусной кислоты и полученный раствор перемешивался при температуре 70°C до следующего дня. Затем он титровался с помощью этилацетата (80 мл) для образования осадка. Этот осадок собирался путем фильтрации, промывался с помощью 1N HCl и воды для получения N ₂ ,N ₄ -бис[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (66 мг, 54%) в виде твердой фракции белого цвета. 1H ЯМР (CD ₃ OD): δ 5,31 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,04 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,81 (д, J=4,2 Гц, 1H); ЖХ/МС: 16,54 мин.; чистота: 88,34%; МС (м/з): 477,02 (МН ⁺).
25	7.3.446	N ₂ ,N ₄ -бис(4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945034)	Смесь 4-аминобензойной кислоты (410 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль) перемешивалась в метаноле (10 мл) и воде (1 мл) при температуре 100°C в течение 24 часов для получения N ₂ ,N ₄ -бис(4-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, а затем метанол удалялся. Этот остаток снова растворялся в ДМФ (10 мл) и к нему добавлялись карбонат калия (1,65 г, 12 ммоль) и иодометан (0,37 мл, 6 ммоль), и полученная смесь перемешивалась при комнатной температуре до следующего дня, а затем разбавлялась с помощью 1N HCl (80 мл) и этилацетата (80 мл). Слой этилацетата промывался с помощью 1N HCl (60 мл) и воды (60 мл). Органический слой сепарировался, высушивался, выпаривался и образовавшийся остаток рекристаллизовывался из этилацетата/гексана для образования N ₂ ,N ₄ -бис(4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (150 мг, 63%). 1H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 3,85 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,88-7,97 (м, 4H), 7,98-8,05 (м, 4H), 8,18 (д, J=3,0 Гц, 1H), 9,00 (ушир., 1H, NH), 9,04 (ушир., 1H, NH); ЖХ/МС: время удерживания: 27,07 мин.; чистота: 95,54%; МС (м/з): 397,04 (МН ⁺).
30	7.3.447	N ₂ ,N ₄ -бис(3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945035)	Аналогично получению N ₂ ,N ₄ -бис(4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N ₂ ,N ₄ -бис(3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (180 мг, 76%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции 3-аминобензойной кислоты (410 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 3,81 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 7,37 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=11,4 Гц, 2H), 8,74 (ушир., 1H, NH), 8,82 (ушир., 1H, NH); ЖХ/МС: время удерживания: 22,77 мин.; чистота: 91,04%; МС (м/з): 397,00 (МН ⁺).
35			
40	7.3.448	N ₂ ,N ₄ -бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945036)	Раствор N ₂ ,N ₄ -бис(3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (100 мг, 0,25 ммоль) и NaOH (140 мг, 3,5 ммоль) перемешивался в ТГФ:H ₂ O (по 5 мл каждого растворителя) при комнатной температуре до следующего дня. Смесь, полученная в результате реакции, разбавлялась водой (60 мл) и этилацетатом (60 мл). Водный слой сепарировался, подкислялся с помощью раствора 1N HCl до pH 3. Образовавшийся осадок собирался с помощью фильтрации и рекристаллизовался из метанола для получения N ₂ ,N ₄ -бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (54 мг, 58%) в виде твердой фракции белого цвета. 1H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,31 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (дм, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (дм, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (дм, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,37 (м, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 15,77 мин.; чистота: 98,84%; МС (м/з): 369,03 (МН ⁺).
45	7.3.449	N ₂ ,N ₄ -бис(4-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945037)	Аналогично получению N ₂ ,N ₄ -бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N ₂ ,N ₄ -бис(4-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (55 мг, 59%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции N ₂ ,N ₄ -бис(4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (100 мг, 0,25 ммоль) и NaOH (200 мг, 5 ммоль). 1H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,77 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,02 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,34 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 368,87 (МН ⁺).

5	7.3.450	N2,N4-бис(3-изопропиламинокарбонилоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926412)	N2,N4-бис(3-изопропиламинокарбонилоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 1 эквивалента N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 3 эквивалентов изопропилизоцианата в присутствии пиридина в CH ₂ Cl ₂ при комнатной температуре в течение 24 часов с последующей экстракцией, используя CH ₂ Cl ₂ . ¹ H ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): δ 7,82 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,66 (ушир.д, 1H), 7,48 (ушир.д, 1H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,76-6,76 (м, 2H), 6,56 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 6,45 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 4,70 (м, 2H), 1,05 (д, 12H, J=6,3 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃ + CD ₃ OD): - 47206; ЖХ/МС: время удерживания: 15,40 мин.; чистота: 90%.
10	7.3.451	N2,N4-бис[4-(этиламинокарбониламино)-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945040)	Смесь 1,4-диаминбензола (4 г, 37 ммоль), этилизоцианата (1 мл, 12,6 ммоль) и карбоната калия (8,72 г, 63 ммоль) перемешивалась в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре до следующего дня. Полученная в результате реакции смесь разделялась в растворе 1N HCl (80 мл) и этилацетате (80 мл). Водный слой экстрагировался с помощью этилацетата (4 x 80 мл). Объединенные органические слои высушивались, выпаривались, рекристаллизовались из MeOH/CH ₂ Cl ₂ /гексана для образования 4-(этиламинокарбониламино)анилина (1,4 г, 62%) в виде твердой фракции серовато-желтого цвета. Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(этиламинокарбониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (180 мг, 66%) синтезировали в результате реакции 4-(этиламинокарбониламино)анилина (537 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 1,16 (т, J=7,2 Гц, 6H), 3,24 (кв., J=7,2 Гц, 4H), 7,29 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,40 (т, J=9,0 Гц, 4H), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H, NH), 7,89 (с, 1H, NH); ЖХ/МС: время удерживания: 16,93 мин.; чистота: 93,43%; МС (м/з): 453,03 (МН ⁺).
15	7.3.452	N2,N4-бис[3-(этиламинокарбониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945045)	Аналогично получению N2,N4-бис[4-(этиламинокарбониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 3-(этиламинокарбониламино)анилин (940 мг, 83%) синтезировали в результате реакции 1,3-диаминбензола (2 г, 18,5 ммоль), этил-изоцианата (0,5 мл, 6,3 ммоль) и карбоната калия (4,36 г, 31,5 ммоль). N2,N4-бис[3-(этиламинокарбониламино)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (180 мг, 66%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции 3-(этиламинокарбониламино)анилина (537 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 1,14 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,15 (т, J=7,5 Гц, 3H), 3,21 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,22 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 7,06 (ддд, J=0,9, 2,1, 7,8 Гц, 1H), 7,10-7,28 (м, 5H), 7,53 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,92 (д, J=5,7 Гц, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,17 мин.; чистота: 89,63%; МС (м/з): 453,38 (МН ⁺).
25	7.3.453	N2,N4-бис(4-гидрокси-3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945043)	Раствор N2,N4-бис(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (70 мг, 0,17 ммоль) и тионилхлорида (0,04 мл, 0,55 ммоль) дефлегмировался в MeOH (10 мл) до следующего дня. Метанол удалялся in vacuo. Остаток разбавлялся с помощью EtOAc (60 мл) и раствора гидрокарбоната натрия (60 мл). Слой EtOAc промывался с помощью водного раствора NaHCO ₃ (60 мл) и воды (60 мл). Органический слой высушивался, выпаривался и кристаллизовался из MeOH/Et ₂ O для получения N2,N4-бис(4-гидрокси-3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (58 мг, 77%). ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 3,69 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 6,81 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=2,7; 9,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,1 и 8,4 Гц, 1H), 8,03-8,07 (м, 3H), 9,14 (с, 1H, NH), 9,34 (с, 1H, NH), 10,16 (с, 1H, OH), 10,29 (с, 1H, OH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, DMCO-d ₆): δ - 165,60; ЖХ/МС: время удерживания: 22,24 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 428,98 (МН ⁺).
30			
35	7.3.454	N2,N4-бис[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945046)	Соединение N2,N4-бис[4-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (30 мг, 0,063 ммоль), иодометана (0,024 мл, 0,38 ммоль) и K ₂ CO ₃ (88 мг, 0,64 ммоль) перемешивалось в ДМФ (5 мл) при комнатной температуре до следующего дня. Затем это соединение разбавлялось этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывался водой (50 мл) и рассолом (50 мл). после сепарирования слой этилацетата высушивался, выпаривался и очищался с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексан = 2/1, 1/1, EtOAc) для получения смеси следующих соединений: N2,N4-бис[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R945046 (6 мг, 19%), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,37 (с, 3H), 4,38 (с, 3H), 5,33 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 6,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,98 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,90 (ушир., 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,52; ЖХ/МС: время удерживания: 20,44 мин.; чистота: 94,92%; МС (м/з): 505,02 (МН ⁺); 5-фтор-N2,N4-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил],[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин R945047 (8 мг, 25%), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,18 (с, 3H), 4,20 (с, 3H), 4,36 (с, 3H), 4,37 (с, 3H), 5,34 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 6,69 (ушир., 2H), 6,80 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,91 (д, J=9,3 Гц, 2H), 6,98 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,99 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,04 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J=9,9 Гц, 2H), 7,44 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,54 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,91 (ушир., 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,39, - 168,16; ЖХ/МС: время удерживания: 19,42 мин.; чистота: 91,18%; МС (м/з): 504,99 (МН ⁺); и N2,N4-бис[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R945048 (6 мг, 19%), ¹ H ЯМР (CD ₃ OD + CDCl ₃): δ 4,20 (с, 3H), 4,22 (с, 3H), 5,50 (с, 2H), 5,55 (с, 2H), 6,95 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,84 (д, J=3,6 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD+CDCl ₃): δ - 163,12; ЖХ/МС: время удерживания: 18,32 мин.; чистота: 83,41%; МС (м/з): 504,99 (МН ⁺).
40			
45			
	7.3.455	N4-(4-Аминокарбонил-метиленоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметилен-	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, N4-(4-аминокарбонилметиленоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (270 мг, 76%) синтезировали в результате реакции 4-(аминокарбонилметиленокси)анилина (398 мг,

5		оксифенил)-2,4-пиримидин-диамина (R945052)	2,4 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (200 мг, 1,2 ммоль). Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-аминокарбонилметиле-ноксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиа-мин (120 мг, 80%) синтезировали в результате реакции метил 4-аминофеноксисацетата (183 мг, 1 ммоль) и N4-(4-аминокарбонилметиле-ноксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пирими-динамина (100 мг, 0,34 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 3,25 (с, 3H), 3,98 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 6,45 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,49 (д, J=9,3 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,13 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,71 (д, J=5,1 Гц, 1H), 9,46 (ушир., 1H, NH), 9,78 (ушир., 1H, NH); ЖХ/МС: время удержи-вания: 16,65 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 442,01 (МН ⁺).
10	7.3.456	N4-(4-Цианометиле-ноксифе-нил)5-фтор-N2-(4-метокси-карбонилметиле-ноксифе-нил)-2,4-пиримидиндиамина (R945053)	Аналогично получению N2,N4-бис(4-цианометиле-ноксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидин-диамина, N4-(4-цианометиле-ноксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (52 мг, 68%) в виде твердой фракции белого цвета реакция синтезировали в результате реакции N4-(4-аминокарбонилметиле-ноксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (80 мг, 0,18 ммоль), трифторуксусного ангидрида (0,13 мл, 0,92 ммоль) и пиридина (0,15 мл, 1,84 ммоль). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 3,24 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 6,36 (д, J=9,3 Гц, 2H), 6,59 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,06 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,58 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,59 (ушир., 1H, NH), 8,85 (ушир., 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d ₆): δ - 166,26; ЖХ/МС: время удерживания: 21,37 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 424,01 (МН ⁺).
15	7.3.457	N2,N4-бис[3-гидрокси-4-(ме-токсикарбонил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945056)	Раствор 4-амино-2-гидроксibenзойной кислоты (1г, 6,5 ммоль) в MeOH (15мл) и концен-трированной сульфоновой кислоте (1 мл) дефлегмировался до следующего дня. Полу-ченная в результате реакции смесь быстро охлаждалась с помощью водного раствора NaHCO ₃ (60 мл) и EtOAc (60 мл). Органический слой сепарировался, высушивался и выпаривался для получения 3-гидрокси-4-метоксикарбониланилина. Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис-[3-гидрокси-4-(метоксикарбонил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (105 мг, 41%) синтезировали в результате реакции 3-гидрокси-4-метоксикарбониланилина (500 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 3,90 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 7,31 (дд, J=2,4; 9,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=2,1; 8,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 9,72 (с, 1H, NH), 9,82 (с, 1H, NH), 10,77 (с, 1H, OH), 10,80 (с, 1H, OH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d ₆): δ - 161,74; ЖХ/МС: время удерживания: 31,47 мин.; чистота: 96,03%; МС (м/з): 428,99 (МН ⁺).
20			
25	7.3.458	N2-(4-аминокарбонил-мети-леноксифенил)-5-фтор-N4-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидин-диамина (R945060)	Аналогично получению N4-(4-аминокарбонилметиле-ноксифенил)-5-фтор-N2-(4-метокси-карбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-аминокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N4-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (145 мг, 68%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метоксикарбо-нилметиле-ноксифенил)-4-пиримидинамина (150 мг, 0,48 ммоль) и 4-(аминокарбонилметиленоксифенил)анилина (240 мг, 1,44 ммоль). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 3,70 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 10,13 (ушир., 1H, NH), 10,39 (ушир., 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d ₆): δ - 162,26; ЖХ/МС: время удерживания: 15,37 мин.; чистота: 78,49%; МС (м/з): 442,07 (МН ⁺).
30	7.3.459	N2,N4-бис(3-гидрокси-4-кар-боксифенил)-5-фтор-2,4-пир-имидиндиамина (R945061)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-гидрокси-4-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (50 мг, 77%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции N2,N4-бис[3-гидрокси-4-(метоксикарбонил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (70 мг, 0,16 ммоль) и NaOH (100 мг, 2,5 ммоль). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,21 (дд, J=1,5 и 8,7 Гц, 1H), 7,46-7,52 (м, 3H), 7,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=3,3 Гц, 1H), 9,71 (с, 1H, NH), 9,79 (с, 1H, NH), 11,34 (ушир., 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d ₆): δ - 161,10; ЖХ/МС: время удерживания: 20,76 мин.; чистота: 84,65%; МС (м/з): 400,95 (МН ⁺).
35	7.3.460	N2-(4-цианометиле-ноксифе-нил)-5-фтор-N4-(4-метокси-карбонил-метиле-ноксифе-нил)-2,4-пиримидиндиамина (R945062)	Аналогично получению N2,N4-бис(4-цианометиле-ноксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидин-диамина, N2-(4-цианометиле-ноксифенил)-5-фтор-N4-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (66 мг, 69%) в виде твердой фракции белого цвета синтези-ровали в результате реакции N2-(4-аминокарбонилметиле-ноксифенил)-5-фтор-N4-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (100 мг, 0,23 ммоль), три-фторуксусного ангидрида (0,16 мл, 1,13 ммоль) и пиридина (0,18 мл, 2,21 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 3,75 (с, 3H), 4,67 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 6,88 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,90 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,54 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J=4,2 Гц, 1H), 9,17 (ушир., 1H, NH), 10,59 (ушир., 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ацетон-d ₆): δ - 164,65; ЖХ/МС: время удерживания: 20,69 мин.; чистота: 94,35%; МС (м/з): 424,02 (МН ⁺).
40			
45	7.3.461	N2,N4-бис(3-метокси-4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945065)	Аналогично получению N2,N4-бис[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиле-ноксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, метил-2-метокси-4-нитробензоат (820 мг, 77%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции 2-метокси-4-нитро-бензойной кислоты (1 г, 5 ммоль), карбоната калия (1,4 г, 10 ммоль) и иодометана (0,47 мл, 7,5 ммоль). Метил 4-амино-2-метоксибензоат (600 мг, количественно) в виде твердой фракции белого цвета образовывался в результате гидрирования метил-2-метокси-4-нитробензоата (700 мг, 3,3 ммоль) в метаноле (10 мл), катализированном с помощью 5%-ного Pd-C (100 мг) и Na ₂ SO ₄ (100 мг) при давлении 50 фунт/кв. дюйм в течение 1 часа. Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-метокси-4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (180 мг, 66%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции метил-4-амино-2-метоксибензоата (542 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 3,76 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,81 (с, 6H), 7,36 (дд, J=1,8; 8,7 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,58 (дд, J=2,1 и 7,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц,

		1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,89 (с, 2H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 165,18; ЖХ/МС: время удерживания: 23,17 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 456,96 (МН ⁺).
5	7.3.462	Аналогично получению N2,N4-бис(3-метокси-4-метоксикарбонил)фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, метил-2-гидрокси-5-нитробензоат (880 мг, 77%) синтезировали в результате реакции 2-гидрокси-5-нитробензойной кислоты (1 г, 5,5 ммоль), карбонат калия (3 г, 22 ммоль) и иодометана (1 мл, 16 ммоль). Гидрирование метил-2-гидрокси-5-нитробензоата (700 мг, 3,3 ммоль) с использованием 10%-ного Pd-C (100 мг) и Na2SO4 (100 мг) в MeOH при давлении 50 фунт/кв. дюйм приводило к образованию метил-5-амино-2-метоксибензоата (600 мг). Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-метокси-3-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (170 мг, 62%) в виде твердой фракции розового цвета синтезировали в результате реакции метил-5-амино-2-метоксибензоата (542 мг, 3 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (100 мг, 0,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 3,76 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 7,08 (дд, J=0,8; 9,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=3,0 и 8,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=1,5 и 3,0 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=2,7 и 9,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J=2,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 163,88; ЖХ/МС: время удерживания: 19,07 мин.; чистота: 98,17%; МС (м/з): 456,94 (МН ⁺).
10	7.3.463	Аналогично получению N2,N4-бис(3-карбокси-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(3-карбокси-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (80 мг) синтезировали в результате реакции N2,N4-бис[4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (80 мг, 0,18 ммоль) и NaOH (200 мг, 5 ммоль). 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,75 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 6,94 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,78-7,80 (м, 3H), 7,94 (дд, J=9,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,6 Гц, 1H), 9,10 (с, 1H, NH), 9,30 (с, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 165,56; ЖХ/МС: время удерживания: 14,65 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 428,83 (МН ⁺).
15	7.3.464	Аналогично получению N2,N4-бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-карбокси-3-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (18 мг, 64%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(3-метокси-4-метоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (30 мг, 0,06 ммоль) и NaOH (200 мг, 5 ммоль). 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,66 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,61-7,71 (м, 3H), 8,25 (д, J=3,6 Гц, 1H), 9,65 (с, 1H, NH), 9,70 (с, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,11; ЖХ/МС: время удерживания: 17,25 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 429,04 (МН ⁺).
20	7.3.465	Аналогично получению N2,N4-бис(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (30 мг, 53%) синтезировали в результате реакции N2-(4-(аминокарбонилметиле-ноксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (60 мг, 0,16 ммоль), трифторуксусного ангидрида (0,11 мл, 0,8 ммоль) и пиридина (0,13 мл, 1,6 ммоль). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 5,04 (с, 2H), 6,60 (дд, J=0,9, 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,15 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=1,2, 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 7,38 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H, NH), 8,42 (с, 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 168,06; ЖХ/МС: время удерживания: 18,17 мин.; чистота: 97,47%; МС (м/з): 352,05 (МН ⁺).
25	7.3.466	Аналогично получению N2,N4-бис(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидин-диамина, N4-(4-цианометиленоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина синтезировали в результате реакции N4-(4-аминокарбонилметиле-ноксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, трифторуксусного ангидрида и пиридина в ТГФ. 1H ЯМР (CDCl3): δ 4,27 (м, 4H), 4,82 (с, 2H), 6,70 (дд, J=2,4 и 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,32 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,64 (д, J=1,8 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): δ - 135,58; ЖХ/МС: время удерживания: 19,92 мин.; чистота: 98,02%; МС (м/з): 393,98 (МН ⁺).
30	7.3.467	N2,N4-бис(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (50 мг, 0,13 ммоль), метоксиаминовая соль HCl (54 мг, 0,65 ммоль) и бикарбонат натрия (54 мг, 0,65 ммоль) растворялись в метаноле (5 мл). Раствор, полученный в результате реакции, перемешивался при температуре 70°C в течение 7 дней. Затем метанол удалялся при пониженном давлении. Остаток разделялся в EtOAc (60 мл) и воде (60 мл). Слой этилацетата промывался водой (2 x 60 мл), высушивался, выпаривался и очищался с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексан; 1:1; EtOAc) для получения N2,N4-бис[4-[2-метоксими-нин(амино)этиленокси]фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (30 мг, 48%). 1H ЯМР (ацетон-d6): δ 3,70 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,44 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 5,43 (ушир., 2H), 5,47 (ушир., 2H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,26 (ушир., 1H, NH), 8,40 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 169,08; ЖХ/МС: время удерживания: 14,41 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 484,97 (МН ⁺).
35	7.3.468	Аналогично получению N2,N4-бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-карбоксиметиленоксифенил)-N4-(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (5 мг, 52%) в виде твердой фракции белого цвета синтезировали в результате реакции N4-(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиле-ноксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (10 мг, 0,024 ммоль) и LiOH (2 мг, 0,048 ммоль). 1H ЯМР (CD3OD): δ 4,60 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 6,88 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,65 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J=3,9 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): δ -
40		
45		

		168,81; ЖХ/МС: время удерживания: 17,95 мин.; чистота: 86,04%; МС (м/з): 409,99 (МН ⁺).
5	7.3.469 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945127)	Смесь 3-нитрофенола (4 г, 29 ммоль), бромацетонитрила (2,5 мл, 36 ммоль) и K ₂ CO ₃ (8 г, 58 ммоль) перемешивалась в ацетоне (20 мл) при комнатной температуре до следующего дня. Образованная в результате реакции смесь разбавлялась водой (80 мл) и ацетоном при пониженном давлении. Осадок бледно-желтого цвета собирался с помощью фильтрации, промывался водой и высушивался для получения 1-цианометиленокси-3-нитробензола.
10		1-цианометиленокси-3-нитробензол (2 г, 11 ммоль) растворялся в метаноле (20 мл) и к полученному раствору добавлялись гидроксиаминовая соль HCl (1 г, 14 ммоль) и триэтиламин (3 мл, 22 ммоль). Образованная в результате реакции смесь дефлегмировалась в течение 2 часов, и затем растворитель удалялся при пониженном давлении. Остаток заново растворялся в ТГФ (30 мл). К полученному раствору добавлялись ацетилхлорид (4 мл, 56 ммоль) и пиридин (9 мл, 0,11 моль). Образованная в результате реакции смесь перемешивалась при комнатной температуре до следующего дня, затем добавлялись ТГФ (10 мл), вода (10 мл) и NaOH (3 г, 75 ммоль). Раствор реакции дефлегмировался до следующего дня, разбавлялся водой (80 мл). Водный раствор экстрагировался с помощью EtOAc (3 x 60 мл). После сепарирования связанные слои EtOAc высушивались и выпаривались для получения 1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленокси-3-нитробензола.
15		1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленокси-3-нитробензол растворялся в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл), и к нему добавлялись бисульфит натрия (1 г, 5,7 ммоль) и бикарбонат натрия (1 г, 12 ммоль). Полученная в результате смеси перемешивалась при комнатной температуре в течение 30 мин., затем разбавлялась с помощью EtOAc (80 мл) и воды (80 мл). Водный раствор экстрагировался с помощью EtOAc (80 мл). Органические слои объединялись, высушивались и выпаривались для получения 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксианилина (500 мг, 22% в четыре этапа).
20		5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (35 мг, 51%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (40 мг, 0,17 ммоль) и 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксианилина (102 мг, 0,50 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,61 (с, 3H), 5,09 (с, 2H), 6,58-6,62 (м, 2H), 6,76 (дт, J=1,2, 8,1 Гц, 1H), 6,84 (дт, J=1,2 и 7,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,139 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,145 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,54 (дт, J=2,1; 8,7 Гц, 2H), 7,88 (д, J=3,3 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -166,52; ЖХ/МС: время удерживания: 19,33 мин.; чистота: 84,80%; МС (м/з): 409,35 (МН ⁺).
	7.3.470 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945130)	1-метоксикарбонилметиленокси-3-нитробензол (2 г, 9,5 ммоль) растворялся в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). К полученному раствору добавлялся NaOH (1 г, 25 ммоль). Полученная в результате реакции смесь перемешивалась при комнатной
25	35 40 45	температуре до следующего дня. Затем этот раствор разбавлялся водой (60 мл) и EtOAc (60 мл). После экстрагирования водный слой сепарировался и подкислялся с помощью 1N HCl до pH 3. Образовавшийся осадок белого цвета собирался с помощью фильтрации, промывался водой и высушивался для получения 1-карбоксиметиленокси-3-нитробензола.
30		Ацетонитрил (2,25 мл, 43 ммоль) растворялся в метаноле (10 мл) и к полученному раствору добавлялись гидроксиаминовая соль HCl (2 г, 29 ммоль) и триэтиламин (8 мл, 57 ммоль). Полученная в результате реакции смесь дефлегмировалась в течение 2 дней и затем растворитель удалялся при пониженном давлении для получения ацетамидоксима в виде твердой фракции белого цвета.
35		Ацетамидоксим (0,75 г, 10 ммоль), 1-карбоксиметиленокси-3-нитробензол (1 г, 5 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбоимидгидрохлорид EDC HCl (1,45 г, 7,5 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,65 мл, 15 ммоль) растворялись в ТГФ (15 мл) и дефлегмировались в течение 4 час. Полученная в результате реакции смесь разбавлялась с помощью EtOAc (60 мл) и воды (60 мл). Слой EtOAc промывался водным раствором бикарбоната натрия (2 x 60 мл), 1N HCl (2 x 60 мл) и водой (60 мл). После сепарирования слои EtOAc высушивались и выпаривались для получения 1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси-3-нитробензола.
40		Бисульфит натрия (1,5 г, 8,6 ммоль), бикарбонат натрия (1,5 г, 18 ммоль) и 1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси-3-нитробензол (1 г, 4 ммоль) растворялись в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл). Полученный раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 20 мин., разбавлялся EtOAc (60 мл) и водой (60 мл). Водный раствор экстрагировался с помощью EtOAc (2 x 60 мл). Органические слои связывались, высушивались и выпаривались для образования 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксианилина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамин синтезировали в результате реакции 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксианилина (369 мг, 1,8 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (150 мг, 0,9 ммоль). 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (10 мг, 42%) синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамина (20 мг, 0,06 ммоль) и 3-гидроксианилина (20 мг, 0,18 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,42 (с, 3H), 5,28 (с, 2H), 6,49 (дд, J=0,9; 2,7 и 8,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=0,9; 2,7 и 8,4 Гц, 1H), 6,81-6,84 (м, 2H), 6,88 (дд, J=0,6; 2,1 и 8,1 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,40 (ушир., 1H), 7,49 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,94-7,97 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ -167,11; ЖХ/МС: время удерживания: 18,80 мин.; чистота: 92,01%; МС (м/з): 409,01 (МН ⁺).
	7.3.471 5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945130)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (50 мг, 0,16

5		пиримидиндиамин (R945131)	ммоль) и 3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксианилина (100 мг, 0,49 ммоль). Аналогично получению N2,N4-бис[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 50%) синтезировали в результате реакции N4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, карбоната калия (100мг, 0,7 ммоль) и иодометана (0,03 мл, 0,5 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 2,63 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 5,04 (с, 2H), 6,65 (ддд, J=0,9; 2,4 и 7,8 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J=1,2; 1,8 и 8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,1 и 9,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (ушир., 1H, NH), 8,71 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 167,73; ЖХ/МС: время удерживания: 22,55 мин.; чистота: 85,43%; МС (м/з): 490,97 (МН ⁺).
10	7.3.472	N4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945134)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-карбоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (20 мг, 0,04 ммоль) и NaOH (10 мг, 0,25 ммоль). ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 2,63 (с, 3H), 5,04 (с, 2H), 6,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,62 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,86 (дд, J=1,8 и 9,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,48 (ушир., 1H, NH), 8,71 (ушир., 1H, NH); ЖХ/МС: время удерживания: 18,00 мин.; чистота: 75,13%; МС (м/з): 476,70 (МН ⁺).
15	7.3.473	N4-(2-аминокарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945135)	Смесь 5-фтор-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (20 мг, 0,04 ммоль) и крнцентрированного NH4OH (5 мл) перемешивалась в метаноле (5 мл) при комнатной температуре до следующего дня. Растворитель выпаривался для получения N4-[2-(аминокарбонил)бензофуран-5-ил]-5-фтор-N2-[3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 2,61 (с, 3H), 5,04 (с, 2H), 6,64 (ддд, J=0,9, 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (ддд, J=0,9, 1,8 и 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=0,6 и 8,1 Гц, 1H), 7,64 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,4 и 9,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,4 (д, J=2, Гц, 1H), 8,48 (ушир., 1H, NH), 8,68 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 167,80; ЖХ/МС: время удерживания: 17,43 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 475,62 (МН ⁺).
20	7.3.474	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-метоксиимино-(амино)этиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945167)	Аналогично получению N2,N4-бис[4-(2-метоксиимино- (амино)этиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-метоксиимино-(амино)этиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (40 мг, 70%) синтезировали в результате реакции N2-(4-цианометилениоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (50 мг, 0,14 ммоль), метоксиаминовой соли HCl (0,71 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл, 1,4 ммоль). ¹ H ЯМР (CDCl3): δ 3,82 (с, 3H), 4,50 (с, 2H), 4,87 (ушир., 2H, NH), 6,60 (ддд, J=0,9; 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,79-6,84 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 7,14 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,47 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): δ - 167,67; ЖХ/МС: время удерживания: 13,69 мин.; чистота: 92,51%; МС (м/з): 399,01 (МН ⁺).
25	7.3.475	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-метоксиимино-(амино)этиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945175)	Аналогично получению N2,N4-бис[4-(2-метоксиимино- (амино)этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-метоксиимино-(амино)этиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-цианометилениоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, соли метоксиаминогидрохлорида и триэтиламина. ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 3,70 (с, 3H), 4,21-4,28 (м, 4H), 4,48 (с, 2H), 5,46 (ушир., 2H), 6,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,06 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,93 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,22 (ушир., 1H, NH), 8,40 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 169,05; ЖХ/МС: время удерживания: 16,49 мин.; чистота: 96,47%; МС (м/з): 440,96 (МН ⁺).
30	7.3.476	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926495)	Смесь N2-(3-этокси/или метоксикарбонилметилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (19,8 г, 45 ммоль), метиламингидрохлорида (30,63 г, 450 ммоль) и диизопропилэтиламина (78,07 мл, 450 ммоль) перемешивалась в MeOH (450 мл) в толстостенной бутылке при температуре 100°C в течение 8 час. (с последующей тонкослойной хроматографией). Продукты реакции охлаждались до комнатной температуры, разбавлялись водой (6 л), твердая фракция фильтровалась, промывалась водой и высушивалась для получения 18 г N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. В альтернативном случае N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции эквимольного количества 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-аминпиридина с 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилином в MeOH в толстостенной трубке при температуре 110°C в течение 24 часов и/или в EtOH при воздействии микроволн при температуре 175°C в течение 10-20 мин. с последующей промывкой водным раствором. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 7,90 (с, 1H), 7,89 (ушир.с, 1H), 7,38 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,28 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,79 (д, 1H, J=9 Гц), 6,57 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,24 (с, 4H), 2,81 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,20 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
35	7.3.477	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R921219)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 7,8 (д, 1H), 7, (м, 1H), 7,5 (м, 2H), 7, (с, 1H), 6,8 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,56 (дд, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,18 (м,
40			
45			

		2H), 3,25 (м, 2H), 2,8 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,0 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 425 (МН ⁺).
5	7.3.478	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-этоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксиэтиламина. ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 8,02 (д, 1H, J=4 Гц), 7,40 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,05 (м, 5H), 4,83 (с, 2H), 4,5 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,03(м, 2H), 3,87 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,17 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 456 (МН ⁺).
10	7.3.479	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-[4-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина. ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 8,02 (д, 1H, J=4 Гц), 7,40 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,05 (м, 5H), 4,83 (с, 2H), 4,5 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 3,87 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,43 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
15	7.3.480	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксипропиламина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,99 (д, 1H, J=4 Гц), 7,25 (м, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,58 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,31 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 1,00 (м, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,33 мин.; чистота: 97%; MS(m/e): 469 (МН ⁺).
20	7.3.481	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-3-гидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 3-гидроксипропиламина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,99 (д, 1H, J=4 Гц), 7,39 (м, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 6,55 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 1,50 (м, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,11 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 469 (МН ⁺).
25	7.3.482	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-изопропиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-пиримидиндиамина и изопропиламина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,79 (д, 1H, J=4 Гц), 7,25 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,85 (м, 3H), 6,63 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,12 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 1,20 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,83 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).
30		
35	7.3.483	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[2-(N-пирролидино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и пирролидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,42 (ушир.с, 1H), 7,39 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,28-7,24 (м, 2H), 6,81 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,52 (2кв., 1H, J=6,0 Гц), 3,92 (т, 2H, J=6,9 Гц), 3,67 (т, 2H, J=6,9 Гц), 2,05-1,90 (м, 4H), 1,32 (д, 6H, J=6,6 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 24000; ЖХ/МС: время удерживания: 23,49 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 476 (МН ⁺).
40	7.3.484	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,10 (ушир.с, 1H), 9,88 (ушир.с, 1H), 8,15 (т, 1H, J=4,5 Гц), 8,05 (ушир.с, 1H), 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,23 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,11 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 4H), 2,64 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,60 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
45	7.3.485	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,04 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,88 (д, 1H, 4,2 Гц), 7,58-7,30 (м, 7H), 2,94 (с, 3H), 1,33 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,86 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
	7.3.486	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-

5		карбонилметиленоксибензил-2,4-пиримидиндиамин (R926712)	[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-[4-(трет-бутил)фенил]-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,92 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,53 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,34 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,52 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,35 (с, 9H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 46174; ЖХ/МС: время удерживания: 23,34 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 424 (МН ⁺).
10	7.3.487	N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин R940295	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксиэтиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,34 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 453 (М ⁺); 454 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,34 (1H, с), 7,76 (1H, м), 7,52 (1H, м), 7,4-7,1 (5H, м), 6,98 (1H, м), 6,7 (1H, м), 4,36 (2H, с), 3,77 (2H, т, J 5 Гц), 3,51 (2H, м), 1,27 (9H, с).
15	7.3.488	N2,N4-бис[4-(N-пирролидино)-карбонилметиленоксибензил]-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин (R926562)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-пирролидино)карбонилметиленоксибензил]-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленоксибензил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина и пирролидина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,17 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 7,50 (ушир.д, 2H, J=9,0 Гц), 7,43 (д, 2H, J=2,4 и 6,9 Гц), 6,91 (м, 4H), 4,64 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,34 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 3,53 (м, 8H), 1,95 (м, 4H), 1,86 (м, 4H), 1,38 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,54 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 590 (МН ⁺).
20	7.3.489	N2,N4-бис(4-N-пирролидинкарбонилметиленоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926563)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-пирролидино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметиленоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и пирролидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,90 (с, 1H), 7,50 (ушир.д, 2H, J=7,8 Гц), 7,41 (ушир.д, 2H, J=7,2 Гц), 6,93 (м, 4H), 6,73 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,54 (м, 8H), 1,96 (м, 4H), 1,87 (м, 4H).
25	7.3.490	N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-(N-1,3-дигидроксипропил-2-амино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940296)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-(1,3-дигидроксипропил-2-амино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-амино-1,3-пропандиола. ЖХ/МС: время удерживания: 20,26 мин.; чистота: 97,67%; МС (м/з): 484 (М ⁺); 485 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,75 (1H, с), 9,57 (1H, с), 8,25 (1H, м), 7,92 (1H, м), 7,62 (2H, м), 7,37 (3H, м), 7,23 (1H, м), 6,66 (1H, м), 4,46 (2H, с), 3,87 (1H, м), 3,55 (4H, м), 1,36 (9H, с).
30	7.3.491	N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин R940290	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина и 3-амино-1,2-пропандиола. ЖХ/МС: время удерживания: 20,04 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 470 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,54 (1H, с), 9,41 (1H, с), 8,22 (1H, м), 7,95 (1H, м), 7,85 (1H, д, J=10 Гц), 7,58 (1H, с), 7,43-7,32 (3H, м), 7,25 (1H, т, J=7,75 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,75 Гц), 6,64 (1H, д, J=10 Гц), 4,47 (2H, с), 3,38 (4H, м), 3,16 (1H, м), 2,96 (1H, м), 1,28 (6H, д, J=6,9 Гц).
35	7.3.492	5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин R940288	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 23,43 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 409 (М ⁺), 411 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,90 (1H, с), 9,74 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,06 (1H, м), 7,78 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,58 (1H, с), 7,4-7,3 (3H, м), 7,24 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,00 (1H, д, J=7,25 Гц), 6,70 (1H, д, J=7,25 Гц), 4,44 (2H, с), 2,93 (1H, септ, J=6,9 Гц), 2,74 (3H, д, J=4,8 Гц), 1,27 (6H, д, J=6,9 Гц).
40	7.3.493	5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-N2-[2-(N-диметиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926718)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-N2-[2-(N-диметиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и диметиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,06 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,91 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,57 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,37 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,28 (с, 1H), 7,19 (т, 1H, J=7,8), 7,06 (с, 1H), 6,82-6,76 (м, 2H), 6,71 (дд, 1H, J=2,4 и 7,8 Гц), 3,31 (с, 3H), 3,09 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47292; ЖХ/МС: время удерживания: 17,29 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 408 (МН ⁺).
45	7.3.494	N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R945149)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (520 мг, 66%) синтезировали в результате реакции N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина (700 мг, 1,6

			ммоль) и пиперазина (4 г, 46 ммоль). ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,22 (с, 3Н), 2,75 (т, J=5,4 Гц, 4Н), 3,40 (т, J=4,8 Гц, 2Н), 3,54 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 6,57 (ддд, J=1,5; 2,7 и 7,5 Гц, 1Н), 7,09 (дт, J=1,5 и 8,1 Гц, 1Н), 7,14 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,28 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=0,9 и 2,7 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=3,9 Гц, 1Н); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 168,63; ЖХ/МС: время удерживания: 14,99 мин.; 93,88%; МС (м/з): 486,96 (МН ⁺).
5	7.3.495	N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926713)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламинокарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,05 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,88 (д, 1Н, J=4,2 Гц), 7,57 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 7,51-7,41 (м, 2Н), 7,34-7,31 (м, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 1,33 (с, 9Н); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 47682; ЖХ/МС: время удерживания: 23,02 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
10	7.3.496	N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926796)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,5-диметоксифенил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,92 (д, 1Н, J=4,2 Гц), 7,42 (т, 1Н, J=1,8 Гц), 7,12 (м, 2Н), 6,91 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 6,59 (м, 1Н), 6,22 (т, 1Н, J=1,8 Гц), 4,35 (с, 2Н), 3,69 (с, 6Н), 2,81 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 18,35 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 428 (МН ⁺).
15			
20	7.3.497	5-этоксикарбонил-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926800)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-этоксикарбонил-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-этоксикарбонил-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиридиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,05 (с, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 7,95 (д, 1Н, J=4,8 Гц), 7,34 (дд, 1Н, J=1,2 и 7,8 Гц), 7,25 (ушир.с, 2Н), 7,13 (т, 1Н, J=8,1 Гц), 7,00 (ушир.д, 1Н, J=9 Гц), 6,81 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,59 (дд, 1Н, J=1,5 и 8,4 Гц), 4,32 (с, 2Н), 4,30 (кв., 2Н, J=7,2 Гц), 4,21 (с, 4Н), 2,63 и 2,62 (2с, 3Н), 1,31 (т, 3Н, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 24,12 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 481 (МН ⁺).
25	7.3.498	N4-(3,5-диметоксифенил)-5-этоксикарбонил-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926801)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметоксифенил)-5-этоксикарбонил-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,5-диметоксифенил)-5-этоксикарбонил-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиридиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,20 (с, 1Н), 9,96 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 7,90 (ушир.с, 1Н), 7,36 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 7,28 (ушир.с, 1Н), 7,12 (т, 1Н, J=7,5 Гц), 6,84 (с, 2Н), 6,59 (дд, 1Н, J=1,8 и 8,1 Гц), 6,25 (т, 1Н, J=2,4 Гц), 4,31 (м, 4Н), 3,67 (с, 6Н), 2,63 и 2,62 (2с, 3Н), 1,31 (т, 3Н, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 25,50 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 482 (МН ⁺).
30	7.3.499	N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926714)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,90 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 7,61 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 7,40-7,33 (м, 3Н), 7,14-7,11 (м, 2Н), 6,62-6,57 (м, 1Н), 4,36 (с, 2Н), 2,79 (с, 3Н), 1,31 (с, 9Н); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 47514; ЖХ/МС: время удерживания: 23,70 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 424 (МН ⁺).
35	7.3.500	N4-(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926742)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 19,11 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
40	7.3.501	5-фтор-N4-[(1Н)-индол-6-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926745)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-[(1Н)-индол-6-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[(1Н)-индол-6-ил]-4-пиримидинамина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,41 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 407(МН ⁺).
45	7.3.502	N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945156)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,23 (с, 6Н), 3,24 (м, 4Н), 3,71 (с, 3Н), 3,72-3,81 (м, 4Н), 4,75 (с, 2Н), 6,81 (дт, J=1,2 и 8,1 Гц, 1Н), 7,10-7,13 (м, 2Н), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,29 (с, 2Н), 7,98 (д, J=4,8 Гц, 1Н); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 163,88; ЖХ/МС: время удерживания: 15,94 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 481,12 (МН ⁺).

5	7.3.503	N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин R940291	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 23,05 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,6 (1H, c), 9,57 (1H, c), 8,75 (1H, м), 8,25 (1H, c), 8,15 (1H, c), 7,93 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,47 (3H, м), 7,44 (1H, c), 7,36 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,5 Гц), 2,89 (3H, д, J=4,5 Гц), 1,33 (9H, c).
	7.3.504	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926505)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксиэтиламина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,87 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,37 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,13 (м, 2H), 7,08 (дд, 1H, J=2,1 и 8,1 Гц), 6,77 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,63 (т, 2H), 3,40 (т, 2H, J=6 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 16,72 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 456 (МН ⁺).
10	7.3.505	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926746)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 3-амино-1,2-пропандиола. ЖХ/МС: время удерживания: 12,84 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 444 (МН ⁺).
	7.3.506	5-фтор-N2-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино)карбонилбензофур-5-ил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926715)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино)карбонилбензофур-5-ил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-амино-2-метилпропанола. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,41 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,18 (т, 1H, J=2,4 Гц), 8,09 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,56 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,47 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,32 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,53 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,05 (т, 1H, J=5,7 Гц), 3,46 (д, 2H, J=5,7 Гц), 1,32 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,93 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 452 (МН ⁺).
	7.3.507	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926730)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,93 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,47 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,42 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,17 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,10 (ушир.с, 1H), 7,00 (дд, 1H, J=1,8 и 9,3 Гц), 6,89 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,80 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,58 (ушир.с, 1H), 6,50 (дд, 1H, J=1,5 и 8,1 Гц), 4,51 (2кв., 1H, J=5,7 Гц), 4,44 (с, 2H), 2,88 (д, 3H, J=4,5 Гц), 1,33 (д, 6H, J=5,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47198; ЖХ/МС: время удерживания: 19,66 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
20	7.3.508	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945170)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламингидрохлорида. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,91 (д, J=5,1 Гц, 3H), 4,48 (с, 2H), 6,61 (дд, J=0,9; 2,7 и 8,1 Гц, 1H), 6,63 (ушир., 1H), 6,76 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,84-6,89 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,51 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (д, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ -167,70; ЖХ/МС: время удерживания: 14,32 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 383,98 (МН ⁺).
	7.3.509	5-фтор-N4-(3-изопропоксифенил)-N2-[2-(N-морфолино)карбонилбензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926489)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-изопропоксифенил)-N2-[2-(N-морфолино)карбонилбензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-изопропоксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидинамина и морфолина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,01 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,95 (ушир.с, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,25-7,11 (м, 4H), 6,97 (ушир.с, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,67 (ушир.дд, 1H), 4,48 (септ., 1H, J=5,7 Гц), 3,87 (м, 4H), 3,79 (м, 4H), 1,30 (д, 6H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,12 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 492 (МН ⁺).
	7.3.510	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926772)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,91 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,42 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,20-7,07 (м, 5H), 6,55 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,54 (т, 2H, J=6 Гц), 3,40 (т, 2H, J=5,1 Гц), 2,76 (т, 4H, J=5,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 12,98 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
45	7.3.511	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленок-

	(R926506)	сифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксиэтиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 14,95 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 414 (МН ⁺).
5	7.3.512	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926508) Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-этоксидили метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,64 (ушир.с, 1Н), 9,58 (ушир.с, 1Н), 8,15 (д, 1Н, J=4,2 Гц), 7,95 (ушир.д, 1Н), 7,25 (ушир.д, 2Н, J=6,6 Гц), 7,16-7,07 (м, 4Н), 6,53 (м, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 2,64 и 2,62 (2с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 15,66 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 384 (МН ⁺).
10	7.3.513	5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторэтилендиокси)фенил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926732) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторэтилендиокси)фенил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[3,4-(1,1,2,2-тетрафторэтилендиокси)фенил]-4-пиримидинамина и метиламиногидрохлорида. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,65 (с, 1Н), 9,37 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 8,14 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,97 (д, 1Н, J=4,8 Гц), 7,65 (дд, 1Н, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,41 (д, 1Н, J=9,3 Гц), 7,34 (т, 1Н, J=2,4 Гц), 7,27 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 7,13 (т, 1Н, J=8,1 Гц), 6,51 (дд, 1Н, J=2,1 и 7,5 Гц), 4,36 (с, 2Н), 2,63 (д, 3Н, J=4,8 Гц); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): - 25765 (пент, 2F), - 25830 (пент, 2F), - 46309; ЖХ/МС: время удерживания: 24,85 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 497 (МН ⁺).
15	7.3.514	N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940254) Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-(N-морфолино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и морфолина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,38 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 468 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,20 (1Н, с), 9,10 (1Н, с), 8,15 (1Н, с), 8,11 (1Н, д, J=3,9 Гц), 7,43 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,32 (3Н, м), 7,14 (1Н, т, J=8,1 Гц), 6,54 (1Н, дд, J=8,1 и 2,0 Гц), 4,77 (2Н, с), 3,64 (4Н, м), 3,54-3,45 (4Н, м), 2,24 (6Н, с).
25	7.3.515	N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940276) Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 22,90 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 424 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,46 (1Н, с), 9,34 (1Н, с), 8,08 (1Н, д, J=3,9 Гц), 7,90 (1Н, м), 7,30 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,46 (1Н, м), 7,26 (1Н, м), 7,20 (2Н, м), 7,10-7,03 (2Н, м), 6,47 (1Н, д, J=8,1 Гц), 4,26 (2Н, с), 2,59 (3Н, д, J=4,5 Гц), 1,20 (9Н, с).
30	7.3.516	N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940277) Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 2,3-дигидроксипропиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 20,46 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 484 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (1Н, с), 9,29 (1Н, с), 8,20 (1Н, д, J=3,9 Гц), 8,00 (1Н, д, J=8,3 Гц), 7,93 (1Н, т, J=5,5 Гц), 7,60 (1Н, м), 7,47 (1Н, м), 7,41-7,17 (4Н, м), 6,59 (1Н, дд, J=8,3 и 2 Гц), 3,43 (2Н, с), 3,39 (4Н, м), 3,16 (1Н, м), 1,36 (9Н, с).
35	7.3.517	N4-(3,3-дигидроизобензофуран-1-он-6-ил)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R940293) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,3-дигидроизобензофуран-1-он-6-ил)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-[3-(этоксикарбонилметилениокси)фенил]-N4-(3,3-дигидроизобензофуран-1-он-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и 3-амино-1,2-пропандиола. ЖХ/МС: время удерживания: 13,92 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 483 (М ⁺); ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,80 (1Н, с), 9,46 (1Н, с), 8,37-8,27 (2Н, м), 8,21 (1Н, с), 7,96 (1Н, т, J=4,6 Гц), 7,24 (1Н, д, J=9 Гц), 7,44 (1Н, с), 7,37 (1Н, д, J=9 Гц), 7,23 (1Н, т, J=8 Гц), 6,60 (1Н, дд, J=7 и 3,75 Гц), 5,49 (2Н, с), 4,46 (2Н, с), 3,38 (4Н, м), 3,2-3,1 (1Н, м).
40	7.3.518	N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926733) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,95 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 7,45 (т, 1Н, J=1,8 Гц), 7,21-7,17 (м, 2Н), 7,05 (дд, 1Н, J=2,7 и 8,7 Гц), 6,96-6,90 (м, 2Н), 6,87 (д, 1Н, J=9,0 Гц), 6,72 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 6,67-6,58 (м, 1Н), 6,52 (дд, 1Н, J=3,6 и 8,1 Гц), 4,39 (с, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 2,90 (д, 3Н, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,09 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 428 (МН ⁺).
45	7.3.519	N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926734) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 3-амино-1,2-пропандиола. ¹ Н ЯМР

		(ДМСО-d6): δ 8,05 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,07 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,46 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 4,36 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,32-3,24 (м, 3H), 3,03 (дд, 1H, J=6,9 и 13,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): - 46574; ЖХ/МС: время удерживания: 14,85 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 488 (МН ⁺).
7.3.520	5-фтор-N4-(3-метоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926738)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-метоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-метоксифенил)-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 18,40 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 398 (МН ⁺).
7.3.521	N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-N4-(3-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926739)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-N4-(3-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 3-амино-1,2-пропандиола. ЖХ/МС: время удерживания: 16,66 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 458 (МН ⁺).
7.3.522	N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)-карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945140)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 2,18 (с, 6H), 2,72 (кв., J=5,1 Гц, 4H), 3,32 (т, 2H), 3,52 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 6,56 (ддд, J=1,2, 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 7,03 (ддд, J=1,2, 1,8 и 8,1 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 7,35 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=3,9 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD3OD): δ - 168,78; ЖХ/МС: время удерживания: 14,32 мин.; чистота: 88,37%; МС (м/з): 467,06 (МН ⁺).
7.3.523	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-морфолино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926488)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-морфолин)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и морфолина. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 8,19 (т, 1H, J=1,5 Гц), 7,90 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,44 (д, 2H, J=0,9 Гц), 7,28 (с, 1H), 7,21 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,15 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,08 (м, 1H), 7,61 (ушир.д, 1H, J=6,9 Гц), 3,8 (м, 4H), 3,65 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,21 мин.; чистота: 83%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
7.3.524	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926493)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 8,71 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 6,69 (ушир.дд, 1H), 2,96 и 2,94 (2с, 3H).
7.3.525	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926497)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксиэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl3): δ 8,18 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,80 (ушир.с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,34-7,16 (м, 3H), 7,10 (т, 1H, 8,4 Гц), 6,85 (ушир.дд, 1H), 6,62 (дд, 1H, J=1,5 и 8,1 Гц), 3,70 (т, 2H, J=4,8 Гц), 3,52 (т, 2H, J=4,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 14,49 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 424 (МН ⁺).
7.3.526	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926500)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 8,19 (т, 1H, J=1,2 Гц), 7,90 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,43 (д, 2H, J=1,2 Гц), 7,25-7,06 (м, 4H), 6,59 (м, 1H), 3,80 (м, 4H), 2,95 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 12,97 мин.; чистота: 79%; МС (м/з): 449 (МН ⁺).
7.3.527	5-циано-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R925844)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-циано-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-циано-N2-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 18,83 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 391 (МН ⁺).
7.3.528	5-циан- N4-[4-(N-циклопропилметиламино)-карбонилметиленоксифенил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925845)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-циано-N4-[4-(N-циклопропилметиламино)карбонилметиленоксифенил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-циано-N2-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и циклопропилметиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,47 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 431 (МН ⁺).
7.3.529	5-циано-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-циано-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин

		леноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R925846)	синтезировали в результате реакции 5-циано-N2-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 2,3-дигидроксипропиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 15,84 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
5	7.3.530	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметиленоксифенил]-N4-(3-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-трифторметилфенил)-2,4-пиримидинамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 21,98 мин., чистота: 86%, МС (м/з): 436 (МН ⁺).
10	7.3.531	N4-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-илфенил)]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926812)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-илфенил)]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N-4-[4-(4,5-дихлор-1H-имидазол-1-илфенил)]-5-фтор-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламионгидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 21,02 мин., чистота: 100%, МС (м/з): 502 (МН ⁺).
15	7.3.532	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламинокарбониллиндол-7-ил)-2,4-пиридиндиамин (R926815)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламинокарбониллиндол-7-ил)-2,4-пиридиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-трифторфенил)-2,4-пиримидинамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 17,97 мин., чистота: 97%, МС (м/з): 435 (МН ⁺).
20	7.3.533	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)-карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926484)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и морфолина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,94 (ушир.с, 1H), 7,35 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,24 (м, 1H), 7,19 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,10 (ушир.дд, 1H, J=6,9 Гц), 6,95 (м, 2H), 6,85 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,94 (с, 1H), 6,58 (дд, 1H, J=1,8 и 2,8 Гц), 4,64 (с, 2H), 4,27 (с, 4H), 3,62 (м, 4H), 3,55 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,45 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 482 (МН ⁺).
25	7.3.534	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926492)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и морфолина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,27 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,05 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,15 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 6,80 (м, 1H), 4,24 (с, 4H), 3,80-3,45 (м, 8H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,97 мин.; чистота: 76%; МС (м/з): 492 (МН ⁺).
30	7.3.535	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)-карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926496)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,06 (с, 1H), 7,85 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,42 (д, 2H, J=1,2 Гц), 7,35 (с, 1H), 7,29 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,99 (дд, 1H, J=3,3 и 8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,24 (с, 4H), 2,94 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,05 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 436 (МН ⁺).
35	7.3.536	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гидроксиэтиламино)-карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926498)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-гидроксиэтиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,07 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,86 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,43 (д, 2H, J=1,5 Гц), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=2,1 и 9 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,23 (с, 4H), 3,72 (т, 2H, J=5,7 Гц), 3,53 (т, 2H, J=6,0 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 16,21 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 466 (МН ⁺).
40	7.3.537	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926499)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,26 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=1,8 Гц), 8,04 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,49 (д, 2H), 7,30 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,20 (с, 1H), 7,15 (ушир.дд, 1H, J=3 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,22 (с, 4H), 2,48 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 14,61 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 491 (МН ⁺).
45	7.3.538	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926503)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 9,14 (ушир.с, 2H), 8,04 (д, 3,6 Гц), 7,32-7,20 (м, 4H), 7,06 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,79 (д, 1H, J=9 Гц), 6,43 (ушир.д, 1H, J=9,9 Гц), 4,64 (с, 2H), 4,20 (ушир.с, 4H), 3,29 (м, 4H), 2,59 (м, 4H); ЖХ/МС:

		время удерживания: 14,92 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 481 (МН ⁺).
5	7.3.539	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленооксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино)карбоксиметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-амино-2-метилпропанола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,95 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,47 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,20 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,03 (дд, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=3 и 8,2 Гц), 6,93 (с, 1H), 6,84 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,66 (д, 1H, J=3 Гц), 6,57 (ушир.с, 1H), 6,53 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,28 (с, 4H), 3,63 (д, 2H, J=5,7 Гц), 1,31 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,19 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 484 (МН ⁺).
10	7.3.540	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(N-циклогексиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и циклогексиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,94 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,41 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,28 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,20 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 6,95 (м, 2H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,68 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,53 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,45 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 4,43 (с, 2H), 4,24 (с, 4H), 3,85 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,75-1,55 (м, 2H), 1,45-1,05 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,70 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 494 (МН ⁺).
15	7.3.541	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[N-метил-N-(2-гидроксизтил)амино] карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и N-метил-N-2-гидроксиэтиламина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,93 (д, 1H, J=3 Гц), 7,92 (ушир.с, 1H), 7,35 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,18 (м, 1H), 7,06 (дд, 1H, J=1,2 и 8,7 Гц), 6,97 (т, 1H, J=2,4 Гц), 6,94 (м, 1H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,70 (ушир.д, 1H), 6,59 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 4,66 (с, 2H), 4,28 (с, 4H), 3,79 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,56 (т, 3H, J=5,4 Гц), 3,10 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,64 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 470 (МН ⁺).
20		
25	7.3.542	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-гомопиперазинокарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и гомопиперазина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,27 (с, 1H), 9,17 (д, 1H, J=1,2 Гц), 8,14 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,30 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,24 (с, 1H), 7,17 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,22 (с, 4H), 3,79 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,80 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (DMCO-d6): - 46687; ЖХ/МС: время удерживания: 14,99 мин.; чистота: 77%; МС (м/з): 505 (МН ⁺).
30	7.3.543	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(N,N-диметиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и N,N-диметиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,16 (д, 1H, J=1,2 Гц), 9,15 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), J=5,6 Гц), 7,30-7,21 (м, 4H), 7,06 (т, 1H, J=9Гц), 6,78 (д, 1H, J=9Гц), 6,43 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,21 (с, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,82 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,70 мин.; чистота: 83%; МС (м/з): 440 (МН ⁺).
35		
40	7.3.544	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-[N,N-бис-(2-гидроксизтиламино)] карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и N,N-бис(гидроксизтил)амина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,86 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,25 (м, 2H), 7,17-7,03 (м, 3H), 6,78 (д, 1H, J=9Гц), 6,58 (ушир.д, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,23 (с, 4H), 3,71 (т, 4H, J=4,8 Гц), 3,53 (т, 2H, J=6Гц), 3,49 (т, 3H, J=5,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 16,25 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 500 (МН ⁺).
45	7.3.545	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и 2,3-дигидроксипропиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,86 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,37 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,14 (м, 2H), 7,09 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,59 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,73 (м, 1H), 3,48 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 47575; ЖХ/МС: время удерживания: 15,97 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН ⁺).

5	7.3.546	N2-[2-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926783)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[2-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и 2,3-дигидроксипропиламина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,86 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,35 (т, 1H, J=1,2 Гц), 7,24 (д, 1H, J=3 Гц), 7,15 (м, 2H), 7,07 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,59 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,23 (с, 4H), 4,03 (т, 1H, J=5,7 Гц), 3,67 (д, 2H, 3,6 Гц), 3,65 (д, 2H, J=4,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): -47578; ЖХ/МС: время удерживания: 15,72 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 486 (МН ⁺).
	7.3.547	N2-[3-(N-1,3-дигидрокси-2-пропиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926784)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[3-(N-1,3-дигидрокси-2-пропиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-амино-1,3-пропандиола. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,08 (ушир.д, 1H), 7,86 (ушир.с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,29 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,97 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,24 (с, 4H), 3,84 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,44 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,63 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 496 (МН ⁺).
15	7.3.548	N2-[2-(N-1,3-дигидрокси-2-пропиламино)-карбонилбензофуран-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926785)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[2-(N-1,3-дигидрокси-2-пропиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина и 2-амино-1,3-пропандиола. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,08 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,86 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,45 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,29 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,97 (дд, 1H, J=3 и 8,7 Гц), 6,77 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,24 (с, 4H), 4,19 (т, 1H, J=5,7 Гц), 3,75 (д, 4H, J=5,4 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 47745; ЖХ/МС: время удерживания: 15,09 мин., чистота: 97%; МС (м/з): 496 (МН ⁺).
	7.3.549	N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)-карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940265)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и морфолина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,66 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 487 (М ⁺), 489 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): 9,28 (2H, с), 9,01 (1H, с), 8,17 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,5 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,42 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,29 (1H, с), 7,18 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,57 (1H, дд, J=6,6 и 2,2 Гц), 4,79 (2H, с), 3,67 (4H, м), 3,52 (4H, м), 2,29 (3H, с).
	7.3.550	N4-(3,5-дихлор-4-гидрокси)-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950187)	N4-(3,5-дихлорфенил-4-гидрокси)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (0,5 г, 1,1 ммоль) растворялся в EtOH:морфолине (4 мл: 4мл) и затем смесь дефлегмировалась в течение 1 дня (температура масляной ванны - 100°C). Смесь охлаждалась до 22°C, разбавлялась водой и рассолом, фильтровалась и высушивалась при пониженном давлении для получения N4-(3,5-дихлор-4-гидрокси)-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,35 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,94 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,12 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,44 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,39 (м, 4H), 2,68 (м, 4H); ЖХ/МС чистота: 92,6%; МС (м/з): 507,89 (М ⁺ , 100).
	7.3.551	N4-(3,5-дихлор-4-гидрокси)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950188)	Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидрокси)-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-дихлор-4-гидрокси)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3,5-дихлор-4-гидрокси)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и пиперазина. ЖХ/МС: время удерживания: 15,26 мин.; чистота: 88,5%; МС (м/з): 506,89 (МН ⁺).
40	7.3.552	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926776)	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 16,94 мин.; чистота: 73%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
	7.3.553	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(4-метиламинокарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945173)	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидрокси)-N2-(4-метиламинокарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(4-метиламинокарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N4-(4-цианометиленоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и соли метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 2,80 (д, 3H), 4,21-4,28 (м, 4H), 4,47 (с, 2H), 6,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,06 (дд, J=2,7 и 9,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,20 (ушир., 1H, NH), 8,41 (ушир., 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ацетон-d ₆): δ - 169,05; ЖХ/МС: время удерживания: 17,47 мин.; чистота: 98,99%; МС (м/з): 425,89 (МН ⁺).
	7.3.554	N2-[4-(2-N,N-диметиламинэтил)оксифенил]-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидрокси)-N2-[4-(2-N,N-диметиламинэтил)оксифенил]-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате

		реакции N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 4-(2-N,N-диметиламиноэтил)оксианилина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,0 (д, 1H J=4 Гц), 7,42 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,66 (м, 2H), 3,04 (с, 6H), 2,83 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 14,0 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 455 (МН ⁺).
5	7.3.555	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 6-амино-1,4-бензоксазина. ¹ H (ДМСО-d ₆): δ 8,0 (д, 1H), 7,6 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,13 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,67 мин.; МС (м/з): 425 (МН ⁺).
10	7.3.556	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-(4-дигидробензофуранил)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-4-пиримидинамина и 5-амино-2,3-дигидробензофурана. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,09 (д, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,58 (м, 1H), 4,53 (м, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,70 (м, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,24 мин.; МС (м/з): 410 (МН ⁺).
15	7.3.557	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-трет-бутилфенил)-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-трет-бутилфенил)-N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 22,22 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 424 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,98 (2H, м), 7,76 (2H, м), 7,56 (1H, т, J=1,3 Гц), 7,28-7,22 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,90 (1H, дд, J=9 Гц, J=1,3 Гц), 6,80 (1H, 2,6 Гц), 6,66 (1H, дд, J=9 и 2,6 Гц), 6,46 (1H, с), 4,53 (2H, с), 2,88 (3H, д, J=5,1 Гц), 1,31 (9H, с).
20	7.3.558	Аналогично получению N4-(этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,10 (с, 1H), 7,94 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,59 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,96 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,76 (дд, 1H, J=3,6 и 8,1 Гц), 4,22 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 2,95 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,76 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 436 (МН ⁺).
25	7.3.559	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,93 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,72 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,88 (д, 2H, J=2,4 Гц), 6,72 (м, 1H), 6,01 (т, 1H, J=2,4 Гц), 4,44 (с, 2H), 3,67 (с, 6H), 2,80 (с, 3H).
30		
35	7.3.560	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-бром-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции 5-бром-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,01 (с, 1H), 7,48 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,08 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,81 (дд, 1H, J=8,7 Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,52 (с, 2H), 4,20 (ушир.с, 4H), 2,83 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,13 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 487 (МН ⁺).
40	7.3.561	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-N4-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2-(3-гидроксифенил)-5-трифторметил-N4-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и метиламиногидрохлорида. ЖХ/МС: время удерживания: 18,52 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
45	7.3.562	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-н-бутиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис[4-этоксикарбонилметиленоксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамина и н-бутиламина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,77 (ушир.с, 1H), 9,38 (ушир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,09 (т, 1H, J=5,4 Гц), 8,02 (т, 1H, J=5,7 Гц), 7,48-7,34 (м, 4H), 6,93 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,82-6,72 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,14-3,06 (м, 4H), 1,42-1,33 (м, 4H), 1,28-1,18 (м, 4H), 0,83 (т, 6H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,40 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 546 (МН ⁺).
	7.3.563	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-изопропиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис[4-этоксикарбонилметиленоксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамина

		и изопропиламина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,41 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,81 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,50-7,36 (м, 4H), 6,93 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,84-6,75 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,99-3,87 (м, 2H), 1,08 (д, 6H, J=3,0 Гц), 1,06 (д, 6H, J=2,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,45 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 518 (МН ⁺).
5	7.3.564	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленаксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-пропиламино)карбонилметиленаксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленаксифенил)-5-циано-2,4-пиримидиндиамина и н-пропиламина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,78 (ушир.с, 1H), 9,38 (ушир.с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,07 (дт, 2H, J=6,0 и 22,5 Гц), 7,48-7,36 (м, 4H), 6,93 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,78 (д, 2H, J=8,1 Гц), 4,48 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,07 (2кв., 4H, J=7,2 Гц), 1,47-1,38 (м, 4H), 0,90-0,77 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,67 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 519 (МН ⁺).
10	7.3.565	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленаксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-морфолино)карбонилметиленаксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленаксифенил)-5-циано-2,4-пиримидиндиамина и морфолина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,78 (ушир.с, 1H), 9,31 (ушир.с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,43 (д, 4H, J=8,1 Гц), 6,89 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,75 (д, 2H, J=8,4 Гц), 4,84 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,76 (т, 4H, J=5,1 Гц), 3,62-3,50 (м, 4H), 3,49-3,38 (м, 4H), 3,08-3,01 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,25 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 574 МН ⁺ .
15	7.3.566	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленаксифенил]-2,4-пиримидиндиамин, N2,N4-бис[4-(N-пиперидино)карбонилметиленаксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленаксифенил)-5-циано-2,4-пиримидиндиамина и пиперидина. ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 8,86 (ушир.с, 1H), 8,48 (ушир.с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,61-7,50 (м, 4H), 6,98 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,90 (д, 2H, J=9,3 Гц), 4,84 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,59-3,48 (м, 8H), 1,68-1,44 (м, 12H); ЖХ/МС: время удерживания: 24,76 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 571 (МН ⁺).
20	7.3.567	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленаксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2,N4-бис[4-(N-циклопропилметиламино)карбонилметиленаксифенил]-5-циано-2,4-пиримидиндиамин синтезировали в результате реакции N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленаксифенил)-5-циано-2,4-пиримидиндиамина и циклопропилметиламина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,78 (ушир.с, 1H), 9,36 (ушир.с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,18 (т, 1H, J=5,1 Гц), 8,10 (т, 1H, J=5,1 Гц), 7,52-7,38 (м, 4H), 6,94 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,84-6,76 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,00 (кв., 4H, J=6,3 Гц), 0,97-0,88 (м, 2H), 0,40-0,33 (м, 4H), 0,18-0,03 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): ЖХ/МС: время удерживания: 24,58 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 543 (МН ⁺).
25		
30	7.3.568	N4-(3-аминофенил)-N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950254)
35		N4-(3-Нитрофенил)-N2-[(2H)1,4-бензоксазин-3(4H)-он-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (940 мг, 2,5 ммоль) и Pd/C 10% (300 мг, содержание воды 50%) суспендировали в EtOH (7 мл) и 10% водном растворе HCl (5 мл) и гидрогенизовали в установке Парра на протяжении 3 часов (22°C, 4 атм). Суспензию отфильтровывали через целит и нейтрализовали добавлением K ₂ CO ₃ . Растворители удаляли и полученный сажевый шлам суспендировали в MeOH. После добавления силикагеля (4 г) летучие вещества удаляли под сниженным давлением. Осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ -ацетон, 2:1) с образованием 186 мг N4-(3-аминофенил)-N2-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде коричневатого сухого остатка. ¹ H ЯМР (ДМСО -d ₆): δ 8,92 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,11 (с, 1H), 6,84-6,95 (м, 3H), 6,66 (дд, 1H, J=2,4, 9,0 Гц), 6,46 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,28 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,62 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,03 (м, 2H), 3,31 (м, 2H); чистота по ЖХ/МС: 98,4%; МС (м/з): 352,7 (M ⁺ , 100).
40	7.3.569	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленамино-фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950200)
		N2-(3-Этоксикарбонилметиленаминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (50 мг, 0,11 ммоль) был растворен в EtOH:4-(2-аминоэтил)морфолине (0,5 мл: 0,5 мл) и смесь нагревалась в колбе с обратным холодильником на протяжении 3 часов (при температуре масляной бани 100°C). Смесь охлаждали до 22°C, разводили водой и промывали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO ₄ , выпаривали при сниженном давлении и осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :ацетон, 2:1) с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + CD ₃ OD): δ 7,92 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,31 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,20 (дд, 1H, J=2,7, 8,8 Гц), 6,87-6,99 (м, 2H), 6,74 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,09 (м, 1H), 4,19 (м, 4H), 3,38 (м, 4H), 3,16 (т, 2H, J=6,3 Гц), 2,28 (т, 2H, J=6,3 Гц); чистота по ЖХ/МС: 99,2%; МС (м/з): 524,01 (M ⁺ , 100).
45	7.3.570	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленамино-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950191)
		Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолинэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и метиламином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,32 мин.; чистота: 99,3%; МС (м/з): 425,04 (МН ⁺).

[illegible]

		нил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950220)	диамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и диметиламином с образованием N2-[3-(N,N-диметиламином)карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,59 мин.; чистота: 96,5%; МС (м/з): 397,06 (МН ⁺).
5	7.3.582	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-морфолино)карбонил-метиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950221)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и морфолином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 16,29 мин.; чистота: 91,5%; МС (м/з): 439,03 (МН ⁺).
10	7.3.583	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонил-метиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950222)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и пиперазином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 13,04 мин.; чистота: 89,9%; МС (м/з): 438,06 (МН ⁺).
15	7.3.584	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[N-(N-метил)пиперазино]карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950223)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и N-метилпиперазином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[N-(N-метил)пиперазино]карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 12,06 мин.; чистота: 98,7%; МС (м/з): 452,06 (МН ⁺).
20	7.3.585	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950224)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и 2-аминоэтанолом с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 13,28 мин.; чистота: 97,3%; МС (м/з): 413,04 (МН ⁺).
25	7.3.586	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[(N-метиламино)этиламино]карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950225)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и N-метил-этилен-1,2-диамином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[(N-метиламино)этиламино]карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 12,31 мин.; чистота: 94,7%; МС (м/з): 426,01 (МН ⁺).
30	7.3.587	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[(N-2-морфолиноэтиламино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950226)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и N-морфолинилэтиламином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-2-морфолиноэтиламино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 12,66 мин.; МС (м/з): 482,39 (МН ⁺).
35	7.3.588	R935184: 5-фтор-N2-[4-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl и i-Pr ₂ NEt в метаноле с образованием 5-фтор-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 6,91 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 440 (МН ⁺).
40	7.3.589	R935196: N2-[3-(1-бис(N-метиламинокарбонил)-этокси)фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидинамин	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N4-[3-(1-бис(этилоксикарбонил)этокси)фенил]-5-фтор-N2-[4-изопропоксифенил]-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl и i-Pr ₂ NEt в присутствии метанола с образованием N2-[3-(1-бис(N-метиламинокарбонил)этокси)фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,18 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,07 (кажущийся кв.т, 2H, J=4,7 Гц), 8,01 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,65-7,62 (м, 2H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,28 (дд, 1H, J=1,1 и 8,2 Гц), 7,03 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,35 (дд, 1H, J=1,1 и 8,8 Гц), 4,54 (кв., 1H, J=6,4 Гц), 2,62 (д, 6H, J=4,7 Гц), 1,49 (с, 3H), 1,23 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 19,40 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 497 (МН ⁺).
45	7.3.590	R935202: 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,21 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,94 (кв., 1H, J=3,5 Гц), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,30 (д, 2H, J=7,6 Гц), 7,12 (т, 1H, J=7,6 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,47 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 4,33 (с, 2H), 4,11-4,03 (м, 4H), 2,63 (д, 3H, J=

		4,7 Гц), 2,08-2,03 (м, 2H). ЖХ/МС: время удерживания: 17,33 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 440 (МН ⁺).
5	7.3.591	R935206: N2, N4-бис[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2, N4-Бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl и i-Pr ₃ N ₂ Et в присутствии метанола с образованием N2, N4-бис[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,56 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,90 (с, 2H), 7,66 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,56 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,49 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,34 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 4,90 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,56 (д, 6H, J=4,11 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,85 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 503 (МН ⁺).
10	7.3.592	R935212: N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,35 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,92 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (кв., 1H, J=4,7 Гц), 7,54 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,35-7,24 (м, 3H), 6,76 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,77 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 2,57 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 15,82 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
15		
20	7.3.593	R935213: N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-(N-метиламино)карбонил-фур-4-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-метоксикарбонил-фур-4-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl и i-Pr ₃ N ₂ Et с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-(N-метиламино)карбонил-фур-4-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,17 (с, 2H), 8,30 (кв., 1H, J=4,7 Гц), 8,05 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,42 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,09 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,02 (д, 1H, J=2,9 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,67 (д, 1H, J=2,9 Гц), 6,54 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 4,94 (с, 2H), 4,21-4,18 (м, 4H), 2,70 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,85 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 492 (МН ⁺).
25	7.3.594	R935216: 5-фтор-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленокси)фенил]-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,99 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,52 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,78 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,36 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 14,81 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 422 (МН ⁺).
30	7.3.595	R935217: N2, N4-бис[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2, N4-бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием N2, N4-бис[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,35 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,97-7,96 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=4,7 Гц), 2,61 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 12,54 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 503 (МН ⁺).
35		
40	7.3.596	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926486) В сосуд с резиновой мембраной для проведения сухой реакции были помещены N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (0,019 г, 0,04 ммоль) и тетрагидрофуран (1 мл). К этому был добавлен боранметил сернистый (0,044 мл, 0,088 ммоль) после чего состав перемешивали при комнатной температуре на протяжении 2 часов. Боранметил сернистый выпаривали, реакцию гасили MeOH (ОСТОРОЖНО: при добавлении MeOH происходит бурное выделение газообразного водорода), затем нагревали в течение 30 мин. Растворитель удаляли, а осадок вновь суспендировали в MeOH, экстрагировали EtOAc; EtOAc выпаривали, а осадок очищали препаративной ТСХ для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,20 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=6 Гц), 7,26-7,05 (м, 3H), 7,05-6,97 (м, 3H), 6,82 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,67 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 4,44 (т, 2H), 4,27 (с, 4H), 4,14 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,22 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,05 (м, 2H), 2,88 (м, 2H).
45	7.3.597	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолино)метилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926490) В результате реакции, проведенной между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамином и боранметил сернистым комплексом, по способу, подобному использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-морфолинометил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,65 (д, 2H, J=2,1 Гц), 8,30 (дд, 2H, J=2,1 и 9,6 Гц), 7,73 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,49 (ушир.с, 2H), 7,32 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,24 (с, 4H), 3,97 (с, 2H), 3,78 (м, 4H), 3,56 (м, 4H).

5

7.3.598	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламино)-этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926510)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и боранметила сернистого получили N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,00 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,50-7,30 (м, 2H), 7,16-6,80 (м, 5H), 4,28 (м, 1H), 4,27 (ушир.с, 4H), 4,22 (м, 1H), 3,44 (м, 2H), 2,79 (д, 3H, J=3Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,64 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 412 (МН ⁺).
7.3.599	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино-метилени)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926770)	Реакция, проведенная между 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамином и боранметилловым сернистым комплексом по способу, подобному использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, дала 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазинометилени)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 12,06 мин.; чистота: 75%; МС (м/з): 435 (МН ⁺).

10

15

7.3.600	N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940255)	Реакция, проведенная между N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамином и боранметилловым сернистым комплексом по способу, подобному использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, дала N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 15,94 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 454 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,16 (1H, с), 9,07 (1H, с), 8,15 (1H, с), 8,11 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,40-7,30 (4H, м), 7,13 (1H, т, 8,1 Гц), 6,55 (1H, дд, J=8,1 Гц, 3,2 Гц), 4,01 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,65 (4H, т, J=4,2 Гц), 2,72 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,515 (4H, т, J=4,5 Гц), 2,24 (6H, с).
7.3.601	N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина бис гидрохлорид (R945142)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин был обработан боранметилловым сернистым комплексом с образованием N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, который после этого был обработан 4N HCl в диоксане (3 мл) с последующей кристаллизацией из MeOH/EtOAc с образованием N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина бис гидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,17 (с, 6H), 3,66 (м, 10H), 4,26 (т, J=4,5 Гц, 2H), 6,93 (дд, J=1,5, 7,2 Гц, 1H), 7,10-7,13 (м, 2H), 7,17 (с, 2H), 7,31 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=6,0 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 162,93; ЖХ/МС: время удерживания: 13,25 мин.; чистота: 96,08%; МС (м/з): 453,09 (МН ⁺).
7.3.602	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(2-гидроксизэтилокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945144)	Реакция, проведенная между N2-(4-карбоксиметилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и боранметилловым сернистым комплексом по способу, подобному использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, дала N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-(2-гидроксизэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ацетон-d6): δ 3,86 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,04 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,28 (м, 4H), 6,78 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,18 (дд, J=2,7, 8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,91 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,29 (ушир., 1H, NH), 8,31 (ушир., 1H, NH); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ацетон-d6): δ - 169,18; ЖХ/МС: время удерживания: 17,41 мин.; чистота: 98,36%; МС (м/з): 399,01 (МН ⁺).

30

35

7.3.603	N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина дигидрохлорид (R945150)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин был обработан боранметилловым сернистым комплексом с образованием N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, который после этого был обработан 4N HCl в диоксане (3 мл) с последующей кристаллизацией из MeOH/EtOAc с образованием N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина бис гидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,21 (с, 3H), 3,72 (м, 10H), 4,35 (т, J=4,5 Гц, 2H), 6,95 (дт, J=1,5 и 9,0 Гц, 1H), 7,11-7,14 (м, 2H), 7,26 (дд, J=0,9 и 2,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,4 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 162,74; ЖХ/МС: время удерживания: 14,50 мин.; чистота: 94,75%; МС (м/з): 472,98 (МН ⁺).
7.3.604	N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина дигидрохлорид (R945157)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин был обработан боранметилловым сернистым комплексом с образованием N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, который затем был обработан 4N HCl в диоксане (3 мл) с последующей кристаллизацией из MeOH/EtOAc с образованием N4-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-пиперазино)этокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина бис гидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,23 (с, 6H), 3,66 (м, 10H), 3,72 (с, 3H), 4,31 (т, J=4,5 Гц, 2H), 6,95 (дд, J=1,8 и 8,4 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 7,27 (с, 2H), 7,32 (т, J=8,1 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,4 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 162,71; ЖХ/МС: время удерживания: 16,41 мин.; чистота: 97,50%; МС (м/з): 467,12 (МН ⁺).
7.3.605	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин	В результате реакции равных частей N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина и хлороводорода 4М, диоксан) в метаноле при температуре 0°С с последующим разведением сухим простым этиловым

40

45

5		ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926501)	эфиром либо этилацетатом образовался осадок. Полученный осадок был изолирован фильтрованием (и/или в центрифуге) с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино) карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,97 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,92 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,62 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,48 (с, 1H), 7,43 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,17 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,98 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,77 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,13 (м, 4H), 4,22 (с, 4H), 3,38 (т, 4H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,12 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 491 (МН ⁺).
10	7.3.606	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино) карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926504)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино) карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и хлороводорода образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,6 (ушир.с, 1H), 9,04 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,25-7,00 (м, 5H), 7,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,54 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,74 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,64 (м, 4H), 3,11 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 15,34 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 481 (МН ⁺).
15	7.3.607	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-N-метиламиноэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926509)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина и хлороводорода (4M, диоксан), образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-метиламино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ЖХ/МС: время удерживания: 15,88 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 412 (МН ⁺).
20	7.3.608	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926511)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин гидрохлорида, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина и хлороводорода образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,98 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,34 (т, 1H, 8,4 Гц), 7,16-6,81 (м, 6H), 4,42 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 4,25 (м, 5H), 4,10 (м, 2H), 3,90 (ушир.с, 2H), 3,60 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,39 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 468 (МН ⁺).
25	7.3.609	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопиперазино)карбонил-бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926768)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-гомопиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,98 (ушир.с, 1H), 9,05 (ушир.с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,50 (ушир.д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,24 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,11 (дд, 1H, J=3 и 9 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,22 (с, 4H), 4,20-3,60 (м, 8H), 3,20 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 14,91 мин.; чистота: 86%; МС (м/з): 505 (МН ⁺).
30	7.3.610	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино) карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид R926502)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате обработки 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина соляной кислотой (4M, диоксан) образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ¹ H ЯМР (CDC ₃ OD): δ 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,45 (м, 3H), 7,16 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,10 (м, 1H), 7,02 (дд, 1H, J=1,2 и 7,2 Гц), 6,70 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 4,13 (м, 4H), 3,37 (д, 1H, J=5,4 Гц), 3,38 (т, 4H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 13,40 мин.; чистота: 79%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
35	7.3.611	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазинометил) бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин дигидрохлорид (R926769)	Реакция, проведенная между 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазинометил) бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин и соляной кислотой (4M, диоксан) по способу, подобному использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, дала 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(N-пиперазинометил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина дигидрохлорид. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,00 (д, 1H), 7,85 (ушир.д, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,60 (м, 2H), 7,40-7,15 (м, 4H), 7,05 (с, 1H), 7,00-6,800 (м, 3H), 4,65 (дд, 2H), 3,60 (м, 8H).
40	7.3.612	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино) карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926773)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате реакции 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и хлороводорода (4M, диоксан) образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-пиперазино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,99 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,29 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,21-7,05 (м, 5H), 6,83 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,77 (ушир.д, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,25 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 12,27 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
45	7.3.613	N2-[3-[2-(N,N-диметиламино)этилокси]фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-пиперазино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате обработки N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-[2-(N,N-диметиламино)

		этилокси]фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина равным количеством хлороводорода (4М, диоксан) образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-[2-(N, N-диметиламино)этилокси]фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ЖХ/МС: время удерживания: 15,37 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
5	7.3.614	N4-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R940256)
10	7.3.615	N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R940269)
15	7.3.616	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R926816)
20	7.3.617	N4-(3,4-этилендиокси)-5-фтор-N2-[2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926696)
25	7.3.618	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(гидроксиметил)-(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926700)
30	7.3.619	5-фтор-N2-[2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил]-N4-[4-(изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926705)
35	7.3.620	5-фтор-N2-[2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926707)
40	7.3.621	N4-(4-трет-бутил)фенил]-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтилен-окси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926728)

		N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси) фенил]- 2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,94 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,54 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,37 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,06 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,82 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,57 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 4,04-4,00 (м, 2H), 3,93-3,89 (м, 2H), 1,33 (с, 9H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47214; ЖХ/МС: время удерживания: 22,39 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 397 (МН ⁺).
7.3.622	5-(гидроксиметил)-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926735)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиокси)-5-фтор-N2-[2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-гидроксифенил)-5-метоксикарбонил-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-(гидроксиметил)-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,87 (с, 1H), 7,35 (т, 1H, J=1,5 Гц), 7,15-7,08 (м, 5H), 6,57-6,50 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,84-3,79 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 14,11 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
7.3.623	5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин R940289	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина с диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 23,03 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 382 (М ⁺), 384 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 9,36 (1H, с), 9,24 (1H, с), 8,20 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (1H, с), 7,41 (1H, с), 7,33 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,17 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,56 (1H, дд, J=8,5 Гц, J=2 Гц), 4,94 (1H, т, J=12 Гц), 3,94 (2H, т, J=4,7 Гц), 3,76 (2H, м), 2,95 (1H, септ, J=6,9 Гц), 1,28 (6H, дд, J=6,9 Гц, J=0,6Гц).
7.3.624	N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[(2-гидроксиметил) бензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин R940287	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина с диизобутилгидридом алюминия с образованием N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2-(гидроксиметил)бензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерж.: 23,15 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 407 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 9,34 (1H, с), 9,22 (1H, с), 8,18 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,04 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,60 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,47 (2H, м), 7,34 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,69 (1H, с), 5,54 (1H, т, J=5,8 Гц), 4,63 (2H, д, J=5,8 Гц), 1,35 (9H, с).
7.3.625	5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-[(2-гидроксиметил) бензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин R940286	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина с диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-[(2-гидроксиметил)бензофур-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,93 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 393 (МН ⁺); ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 9,33 (1H, с), 9,23 (1H, с), 8,18 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,03 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,57 (1H, с), 7,49 (2H, м), 7,33 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,1 Гц), 6,69 (1H, с), 5,54 (1H, т, J=5,7 Гц), 4,63 (2H, д, J=5,7 Гц), 2,90 (1H, септ, J=6,9 Гц), 1,26 (6H, д, J=6,9 Гц).
7.3.626	N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси) фенил]-2,4-пиримидиндиамин R940282	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин, была проведена реакция N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина с диизобутилгидридом алюминия с образованием N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,63 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 396 (М ⁺).
7.3.627	N4-[3,4-бис(гидроксиметил) фенил]-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940292)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-[6-(3,3-дигидроизобензофуранил-1-он)]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с диизобутилгидридом алюминия с образованием N4-[3,4-бис(гидроксиметил)фенил]-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерж.: 13,06 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 400 (М ⁺).
7.3.628	(R935149): N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин	2-Хлор-5-фтор-N4-[4-[этоксикарбонил(диметил)метил]фенил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин восстановили 10 экв. диизобутилгидрида алюминия (1,0 М в толуоле) при 0°С в дихлорметане. Реакцию гасили метанолом, реакционную смесь разбавляли этилацетатом с последующим добавлением водного раствора сегнетовой соли при помешивании при комнатной температуре на протяжении 30 минут с последующим добавлением безводного сульфата натрия. Раствор отфильтровывали через целит, выпаривали и концентрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (DMCO-d6): δ 10,01 (ушир.с, 1H), 9,6 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,58 (д, 2H, J=8,2 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,18 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,73 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,21-4,19 (м, 4H), 3,56 (ушир.с, 2H), 1,20 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,34 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).
7.3.629	(R935151): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксидиметилэтил) фенил]-N4-(4-изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-[(1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N4-(4-изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-N4-(4-изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина.

		¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,89 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,46 (д, 3H, J=8,8 Гц), 7,27 (д, 2H, J=8,2 Гц), 6,89 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,68-6,65 (м, 1H), 4,53 (септет, 1H, J=5,8 Гц), 3,57 (с, 2H), 1,36 (д, 6H, J=5,8 Гц), 1,31 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 23,43 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).
5	7.3.630	(R935153): 5-фтор-N2-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-[4-[этоксикарбонил(диметил)метил]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,89 (д, 1H, J=2,9 Гц), 7,57 (с, 1H), 7,41 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 2H, J=8,2 Гц), 7,16 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,10 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,80-6,55 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 1,30 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,01 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
10	7.3.631	(R935154): N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,88 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,34 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,19 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 7,14 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,01-6,97 (м, 2H), 6,84 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,53 (дд, 1H, J=1,7 и 7,6 Гц), 4,26 (с, 4H), 3,98 (т, 2H, J=4,1 Гц), 3,89 (т, 2H, J=4,1 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 18,36 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
15	7.3.632	(R935155): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен до 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина диизобутилгидридом алюминия. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,73 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,33 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,04 (кажущийся т, 2H, J=8,2 и 7,6 Гц), 6,78 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,49 (д, 1H, J=7,6 Гц), 3,95 (т, 2H, J=4,7 Гц), 3,80 (т, 2H, J=4,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 14,49 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
20		
25	7.3.633	(R935156): 5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,90 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,45 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,34 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,13 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,93 (м, 3H), 7,76 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,52 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 4,52 (септет, 1H, J=5,7 Гц), 3,95-3,85 (м, 4H), 1,34 (д, 6H, J=5,7 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 21,17 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
30	7.3.634	(R935158): 5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-[1-этоксикарбонил-1-метил)этил]фенил]-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,83 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,49 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,35 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,03 (т, 2H, J=4,7 Гц), 3,89 (т, 2H, J=4,7 Гц), 3,56 (с, 2H), 1,30 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,86 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
35	7.3.635	(R935160): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,12 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,98 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,59 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,49 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,76 (д, 2H, J=9,3 Гц), 4,82 (т, 1H, J=4,9 Гц), 4,55 (септет, 1H, J=6,4 Гц), 3,89 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,67 (кажущийся кв., 2H, J=5,3 и 4,9 Гц), 1,24 (д, 6H, J=6,4 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 19,56 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
40		
45	7.3.636	(R935161): 5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-[4-(1-этоксикарбонил-1-метил)этилфенил]-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,27 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,67 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,38-7,24 (м, 4H), 7,06 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,46 (дд, 1H, J=8,2 Гц), 4,83 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,66 (т, 1H, J=5,3 Гц), 3,88 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,67 (т, 1H, J=5,3 Гц), 3,66 (т, 1H, J=5,3 Гц), 3,38 (д, 2H, J=5,3 Гц), 1,20 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,17 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
	7.3.637	(R935168): 5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-N2-(4-изопропоксифе-

5	нил)-2,4-пиримидиндиамин	был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор- N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-N2-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,21 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,62 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,48 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,27 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,75 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,65 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,47 (септет, 1H, J=5,8 Гц), 3,38 (д, 2H, J=5,3 Гц), 1,22 (д, 6H, J=5,8 Гц), 1,20 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,97 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).
10	7.3.638 (R935170): 5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор- N4-[3-(2-гидроксиэтоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,23 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,51 (дд, 1H, J=1,7 и 7,6 Гц), 7,30 (кажущийся т, 1H, J=2,3 и 1,7 Гц), 7,19 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,13 (ушир.с, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,96 (т, 1H, J=7,6 Гц), 6,61 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 6,28 (дд, 1H, J=2,3 Гц и 8,2 Гц), 4,84 (т, 1H, J=5,8 Гц), 3,92 (т, 2H, J=5,2 Гц), 3,68 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 14,71 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
15	7.3.639 (R935171): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-пиримидин-2,4-диамина, N4-[4-(1-этоксикарбонил-1-метил)этил)фенил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,24 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,68 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,16 (ушир.с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,94 (т, 1H, 8,8 Гц), 6,30 (м, 1H), 4,64 (т, 1H, J=5,8 Гц), 3,38 (д, 2H, J=5,3 Гц), 1,20 (с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 17,36 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
20	7.3.640 (R935174): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтоксифенил)-N4-(2-гидроксибензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(2-карбометоксибензофур-5-ил)-5-фтор-N4-(4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтоксифенил)-N2-(2-гидроксибензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,26 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=4,1H), 7,99 (с, 1H), 7,52-7,45 (м, 4H), 6,72 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,66 (с, 1H), 5,46 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,82 (т, 1H, J=5,8 Гц), 4,55 (д, 2H, J=5,8 Гц), 3,89 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,67 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 14,97 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).
25	7.3.641 (R935176): N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,22 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,47 (дд, 1H, J=1,1 и 8,2 Гц), 7,27 (т, 1H, J=1,7 Гц), 7,23 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,18 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,61 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 4,85 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,18-4,14 (м, 4H), 3,91 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,68 (кв.т, 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,35 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
30	7.3.642 (R935177): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-N4-(2-гидроксибензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2-карбометоксибензофур-5-ил)-N2-[4-(1-этоксикарбонил-1-метил)этил)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-N4-(2-гидроксибензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,17 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).
35	7.3.643 (R935178): 5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-N4-(2-гидроксибензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2-карбометоксибензофур-5-ил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтил)фенил]-N4-(2-гидроксибензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,93 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,01 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,23 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,03 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,68 (с, 1H), 6,44 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 5,47 (т, 1H, J=5,8 Гц), 4,80 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,55 (д, 2H, J=5,3 Гц), 3,81 (кв.т, 2H, J=5,3 Гц), 3,63 (кв.т, 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 15,41 мин.; чистота: 88%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).
40	7.3.644 (R935181): N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидроксидиметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,24 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,05 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,43 (дд, 1H, J=2,3 Гц, 8,2 Гц), 6,20 (т, 1H, J=2,3 Гц), 4,80 (т, 1H, J=5,8 Гц), 3,83 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,67 (с, 6H), 3,66-3,60 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,78 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 400 (МН ⁺).

5

7.3.645	(R935183): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[4-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,15 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,49 (д, 2H; J=8,8 Гц), 7,40-7,31 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,80 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,82 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,12-4,04 (м, 4H), 3,90 (т, 2H, J=5,2 Гц), 3,70-3,65 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,3 Гц), 2,07 (кв., 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,05 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).

10

7.3.646	(R935186): 5-фтор-N2-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для получения N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин был восстановлен диизобутилгидридом алюминия с образованием 5-фтор-N2-[3-(2-гидроксиэтокси)фенил]-N4-(3,4-пропилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,21 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,07 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,45 (дд, 1H, J=1,7 и 8,3 Гц), 4,82 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,12-4,04 (кажущийся кв., 2H, J=5,3 Гц), 3,86 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,67 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,3 Гц), 2,07 (кв., 2H, J=5,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 17,95 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).

15

7.3.647	N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926720)	В результате реакции N2-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксида лития (LiOH) в тетрагидрофуране: H ₂ O при комнатной температуре образовался N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,01 (ушир.с, 1H), 9,69 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,57 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,50 (с, 1H), 7,35 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,75 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,21 (дд, 1H, J=6,3 и 10,5 Гц), 3,49 (дд, 1H, J=10,5 и 16,5 Гц), 3,17 (дд, 1H, J=6,6 и 16,5 Гц), 1,27 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 22,53 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).

20

7.3.648	N4-(4-трет-бутилфенил)-N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926726)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин и гидроксидом лития, в результате которой образовался N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,88 (ушир.с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,68 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,35-7,31 (м, 3H), 7,26 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,06 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,41 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 4,54 (с, 2H), 1,27 (с, 9H); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): -46463; ЖХ/МС: время удерживания: 22,94 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 411 (МН ⁺).

25

30

7.3.649	5-фтор-N2-[3-(карбоксиметиленокси)фенил]-N4-[4-(изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926731)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(4-изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин и гидроксидом лития, в результате которой образовался 5-фтор-N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-N4-(4-изопропокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 6,19 (ушир.с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,63 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,19-7,14 (м, 2H), 6,96 (т, 1H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=9,6 Гц), 6,28 (дд, 1H, J=2,45 и 9,0 Гц), 4,56 (2кв., 1H, J=6,6 Гц), 3,94 (с, 2H), 1,24 (д, 6H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 20,13 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).

35

7.3.650	N2,N4-бис(4-карбоксиметиленокси)фенил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926560)	В результате гидролиза N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с гидроксидом лития, проведенного по способу, подобному использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, образовался N2,N4-бис(4-карбоксиметиленокси)фенил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,86 (ушир.с, 1H), 7,55 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,32 (ушир.д, 2H, J=9,3 Гц), 6,95 (м, 4H), 4,66 (с, 2H), ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -21852; ЖХ/МС: время удерживания: 15,16 мин.; чистота: 77%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).

40

7.3.651	N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926483)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция N2-(3-этоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин с гидроксидом лития, в результате которой образовался N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,90 (с, 1H), 9,20 (с, 2H), 8,05 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,32-7,21 (м, 3H), 7,08 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,40 (дд, 1H, J=1,8 и 8,2 Гц), 4,53 (с, 2H), 4,20 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 18,26 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).

45

7.3.652	N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-N4-(3-гидрокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945126)	Реакция 5-фтор-N4-(3-гидрокси)фенил]-N2-(3-метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина с LiOH, проведенная по способу, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, дала N2-(3-карбоксиметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидрокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,55 (с, 2H), 6,43 (дд, J=2,1, 8,1 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=2,1 и 7,2 Гц, 1H), 7,06-7,13 (м, 3H), 7,28-7,34 (м, 3H), 8,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 9,22 (ушир., 1H), 9,28 (ушир., 1H), 9,34 (ушир., 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ -163,85; ЖХ/МС: время удерживания: 15,88 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 370,63 (МН ⁺).

5	7.3.653	N2-(4-карбоксиметилен-окси-фенил)-N4-(3,4-этилендиокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926238)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(4-этоксикарбонилметилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и LiOH, и в результате образовался N2-(карбоксиметилениоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,16 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,37 (ушир.д, 2H, J=9 Гц), 7,25 (д, 1H, J=3 Гц), 7,08 (м, 1H), 6,83 (м, 3H), 4,64 (с, 2H), 4,23 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,15 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
10	7.3.654	N2-(4-карбоксиметилен-окси-фенил)-5-Фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926564)	В результате обработки 5-фтор-N2-(4-этоксикарбонилметилениоксифенил)-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина гидроксидом лития по способу, подобному использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, образовался 5-фтор-N2-(4-карбоксиметилениоксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,89 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,34 (дд, 2H, J=2,1 и 9,3 Гц), 7,19-7,08 (м, 2H), 6,98 (дд, 2H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,69 (м, 1H), 4,68 (с, 2H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 21860; ЖХ/МС: время удерживания: 15,69 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 371 (МН ⁺).
15	7.3.655	N2-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926478)	В результате обработки 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина гидроксидом лития по способу, подобному использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, образовался N2-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,97 (ушир.д, 2H), 7,60-7,44 (м, 4H), 7,20-7,05 (м, 3H), 6,69 (ушир.д, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 21844; ЖХ/МС: время удерживания: 16,77 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).
20	7.3.656	N2-(2-карбоксииндол-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926479)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, после обработки N2-(2-этоксикарбонилиндол-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина гидроксидом лития (LiOH) образовался N2-(2-карбоксииндол-5-ил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,83 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 7,30-7,11 (м, 5H), 6,68 (ушир.д, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 16,50 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 380 (МН ⁺).
25	7.3.657	N4-(4-трет-бутилфенил)-N2-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926481)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции гидроксида лития и N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина образовался N4-(4-трет-бутилфенил)-N2-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 9,3 (ушир.д, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,65-7,30 (м, 5H), 1,25 (с, 9H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 21844; ЖХ/МС: время удерживания: 23,32 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 421 (МН ⁺).
30	7.3.658	N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-[3-карбоксиметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940280	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(карбокси)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и Гидроксида лития, в результате которой образовался N4-(3-трет-бутилфенил)-N2-(3-карбоксиметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 23,61 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 410 (М ⁺), 412 (МН ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,45 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,60 (1H, т, J=2 Гц), 7,44-7,34 (3H, м), 7,24-7,15 (2H, м), 6,54 (1H, д, J=7,8 Гц), 4,68 (2H, с), 1,36 (9H, с).
35	7.3.659	N2-(3-карбоксиметиленамино-фенил)-N4-(3,4-этилендиокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950190)	В результате реакции между N2-(3-этоксикарбонилметиленаминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином (0,1 г) и гидроксидом лития (10 эквивалентов) в MeOH:H ₂ O (1:1, по объему), проводившейся на протяжении 1 часа при комнатной температуре, с последующей обработкой водным раствором HCl, образовался сухой остаток. Полученный остаток был отфильтрован, промыт водой и высушен, в результате чего образовался N2-(3-карбоксиметиленаминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 18,23 мин.; чистота: 87,6%; МС (м/з): 412,01 (МН ⁺).
40	7.3.660	N2-(карбоксиметиленамино-фенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтилокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950230)	Способом, подобным использованному для получения N2-(3-карбоксиметиленаминофенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате гидролиза N2-(этоксикарбонилметиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина с гидроксидом лития образовался N2-(карбоксиметиленамино-фенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтилокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 12,15 мин.; чистота: 78,3%; МС (м/з): 413,01 (МН ⁺).
45	7.3.661	5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-N2-[3-[N-(2-гидроксиэтиламино)]-карбонилметиленамино-фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950231)	Смесь N2-(карбоксиметиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамина (10 мг), 2-аминоэтанола (10 эквив.) помещивали в 0,5 мл ДМФ на протяжении 24 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу сушили над MgSO ₄ , растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl ₃ :ацетон, 2:1) с образованием 5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-N2-[3-[N-(2-гидроксиэтиламино)]карбонилметиленаминофенил]-2,4-пири-

		мидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 12,98 мин.; чистота: 92,6%; МС (м/з): 455,97 (МН ⁺).
5	7.3.662	N2-[3-(N-(2-аминоэтиламино)карбонил-метиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950232)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 11,31 мин.; чистота: 93,6%; МС (м/з): 454,94 (МН ⁺).
10	7.3.663	5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-N2-[3-(N-(2-метиламино)карбонилметиленаминофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950233)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 14,93 мин.; чистота: 92,9%; МС (м/з): 426,27 (МН ⁺).
15	7.3.664	5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-N2-[3-(N-(2-метиламино)этиламино)карбонилметиленаминофенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950234)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 11,39 мин.; чистота: 97,7%; МС (м/з): 468,96 (МН ⁺).
20	7.3.665	N2-[3-[N-(2-N-бензиламино)этиламино)карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950235)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 14,39 мин.; чистота: 97,3%; МС (м/з): 545,01 (МН ⁺).
25	7.3.666	5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-N2-[3-(N-(2-морфолино)карбонилметиленаминофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950236)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 15,24 мин.; чистота: 94,6хх%; МС (м/з): 482,40 (МН ⁺).
30	7.3.667	N2-[3-(3-N,N-диметиламинопропил)аминокарбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950237)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 13,33 мин.; чистота: 91,4%; МС (м/з): 497,47 (МН ⁺).
35	7.3.668	N2-[3-[N-(2,3-дигидроксипропил)амино]карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950238)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 12,86 мин.; чистота: 90,0%; МС (м/з): 486,40 (МН ⁺).
40	7.3.669	5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-N2-[3-(N-(2-морфолиноэтиленамино)карбонилметиленаминофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950239)] карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиламино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 13,52 мин.; чистота: 92,4%; МС (м/з): 525,47 (МН ⁺).
45	7.3.670	2,4-бис[N-(L)-N-метилвый эфир L-тирозина]-5-этоксикарбонилпиримидин (R926514) и 5-этоксикарбонил-2-метокси-4-[N-метилвый эфир L-тирозина]пиримидин (R926513) Смесь метилового эфира тирозина (58 мг, 0,3 ммоль), 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидина (44 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (2 мл) нагревали в запаянной трубке при температуре 100°C на протяжении около половины суток, разбавляли водой (20 мл), подкислили 2N HCl и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Растворитель выпаривали, а остаток очищали препаративной ТСХ с применением 30% EtOAc/гексанов с образованием смеси 2,4-бис[N-метилового эфира L-тирозина]-5-этоксикарбонилпиримидина (R926514): ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,60 (1H, J=6,6 Гц), 8,36 (с, 1H), 7,05 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,1 Гц), 6,74 (д, 2H, J=9 Гц), 6,54 (д, 2H, J=9 Гц), 4,82 (т, 2H, J=6 Гц), 4,25 (кв., 2H, J=6,3 Гц), 3,73 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,06 (м, 4H), 1,31 (т, 3H, J=7,2 Гц) и 5-этоксикарбонил-2-метокси-4-[N-метилвый эфир L-тирозина]пиримидина (R926513): ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,78 (с, 1H), 8,65 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,02 (дд, 2H, J=2,1 и 6,3 Гц), 6,77 (дд, 2H, J=2,4 и 6,6 Гц), 4,93 (кв., 1H, J=1,5 и 6,9 Гц), 4,30 (кв., 2H, J=8,1 Гц), 3,90 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,17 (дд, 1H, J=5,4 Гц), 3,06 (дд, 1H, J=7,5 и 7,8 Гц), 1,33 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,58

		мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 376 (М ⁺).
5	7.3.671	N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин (R926252) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис[N-метилового эфира L-тирозина]-5-этоксикарбонилпиримидина, была проведена реакция между 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидином и 3,4-этилендиоксианилином с образованием N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 10,01 (с, 1H), 9,65 (ушир.с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 7,04 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 6,93 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,65 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,28 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,31 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,25 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
10	7.3.672	N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметил-оксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин (R926253) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис[N-метилового эфира L-тирозина]-5-этоксикарбонилпиримидина, была проведена реакция между 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидином и этил 4-аминофеноксиацетатом с образованием N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметил-оксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина (R926253). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,60 (ушир.с, 1H), 7,4 (ушир.с, 1H), 7,33 (д, 4H, J=9Гц), 6,94 (ушир.д, 4H), 4,76 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,44 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,79 (с, 3H), 1,40 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 25,83 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 511 (МН ⁺).
15	7.3.673	2,4-бис[N-этилового эфира (L)-фенилаланина]-5-этоксикарбонилпиримидин (R926526) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис[N-метилового эфира L-тирозина]-5-этоксикарбонилпиримидина, была проведена реакция между 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидином и (L)-этиловым эфиром фенилаланина в MeOH или EtOAc с образованием 2,4-бис[N-этилового эфира (L)-фенилаланина]-5-этоксикарбонилпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,55 (д, 1H, J=7,2 Гц), 8,51 (с, 1H), 7,35-7,10 (м, 10H), 5,88 (д, 1H, J=6 Гц), 4,88 (дд, 1H, J=6,3 Гц), 4,80 (дд, 1H, J=6,3 Гц), 4,23 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,12 (кв., 4H, J=7,2 Гц), 3,65 (т, 2H, J=6 Гц), 3,56 (т, 2H, J=6,0 Гц), 1,30 (т, 2H, J=6 Гц), 1,30 (т, 3H, J=7,2 Гц), 1,20 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,22 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 535 (МН ⁺).
20	7.3.674	2,4-бис[N-этилового эфира L-валина]-5-этоксикарбонилпиримидин (R926527) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис[N-(L)-метил эфира тирозина]-5-этоксикарбонилпиримидина, провели реакцию между 2,4-дихлор-5-этоксикарбонилпиримидином и N-этиловым эфиром L-валина в MeOH или EtOAc с образованием 2,4-бис[N-этилового эфира L-валина]-5-этоксикарбонилпиримидина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,59 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,56 (с, 1H), 5,69 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,62 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,25 (кв., 2H, J=7,5 Гц), 4,20 (м, 4H), 2,20 (м, 2H), 1,34 (т, 3H, J=7,8 Гц), 1,27 (т, 6H, J=7,5 Гц), 1,00 (м, 12H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,27 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
25	7.3.675	5-этоксикарбонил-N2-(3-гидроксифенил)-4-[N-этилового эфира (L)-фенилаланина]-2-пиримидинамин (R926528) В результате реакции 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонилпиримидинамина с 3 эквивалентами N-этилового эфира (L)-фенилаланина в метаноле при 80-100°C на протяжении 24 часов с последующим разбавлением водой и подкисливанием 2N HCl образовался кислый раствор. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с образованием 4-[N-этилового эфира (L)-фенилаланина]-N2-(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,4 (ушир.с, 1H), 9,13 (д, 1H, J=6 Гц), 8,45 (ушир.с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 5H), 7,15 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,73 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 6,67 (дд, 1H, J=1,8 и 7,8 Гц), 4,86 (дт, 1H, J=3 и 5,1 Гц), 4,32 (кв., 2H, J=6,3 Гц), 4,19 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 3,30 (дд, 1H, J=4,8 и 8,7 Гц), 3,18 (дд, 1H, J=5,1 и 8,7 Гц), 1,36 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,65 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,49 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
30	7.3.676	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-4-[N-этилового эфира L-фенилглицина]-2-пиримидинамин (R926536) Способом, подобным использованному для получения 4-[N-этилового эфира (L)-фенилаланина]-N2-(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-этоксикарбонил-4-[N-этилового эфира L-фенилглицина]пиримидином и 3,4-этилендиоксианилином в MeOH или EtOAc образовался N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-этоксикарбонил-4-[N-этилового эфира L-фенилглицина]-2-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,15 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,16 (ушир.с, 1H), 6,80 (м, 2H), 5,75 (д, 1H), 4,24 (м, 6H), 3,66 (с, 3H), 1,35 (т, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 28,16 мин.; чистота: 85%; МС (м/з): 465 (МН ⁺).
35		
40	7.3.677	N4-(4-трет-бутоксикарбонилметил-оксифенил)-5-этоксикарбонил-N2-(4-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926579) Способом, подобным использованному для получения 4-[N-этилового эфира L-фенилаланина]-N2-(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2-пиримидинамина, в результате реакции N4-(4-трет-бутоксикарбонилметил-оксифенил)-2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинамина и метил 4-аминофеноксиацетата образовался N4-(4-трет-бутоксикарбонилметил-оксифенил)-5-этоксикарбонил-N2-(4-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,17 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,45 (ушир.с, 1H), 7,49 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,33 (ушир.с, 1H), 6,87 (д, 2H, J=6 Гц), 6,84 (д, 2H, J=5,7 Гц), 4,63 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,33 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,81 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,39 (т, 3H, J=7,5 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 27,93 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 553 (МН ⁺).
45	7.3.678	N4-(4-трет-бутоксикарбонилметил-оксифенил)-N2-(4-метоксикарбонилметил-оксифенил)-5-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамин (R926580) Способом, подобным использованному для получения 4-[N-этилового эфира L-фенилаланина]-N2-(3-гидроксифенил)-5-этоксикарбонил-2-пиримидинамина, в результате реакции N4-(4-трет-бутоксикарбонилметил-оксифенил)-2-хлор-5-этоксикарбонил-4-пиримидинамина и метил 4-аминофеноксиацетата образовался N4-(4-трет-бутоксикарбонилметил-оксифенил)-5-этоксикарбонил-N2-(4-метоксикарбонилметил-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. 5-метилового эфира образовался в результате реакции перекрестной этерификации в MeOH. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,13 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,45 (ушир.с, 1H), 7,49 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,33 (ушир.с, 1H), 6,87 (м, 4H), 4,63 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,33 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 1,49 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 27,93 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 553 (МН ⁺).

		живания: 27,43 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 539 (МН ⁺).
5	7.3.679	N4-(4-карбоксиметил-енокси-фенил)-5-этоксикарбонил-N2-(4-метоксикарбонилметиленокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина трифторуксусной кислотой в тетрагидрофуране: Н ₂ О при комнатной температуре образовался N4-(4-карбоксиметиленокси-фенил)-5-этоксикарбонил-N2-(4-метоксикарбонилметиленокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,03 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 7,49 (ушир.д, 4Н, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 2Н, J=9,3 Гц), 6,81 (д, 2Н, J=8,1 Гц), 4,70 (с, 2Н), 4,65 (с, 2Н), 4,33 (кв., 2Н, J=6,9 Гц), 3,81 (с, 3Н), 1,49 (с, 9Н), 1,39 (т, 3Н, J=7,5 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,28 мин.; чистота: 73%; МС (м/з): 497 (МН ⁺).
10	7.3.680	N2-(4-карбоксиметиленокси-фенил)-5-этоксикарбонил-N4-(4-метоксикарбонилметил-енокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина (R926584)
		В результате обработки N2-(4-трет-бутоксикарбонилметиленокси-фенил)-5-этоксикарбонил-N4-(4-метоксикарбонилметиленокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина трифторуксусной кислотой в тетрагидрофуране: Н ₂ О при комнатной температуре образовался N2-(4-карбоксиметиленокси-фенил)-5-этоксикарбонил-N4-(4-метоксикарбонилметиленокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,01 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 7,45 (ушир.д, 4Н, J=7,2 Гц), 6,90 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 6,75 (д, 2Н, J=8,4 Гц), 4,80 (с, 2Н), 4,38 (с, 2Н), 4,26 (кв., 2Н, J=7,2 Гц), 3,70 (с, 3Н), 1,30 (т, 3Н, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 22,37 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 497 (МН ⁺).
15	7.3.681	5-карбокси-N2-(3-гидрокси-фенил)-N4-[N-(L)-фенилглицин]-2-пиримидинамин (R926535)
		В результате гидролиза N2-(3-гидрокси-фенил)-5-этоксикарбонил-4-[N-(L)-фенил этил эфира глицина]-2-пиримидинамина гидроксидом лития образовался 5-карбокси-N2-(3-гидрокси-фенил)-N4-[N-(L)-фенилглицин]-2-пиримидинамин. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,89 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,43 (м, 2Н), 7,33 (м, 3Н), 7,14 (м, 2Н), 6,98 (м, 2Н), 6,62 (м, 1Н), 5,71 (с, 1Н); ЖХ/МС: время удерживания: 17,75 мин.; чистота: 73%; МС (м/з): 382 (МН ⁺).
20	7.3.682	5-амино-6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина (R925856)
		Приготовили суспензию 6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3-гидрокси-фенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамина и 10% Pd/C (10% по весу) в этаноле и проведена ее реакция в колбе Парра в атмосфере газообразного водорода (под давлением 1,4 атм) на протяжении 1 часа. Реакционную смесь проотфильтровывали через целит. В результате очистки колоночной хроматографией образовался 5-амино-6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,30 (ушир.с, 1Н), 7,18-7,10 (м, 3Н), 7,00 (т, 2Н, J=8,1 Гц), 6,59-6,54 (м, 1Н), 6,33 (дд, 1Н, J=2,1 и 11,1 Гц), 4,39 (кв., 2Н, J=6,9 Гц), 1,43 (т, 3Н, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 19,24 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 382 (МН ⁺).
25	7.3.683	5-амино-6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3,4-этилендиокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина (R925857)
		Способом, подобным использованному для получения 5-амино-6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция 6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3,4-этилендиокси-фенил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамина, водорода, и 10% Pd/C с образованием 5-амино-6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3,4-этилендиокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,16 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,07 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,04 (дд, 1Н, J=2,4 и 9,0 Гц), 6,84-6,79 (м, 2Н), 6,70 (д, 1Н, J=9,0), 4,43 (кв., 2Н, J=7,8 Гц), 4,25 (с, 4Н), 4,21 (ушир.с, 4Н), 1,43 (т, 3Н, J=7,8 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 23,70 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 466 (МН ⁺).
30	7.3.684	5-амино-N2,N4-бис(этоксикарбонилметил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина (R925865)
		Способом, подобным использованному для получения 5-амино-6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция 6-этоксикарбонил-N2,N4-бис(этоксикарбонилметил)-5-нитро-2,4-пиримидиндиамина, водорода и 10% Pd/C с образованием 5-амино-N2,N4-бис(этоксикарбонилметил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 6,25 (ушир.с, 2Н), 4,38 (кв., 2Н, J=6,9 Гц), 4,23-4,14 (м, 6Н), 4,05 (ушир.с, 2Н), 1,39 (т, 3Н, J=6,9 Гц), 1,30-1,22 (м, 6Н); ЖХ/МС: время удерживания: 17,67 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 370 (МН ⁺).
35	7.3.685	5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметил-енокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина (R926567)
		В результате гидрогенизации N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамина с применением Pd/C в MeOH при давлении 2,7 атм образовался 5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,47 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 7,41 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 6,88 (д, 2Н, J=8,1 Гц), 6,81 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 4,63 (с, 2Н), 4,59 (с, 2Н), 4,41 (кв., 2Н, J=7,5 Гц), 4,29 (м, 4Н), 1,44 (т, 3Н), 1,31 (м, 6Н); ЖХ/МС: время удерживания: 26,15 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 554 (МН ⁺).
40	7.3.686	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметил-енокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина (R926571)
		В сосуд для проведения сухой реакции с резиновой мембраной и трубкой для подачи N ₂ были помещены 5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина, равномолярное количество пиридина и фенил изоцианата при комнатной температуре. Реакция протекала при комнатной температуре при помешивании до следующего дня, и полученную смесь пропустили через н-гексан для осаждения искомого вещества, N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,35 (ушир.т, 5Н, J=8,4 Гц), 7,25 (ушир.т, 2Н, J=7,5 Гц), 7,03 (м, 2Н), 6,81 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 6,76 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 4,60 (с, 2Н), 4,58 (с, 2Н), 4,29 (м, 6Н), 1,45 (м, 9Н); ЖХ/МС: время удерживания: 27,75 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 673 (МН ⁺).
45	7.3.687	5-аллиламинокарбониламино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина (R926585)
		Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметил-енокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамина и изоцианатом аллила для получения 5-аллиламинокарбониламино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина.

		6-этоксикарбонил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 25,60 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 637 (МН ⁺).
5	7.3.688	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(этоксикарбониламино-карбониламино)-2,4-5-пиримидинтриамин (R926586) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамином и изоцианатом этоксикарбонила с образованием N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(этоксикарбониламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 26,79 мин.; чистота: 88%; МС (м/з): 669 (МН ⁺).
10	7.3.689	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(этоксикарбонилметиленаминокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина (R926587) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамином и изоцианатом этилацетила для получения N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(этоксикарбонилметиленаминокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 25,76 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 683 (МН ⁺).
15	7.3.690	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(циклопентиламино-карбониламино)-2,4-пиримидиндиамина (R926588) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(фениламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-амино-N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамином и изоцианатом циклопентила с образованием N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(циклопентиламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 27,36 мин.; чистота: 83%; МС (м/з): 665 (МН ⁺).
20	7.3.691	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(хлорацетиламино-карбониламино)-2,4-пиримидиндиамина (R926589) Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(N-фенилформил-амино)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N5-амино-N2,N4-бис(этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-2,4-пиримидиндиамином и изоцианатом хлорацетилформила для получения N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-(хлорацетиламинокарбониламино)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 26,60 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 580 (МН ⁺).
25	7.3.692	(R920669): N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-трифтор-2,4-пиридиндиамина Смесь 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина (416 мг, 1,9 ммоль), 3,4-этилендиоксианилина (0,5 мл, 4,1 ммоль), и концентрированной HCl (0,1 мл) в 1:9 ацетон/H ₂ O (10 мл) нагревали с обратным холодильником. По истечении одного часа реакция завершилась, что было установлено ТСХ. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 30 мл EtOAc. Органический слой промывали 2 N HCl (2 x 15 мл), водой (15 мл), и высушивали (Na ₂ SO ₄). Органический слой отфильтровывали через силикагель, а фильтратом осадок промывали EtOAc и выпаривали. Полученный материал очищали хроматографией (силикагель, 95:5 дихлорметан/этилацетат), в результате образовался N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-трифтор-2,4-пиридиндиамина (380 мг, 44%): R _f 0,27 (силикагель, 9,5:0,5 дихлорметан/этилацетат); mp 141-143°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,25 (с, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,99 (ушир.с, 1H), 6,93-6,84 (м, 3H), 6,77-6,74 (м, 1H), 6,67 (ушир.с, 1H), 4,29-4,24 (м, 8H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) 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; ИК (НПВО) 3446 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 447 [C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ С) >99% (AUC), t _R = 8,5 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ : С, 56,50; Н, 3,84; N, 12,55, Обнаружено: С, 56,46; Н, 4,41; N, 12,57,
30		
35	7.3.693	(R920668): N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-пиридил)-2,4-пиримидиндиамина Смесь 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (280 мг, 1 ммоль), 3-аминопиридина (113 мг, 1,2 ммоль), натрия т-бутилата (134 мг, 1,4 ммоль), бинап (38 мг, 0,06 ммоль), и палладий (II)ацетата (14 мг, 0,06 ммоль) в 9 мл толуола продували азотом (3 цикла попеременной подачи азота и вакуума). Смесь нагревали до 80°C (температура масляной бани). По прошествии 24 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней были добавлены EtOAc (30 мл) и вода (10 мл). После помешивания в течение 15 минут, осадок собирали фильтрованием. Состав сухого остатка (150 мг) определили посреством ¹ H ЯМР и масс спектрами ионизации электрораспылением (анализ органического слоя фильтрата ТСХ показал только исходные материалы). Сырой продукт довели до кашицеобразного состояния в 2 N HCl и эту смесь отфильтровывали. Фильтрат нейтрализовали 10% водным раствором NaOH и выпаривали. Полученный материал суспендировали метанолом и удаляли твердые частицы фильтрованием. Выпаренный остаток размешали до кашицеобразного состояния в CH ₃ CN и также добавляли трифторуксусную кислоту с образованием раствора. К раствору добавляли N,N-диизопропилэтиламид, сухой осадок отделяли фильтрованием с промывкой CH ₃ CN а затем Et ₂ O с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-пиридил)-2,4-пиримидиндиамина (55 мг, 14%): R _f 0,42 (силикагель, 4:1:0,1:0,1 дихлорметан/этилацетат/метанол/концентрированный гидроксид аммония); mp 251-253°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,38 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,20-8,17 (м, 1H), 8,09-8,08 (м, 2H), 7,29-7,28 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,83-6,80 (м, 1H), 4,24 (м, 4H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, DMSO-d ₆) 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; ИК (НПВО) 3264, 3195 см ⁻¹ ; ХИАД МС m/z 340 [C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₂ +
40		
45		

		H] ⁺ . Аналогичным образом рассчитано для C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₂ ·0,5H ₂ O: C, 58,70; H, 4,20; N, 20,13, Обнаружено: C, 58,71; H, 4,20; N, 19,51
5	7.3.694	(R920664): N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-н-гексилоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин
10		К размешиваему магнитным способом раствору 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (0,25 г, 0,89 ммоль) в этиленгликоле (3,0 мл) в азотной атмосфере при комнатной температуре был добавлен N,N-диизопропилэтиламин (0,12 г, 0,89 ммоль), а затем 4-гексилоксианилин (0,27 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 170°C на протяжении 5,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и секционировали между водой (20 мл) и хлороформом (20 мл). Водный слой извлекали хлороформом (20 мл) и смесь органических слоев была высушена (Na ₂ SO ₄), отфильтрована и выпарена в вакууме. Полученный неочищенный сухой остаток бурого цвета очищали хроматографией (силикагель, 2:1 гексаны/этилацетат) с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-н-гексилоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (0,09 г, 23%) в виде белого
15		сухого остатка: R _f 0,53 (силикагель, 4:1 хлороформ/этилацетат); mp 115-117°C; ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7,90 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,29 (д, J=2,5 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,88-6,82 (м, 3H), 6,61 (с, 1H), 4,29 (д, J=3,1 Гц, 4H), 3,94 (т, J=6,6, 6,7 Гц, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 1,35 (м, 4H), 0,92 (м, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) 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; ИК (НПВО) 3357 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 439 [C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ В) 98,5% (AUC), t _R = 7,9 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃ : C, 65,74; H, 6,21; N, 12,78, Обнаружено: C, 65,34; H, 6,19; N, 12,96
20	7.3.695	(R920666): N2-(4-н-бутилоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамин
25		К размешиваему магнитным способом раствору 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (0,25 г, 0,89 ммоль) в этиленгликоле (3,0 мл) в азотной атмосфере при комнатной температуре был добавлен N,N-диизопропилэтиламин (0,12 г, 0,89 ммоль), а затем 4-бутоксанилин (0,18 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 185°C на протяжении 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и секционировали между водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Водный слой извлекали этилацетатом (20 мл), смесь органических слоев высушивали (Na ₂ SO ₄), отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Образовавшийся неочищенный сухой остаток бурого цвета очищали хроматографией (силикагель, 2:1 гексаны/этилацетат) с образованием N2-(4-н-бутилоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамина (0,18 г, 49%) в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета: R _f 0,66 (силикагель, 4:1 хлороформ/этилацетат); mp 133-135°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,90-6,81 (м, 4H), 6,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,94 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,55-1,42 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 156,3, 155,1, 150,4, 143,6, 142,7, 140,3, 140,0, 139,4, 133,0, 131,7, 121,9, 117,3, 115,0, 114,7, 110,8, 68,2, 64,7, 64,5, 31,6, 19,4, 14,0; ИК (НПВО) 3356 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 411 [C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) >99% (AUC), t _R = 17,3 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃ : C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65, Обнаружено: C, 62,64; H, 5,59; N, 13,15
30	7.3.696	(R920670): N4-(4-этилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин
35		К раствору 2-хлор-N4-(4-этилоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (0,25 г, 0,93 ммоль) в этиленгликоле (3 мл) в азотной атмосфере при комнатной температуре был добавлен i-Pr ₂ EtN (0,93 ммоль), а затем 3,4-этилендиоксианилин (0,17 г, 1,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 200°C на протяжении 5 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь была секционирована между H ₂ O (20 мл) и EtOAc (20 мл) и водный слой извлекали EtOAc (20 мл). Смесь органических слоев была высушена (Na ₂ SO ₄), отфильтрована и выпарена в вакууме. Образовавшийся неочищенный сухой остаток бурого цвета очищали хроматографией (2:1 CHCl ₃ /EtOAc) с образованием N4-(4-этилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (0,21 г, 60%) в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета: R _f 0,42 (4:1 CHCl ₃ /EtOAc); mp 163,8-167,2°C (DSC); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,17 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 3H), 6,80-6,75 (м, 2H), 6,64 (ушир.с, 1H), 4,26-4,21 (м, 4H), 4,03 (кв., J=7,0, 2H), 1,42 (т, J=6,9 Гц, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 156,1, 150,6, 143,6, 142,8, 140,3, 140,0, 139,5, 139,3, 134,0, 130,8, 123,2, 117,2, 115,1, 113,6, 109,4, 64,6, 64,0, 15,1; ИК (НПВО) 3403 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 383 [C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 98,1% (AUC), t _R = 12,0 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₃ : C, 62,82; H, 5,01; N, 14,65, Обнаружено: C, 62,06; H, 5,01; N, 14,35,
40	7.3.697	(R920671): N4-(4-н-бутилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамин
45		Способом, подобным использованному для получения N4-(4-этилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 2-хлор-N4-(4-н-бутилоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3,4-этилендиоксианилином с образованием N4-(4-н-бутилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамина. Сырой продукт очищали хроматографией (2:1 CHCl ₃ /EtOAc); (0,17 г, 52%) в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета: R _f 0,51 (4:1 CHCl ₃ /EtOAc); mp 149,6-151,4°C (DSC); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 3H), 6,78-6,75 (м, 2H), 6,62 (ушир.с, 1H), 4,26-4,22 (м, 4H), 3,96 (т, J=6,5, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,56-1,44 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H); ¹³ C ЯМР

		(75 МГц, CDCl ₃) δ 156,1,150,8, 143,6, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,4, 68,2, 64,6, 31,6, 19,4, 14,0; ИК (НПВО) 3365 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 411 [C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 99,0% (AUC), t _R = 13,2 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃ : C, 64,38; H, 5,65; N, 13,65, Обнаружено: C, 63,63; H, 5,60; N, 13,38
5		
10	7.3.698	(R920672): N4-(4-н-гексилокси-фенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридин-диамин Способом, подобным использованному для получения N4-(4-этилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамина, была проведена реакция между 2-хлор-N4-(4-н-гексилоксифенил)-5-фтор-4-пиридинамином и 3,4-этилендиоксанилином с образованием N4-(4-н-гексилоксифенил)-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиридиндиамина. Сырой продукт очищали хроматографией (2:1 CHCl ₃ /EtOAc) (0,22 г, 69%) в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета: R _f 0,54 (4:1 CHCl ₃ /EtOAc); mp 124,0-125,2°C (DSC); ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 3H), 6,78-6,74 (м, 2H), 6,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,26-4,22 (м, 4H), 3,96 (т, J=6,5, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,51-1,42 (м, 2H), 1,36-1,32 (м, 4H), 0,93-0,89 (т, J=6,7 Гц, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 156,1, 150,5, 143,5, 143,0, 142,8, 140,2, 139,9, 139,5, 139,2, 133,9, 130,7, 123,1, 117,1, 115,0, 113,5, 109,3, 68,5, 64,7, 64,5, 31,8, 29,5, 25,9, 22,8, 14,2; ИК (НПВО) 3378 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 439 [C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) >99% (AUC), t _R = 14,6 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₃ : C, 65,74; H, 6,21; N, 12,78, Обнаружено: C, 65,52; H, 6,23; N, 12,66
15		
20	7.3.699	(R920818): 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси-фенил]-2,4-пиридиндиамин К смеси 4-амино-[(1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]бензол (1,2 г, 6,2 ммоль), 1-пропанола (40 мл) и трифторуксусной кислоты (1 мл) был добавлен 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиридиндиамин (1,5 г, 6,2 ммоль). Смесь нагревали до 110°C на протяжении 17 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Получившийся фиолетовый осадок собирали фильтрацией, с промывкой 1-пропанолом (30 мл) с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиридиндиамина (1,6 г, 65%) в виде грязно-белого сухого остатка: R _f 0,55 (6:3:1 CHCl ₃ /CH ₃ OH/NH ₄ OH); mp (DSC) 191,2-193,7°C, 257,2-260,0°C, 344,7-345,2°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,39 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,04 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,05 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,50 (дд, J=1,8, 8,1 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, DMSO-d ₆) δ 157,3, 155,3, 153,5, 151,9, 149,8, 149,7, 141,0 (д, J _{C-F} = 150,0 Гц), 139,7, 138,7, 135,0, 128,9, 120,2, 114,8, 110,3, 108,7, 59,6; ИК (НПВО) 3338, 2923, 2581, 1724, 1661, 1580, 1557 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 395 [C ₁₈ H ₁₅ FN ₈ O ₂ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 96,5% (AUC), t _R = 6,9 мин
25		
30	7.3.700	(R920819): N4-(3-гидроксифе-нил)-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетра-зол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиридиндиамин К смеси 4-амино-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленокси]бензола (0,1 г, 0,5 ммоль), 1-пропанола (2 мл) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) был добавлен 2-хлор-N4-(3-гидрокси-фенил)-4-пиридиндиамин (0,1 г, 0,5 ммоль). Смесь нагревали до 110°C на протяжении 17 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Получившийся фиолетовый осадок был собран фильтрацией, с промывкой 1-пропанолом (5 мл) с образованием N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиридиндиамина (59,4 мг, 30%) в виде грязно-белого сухого остатка: R _f 0,51 (6:3:1 CHCl ₃ /CH ₃ OH/NH ₄ OH); mp 292-295°C разл.; ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,34 (с, 2H), 9,13 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,19 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,43 (дд, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 6,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, DMSO-d ₆) δ 160,4, 158,5, 157,5, 154,0, 153,7, 152,2, 140,6, 134,4, 129,1, 120,9, 114,7, 111,0, 109,5, 107,2, 98,4, 59,6; ИК (НПВО) 3321, 2920, 2581, 1649, 1605, 1487 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 377 [C ₁₈ H ₁₆ N ₈ O ₂ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 97,6% (AUC), t _R = 7,6 мин
35		
40	7.3.701	(R920820): N4-(3-гидроксифе-нил)-5-метил-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиридин-диамин К смеси 4-амино-[(1H,1,2,3,4-тетразолил)метиленокси]бензола (0,2 г, 0,9 ммоль), 1-пропанол (4 мл) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) был добавлен 2-хлор-N4-(3-гидрокси-фенил)-5-метил-4-пиридиндиамин (0,2 г, 0,9 ммоль). Смесь нагревали до 110°C на протяжении 17 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Получившийся фиолетовый осадок собирали фильтрацией, промывали 1-пропанолом (10 мл) с образованием N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-N2-[4-(1H,1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиридиндиамина (0,3 г, 89%) в виде грязно-белого сухого остатка: R _f 0,44 (6:3:1 CHCl ₃ /CH ₃ OH/NH ₄ OH); mp (DSC) 255,3-262,4°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,32 (с, 1H), 9,65 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,38 (д, J=10,5 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,90 (д, J=10,5 Гц, 2H), 6,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 2,14 (с, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, DMSO-d ₆) δ 161,6, 157,9, 154,5, 153,7, 151,2, 140,4, 138,2, 130,1, 129,4, 123,3, 115,9, 115,4, 113,5, 112,4, 107,5, 59,8, 13,7; ИК (НПВО) 3214, 3051, 2157, 1632, 1596, 1547 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 391 [C ₁₉ H ₁₈ N ₈ O ₂ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) >99% (AUC), t _R = 7,9 мин
45		
	7.3.702	N4-(3-бензилоксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиридиндиамин Смесь N4-(3-бензилоксифенил)-2-хлор-4-пиридиндиамина (0,25 г, 0,82 ммоль), 4-амино-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси-бензола (0,17 г, 0,82 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) в 1-пропанол (10 мл) нагревали до 110°C на протяжении 24 часов. Реакционную смесь выпаривали для удаления большей части 1-пропанола, сырой продукт подвергали предварительной адсорбции на силикагель с применением 95:5 дихлорметана/метанола и очищали флэш-хроматографией (95:5 дихлорметан/метанол) с образованием

		N4-(3-бензилоксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета (0,20 г, 52%): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (ушир.с, 1H), 7,86 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,53-7,20 (м, 13H), 7,14 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,13 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,04 (с, 3H); ESI MC m/z 481 $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$
5	7.3.703	(R920917): N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин Смесь N4-(3-бензилоксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина (0,20 г, 0,42 ммоль) и 5% Pd/C (0,10 г) в растворе 14:1 этанола/концентрированной хлороводорода (40 мл) при комнатной температуре встряхивалась в водородной атмосфере под давлением 3,4 атм. По прошествии 3 часов поглощение водорода прекратилось. Реакционную смесь проотфильтровывали через диатомовую землю, сухие остатки промывали раствором 95:5 дихлорметана/метанола, а фильтрат выпаривали с образованием N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина (0,16 г, 95%) в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета: R_f 0,23 (95:5 дихлорметан/метанол); mp (DSC) 207,1-212,8, 287,4-295,7°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (ушир.с, 1H), 10,81 (ушир.с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,72 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,20-7,00 (м, 3H), 6,61 (м, 2H), 6,46 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,40 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 161,3, 160,1, 157,0, 154,3, 151,6, 141,7, 137,6, 129,1, 128,6, 123,4, 114,4, 111,9, 111,5, 108,3, 98,6, 59,6, 38,0; ИК (НПВО) 2975, 1639, 1602, 1521 cm^{-1} ; ESI MC m/z 391 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$; ВЭЖХ (Способ А) 94,9% (AUC), t_R =8,19 мин
10	7.3.704	N4-(3-бензилоксифенил)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин Смесь N4-(3-бензилоксифенил)-2-хлор-4-пиримидинамина (0,52 г, 1,69 ммоль), 4-амино-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксибензола (0,34 г, 1,69 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,4 мл) в 1-пропанол (10 мл) нагревали до 110°C на протяжении 24 часов. Реакционную смесь выпаривали для удаления большей части 1-пропанола. Сырой продукт подвергали предварительной адсорбции на силикагель с применением 95:5 дихлорметана/метанола и очищали флэш-хроматографией (95:5 дихлорметан/метанол) с образованием искомого вещества, N4-(3-бензилоксифенил)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина, в виде сухого остатка желтовато-коричневого цвета. (0,41 г, 51%): ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,85 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,49-7,04 (м, 14H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,60-6,72 (м, 1H), 6,11 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,34 (с, 3H); ESI MC m/z 481 $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$
15		
20		
25	7.3.705	(R920910): N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин Смесь N4-(3-бензилоксифенил)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина (0,40 г, 0,42 ммоль) и 5% Pd/C (0,10 г) в растворе 14:1 этанола/концентрированной хлороводорода (40 мл) при комнатной температуре встряхивалась в водородной атмосфере под давлением 3,4 атм. По прошествии 3 часов поглощение водорода прекратилось. Реакционную смесь проотфильтровывали через диатомовую землю, сухие остатки промывали раствором 95:5 дихлорметана/метанола, а фильтрат выпаривали с образованием N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина (0,29 мг, 89%) в виде сухого остатка бежевого цвета: R_f 0,43 (95:5 дихлорметан/метанол); mp 140-152°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (ушир.с, 1H), 9,98 (ушир.с, 1H), 9,52 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,18-7,01 (м, 3H), 6,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,37 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,13 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 160,2, 157,2, 154,5, 153,0, 151,2, 146,8, 139,9, 131,8, 128,7, 122,3, 114,7, 111,4, 110,5, 107,5, 99,5, 59,5, 33,3; ИК (НПВО) 3042, 1578, 1504, 1459 cm^{-1} ; ESI MC m/z 391 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$; ВЭЖХ (Способ А) 95,8% (AUC), t_R =8,82 мин
30		
35	7.3.706	(R920861): 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин Смесь 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (0,22 г, 0,93 ммоль), 4-амино-[(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]-бензола (0,19 г, 0,93 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) в 1-пропанол (8 мл) нагревали до 110°C на протяжении 24 часов. Реакционную смесь выпаривали для удаления большей части 1-пропанола. Сырой продукт подвергали предварительной адсорбции на силикагель с применением 95:5 дихлорметана/метанола и очищали флэш-хроматографией (95:5 дихлорметан/метанол) с образованием искомого вещества, 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина, в виде фиолетового сухого остатка (0,18 г, 49%): R_f 0,47 (95:5 метилен хлорид/метанол); mp 219-224°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,05 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,27 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,0, 2,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,11 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 157,4, 155,5, 151,7, 151,6, 149,6, 149,5, 142,0, 142,0, 139,3 (д, $J_{\text{C-F}}$ = 127,5 Гц), 135,3, 128,9, 120,1, 114,9, 112,3, 110,3, 108,5, 58,5, 33,9; ИК (НПВО) 3278, 1586, 1542, 1508 cm^{-1} ; ESI MC m/z 409 $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}_2 + \text{H}]^+$; ВЭЖХ (Способ А) 98,2% (AUC), t_R =7,69 мин. Аналогичным образом рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,74; H, 4,23; N, 26,88, Обнаружено: C, 54,55; H, 4,02; N, 26,62
40		
45		
	7.3.707	(R920860): 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин Смесь 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина (0,31 г, 1,28 ммоль), 4-амино-[(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси]-бензола (0,26 г, 1,28 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) в 1-пропанол (8 мл) нагревали до 110°C на протяжении 24 часов. Реакционную смесь выпаривали для удаления большей части 1-пропанола. Сырой продукт подвергали предварительной адсорбции на силикагель с применением

5		95:5 дихлорметана/метанола и очищали флэш-хроматографией (95:5 дихлорметан/метанол) с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина в виде фиолетового сухого остатка (0,20 г, 37%); R _f 0,63 (95:5 дихлорметан/метанол); mp 220-224°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (дт, J=2,8, 8,0 Гц, 2H), 6,91 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,39 (с, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d ₆) δ 162,2, 157,4, 155,5, 152,1, 149,6, 149,5, 140,9 (д, J _{C-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; ИК (НПВО) 3274, 1587, 1507 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 409 [C ₁₉ H ₁₇ FN ₈ O ₂ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 97,2% (AUC), t _R = 8,04 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₁₉ H ₁₇ FN ₈ O ₂ ; C, 55,88; H, 4,20; N, 27,44, Обнаружено: C, 55,56; H, 4,10; N, 27,17
10		Смесь 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-4-пиримидинамина (0,20 г, 0,85 ммоль, 4-амино-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси)-бензола (0,17 г, 0,85 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) в 1-пропанол (8 мл) нагревали до 110°C на протяжении 24 часов. Реакционную смесь выпаривали для удаления большей части 1-пропанола. Сырой продукт подвергали предварительной адсорбции на силикагель с применением 95:5 дихлорметана/метанола и очищали флэш-хроматографией (95:5 дихлорметан/метанол) с образованием N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина в виде фиолетового сухого остатка (0,18 г, 52%); R _f 0,61 (95:5 дихлорметан/метанол); mp 209-211°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,30 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,18-7,05 (м, 3H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,48 (дт, J=7,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,39 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d ₆) δ 161,7, 158,6, 157,5, 156,7, 154,7, 151,2, 140,2, 134,6, 134,6, 128,1, 119,3, 114,0, 112,6, 109,4, 108,9, 104,7, 59,8, 38,0, 12,9; ИК (НПВО) 3003, 1602, 1581, 1531, 1507 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 405 [C ₂₀ H ₂₀ N ₈ O ₂ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 96,8% (AUC), t _R = 8,23 мин.
15	7.3.708	(R920894): N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-N2-[4-(1-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин
20		Смесь 2-хлор-N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-4-пиримидинамина (0,20 г, 0,85 ммоль), 4-амино-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленокси)-бензола (0,17 г, 0,85 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) в 1-пропанол (8 мл) нагревали до 110°C на протяжении 24 часов. Реакционную смесь выпаривали для удаления большей части 1-пропанола. Сырой продукт подвергали предварительной адсорбции на силикагель с применением 95:5 дихлорметана/метанола и очищали флэш-хроматографией (95:5 дихлорметан/метанол) с образованием N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамина в виде фиолетового сухого остатка (0,14 г, 42%); R _f 0,44 (95:5 дихлорметан/метанол); mp 219-221°C; ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,20-7,07 (м, 3H), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,50 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d ₆) δ 158,0, 157,0, 156,1, 154,3, 150,6, 150,0, 139,6, 134,6, 127,5, 118,6, 113,7, 112,0, 108,8, 108,2, 104,2, 57,4, 32,7, 12,3; ИК (НПВО) 3428, 1595, 1567, 1509 см ⁻¹ ; ESI MC m/z 405 [C ₂₀ H ₂₀ N ₈ O ₂ + H] ⁺ ; ВЭЖХ (Способ А) 98,5% (AUC), t _R = 7,89 мин. Аналогичным образом рассчитано для C ₂₀ H ₂₀ N ₈ O ₂ , H ₂ O: C, 57,00; H, 5,02; N, 26,59, Обнаружено: C, 56,86; H, 4,92; N, 26,50
25	7.3.709	(R920893): N4-(3-гидроксифенил)-5-метил-N2-[4-(2-метил-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидинамин
30	7.3.710	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-5-(1,2,3,4-тетразол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R925810)
35	7.3.711	N2-[4-(N-циклопропилметиламино)карбонилметиленокси-фенил]-5-этоксикарбонил-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925838)
40	7.3.712	5-этоксикарбонил-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(N-метиламино)карбонилметиленокси-фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R925839)
45	7.3.713	N2-[4-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленокси-фенил]-5-этоксикарбонил-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925840)
	7.3.714	N2,N4-бис[4-[N-(3-метоксибензиламино)карбонилметиленокси-фенил]-5-бром-2,4-пиримидиндиамин (R925841)

			МС: время удерживания: 25,94 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 727 (МН ⁺).
5	7.3.715	5-бром-N4-[4-[(N-циклопропилметиламино) карбонилметилениоксифенил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925842)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 5-бром-N4-(4-этоксикарбонилметилениоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и циклопропилметиламина образовался 5-бром-N4-[4-(N-циклопропилметиламино)карбонилметилениоксифенил]-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 20,63 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 485 (МН ⁺).
10	7.3.716	5-бром-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-(N-3-метоксибензиламино) карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R925843)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 5-бром-N4-(4-этоксикарбонилметилениоксифенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и 3-метоксибензиламина образовался 5-бром-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[4-(N-3-метоксибензиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 22,34 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 551 (МН ⁺).
	7.3.717	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R926698)	Способом, подобным использованному для получения N4-(4-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(2,3-дигидро-2-карбоксибензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин и гидроксидом лития с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-карбоксибензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина.
15	7.3.718	N2,N4-бис(4-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926016)	Способом, подобным использованному для получения N2-N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-трифторметиланилином образовался N2,N4-бис(4-трифторметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,06 (ушир.с, 1H), 7,75 (д, 2H, J=9 Гц), 7,67 (д, 2H, J=9 Гц), 7,63 (д, 2H, J=9 Гц), 7,54 (д, 2H, J=9 Гц), 7,19 (ушир.с, 1H), 6,96 (с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): δ -17598 (с, 3F), -17676 (с, 3F), -46549 (с, 1F); чистота по ВЭЖХ: 85%.
20	7.3.719	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-N4-(3,4-метиленидиокси-фенилгидразинил)-5-фтор-2-пиримидинамин (R926406)	Способом, подобным использованному для получения N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин, в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-метиленидиокси-фенилгидразинил)-4-пиримидинамина с 3,4-этилендиоксанилином образовался N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(3,4-метиленидиокси-фенилгидразинил)-2-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,82 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,52 (дд, 1H, J=1,8 и 7,5 Гц), 7,40 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,92 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,85 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 6,45 (д, 1H, J=9 Гц), 6,06 (с, 2H), 4,10 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 12,14 мин.; чистота: 88%; МС (м/з): 426 (МН ⁺)
25	7.3.720	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленидиокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамин (R926566)	К раствору 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (0,264 г, 1 ммоль) в EtOAc (10 мл) при температуре 0°С добавляли диэтилопропилэтиламин (0,200 мл), затем этил 4-аминофеноксиацетата (0,585 г, 3 ммоль), после чего встряхивали при комнатной температуре на протяжении 2 ч. Реакция была погашена водой и экстрагирована EtOAc. Экстракт EtOAc был промыт 2N HCl и водой. Растворитель был выпарен, а остаток очищали кристаллизацией с применением EtOAc/гексанов с образованием N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметиленидиокси-фенил)-6-этоксикарбонил-5-нитро-2,4-пиримидиндиамина (R926566). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): 10,32 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,32 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,93 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,67 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,47 (кв., 2H, J=7,5 Гц), 4,30 (м, 4H), 1,42 (т, 3H, J=6,9 Гц), 1,31 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,10 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 584 (МН ⁺).
30	7.3.721	N2,N4-бис[2-(метилтио)-1,3-бензотиаз-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950202)	Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 2,4-дихлор-5-фторпиримидином и 2-(метилтио)-1,3-бензотиазол-6-амином с образованием N2,N4-бис[2-(метилтио)-1,3-бензотиаз-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 24,98 мин.; чистота: 84,6%; МС (м/з): 486,80 (МН ⁺).
35	7.3.722	N4-[3-(2-гидроксиэтиленамино) фенил]-N2-[3-(N-(N-метил)-пиперазино)-карбонилметиленамино-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950240)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(карбониметиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиленамино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин и N-метилпиперазином с образованием N4-[3-(2-гидроксиэтиленамино)фенил]-N2-[3-(N-(N-метил)-пиперазино)карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 13,36 мин.; чистота: 97,6%; МС (м/з): 495,42 (МН ⁺).
40	7.3.723	N4-[3-(2-гидроксиэтиленамино) фенил]-N2-[3-(N-пиперазино)-карбонилметиленамино-фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950241)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между N2-(карбониметиленаминофенил)-5-фтор-N4-[3-(2-гидроксиэтиленамино)фенил]-2,4-пиримидиндиамин и пиперазином с образованием N4-[3-(2-гидроксиэтиленамино)фенил]-N2-[3-(N-пиперазино)-карбонилметиленаминофенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 13,21 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 481,40 (МН ⁺).
45	7.3.724	(+)-N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(3-(3-карбокси-3-D,L-N-фталоиламино)-пропиленкарбониламинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950251)	Была проведена реакция между N2,N4-Бис(4-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и N-фталоил-DL-ангидридом глутаминовой кислоты в ДМФ с образованием N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-(3-(3-карбокси-3-D,L-N-фталоиламино)пропиленкарбониламинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,41 мин.; чистота: 95,7%; МС (м/з): 569,98 (МН ⁺).

5	7.3.725	(+)-N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(3-карбокси-3-амино)пропиленкарбонил-аминофенил]-2,4-пиримидин-диамин (R950255)	В результате реакции (+)-N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(3-карбокси-3-D,L-N-фталон-ламино)пропиленкарбониламинофенил]-2,4-пиримидиндиамина с гидразином образовался N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(3-карбокси-3-амино)пропиленкарбониламинофенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 11,98 мин.; чистота: 90,1%; МС (м/з): 440,3 (МН ⁺).
	7.3.726	5-метоксикарбонил-N2,N4-бис[4-(N-пирролидино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926559)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, была проведена реакция между 5-этоксикарбонил-N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и пирролидином, результате которой образовался 5-метоксикарбонил-N2,N4-бис[4-(N-пирролидино)метоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. Сложный этиловый эфир в 5-позиции был замещен сложным метиловым эфиром в метаноле как растворителе. МС (м/з): 575 (МН ⁺).
	7.3.727	N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметилениокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925565)	Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, была проведена реакция между 2,4-дихлор-5-фторпиримидином и этил 4-аминофеноксацетатом с образованием N2,N4-бис(4-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. МС (м/з): 485 (МН ⁺).
10	7.3.728	N2-(3-этоксикарбонилметилениокси-фенил)-5-этоксикарбонил-N4-(3,4-тетрафторэтилен-диооксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926799)	Способом, подобным использованному для получения N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции между этил 3-аминофеноксацетатом и 2-хлор-5-этоксикарбонил-N4-(3,4-тетрафторэтилендиоксифенил)-4-пиримидинамином образовался N2-(3-этоксикарбонилметилениоксифенил)-5-этоксикарбонил-N4-(3,4-тетрафторэтилендиоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. МС (м/з): 567 (МН ⁺).
15			
20	7.3.729	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-биотинилэтиламино]-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926811)	К раствору D-(+)-биотина и N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМФ при температуре -20°C был добавлен диизопропилэтиламин и смесь встряхивали на протяжении 10 минут. К этой смеси добавляли бензотриазол-1-ил-окси-трис (диметиламино)-фосфонийгексафторфосфат, после чего смесь встряхивали при комнатной температуре на протяжении 24 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт этилацетата промывали водным раствором NaHCO ₃ , а затем водой. Остаток, полученный после удаления растворителя, очищали препаративной ТСХ с образованием искомого вещества, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[N-2-(D)-(+)-биотинилэтиламино] карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,29 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 682 (М ⁺).
	7.3.730	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2[2-(N-метил-N-2-гидрокси-этил)карбонил-бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926725)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин, была проведена реакция между 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2[2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамином и 2-(N-метил)этанол амином и в результате образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2[2-(N-метил-N-2-гидроксиэтил)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 14,87 мин.; чистота: 98%; МС: 438 (МН ⁺).
30	7.3.731	N2,N4-бис(3-этоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926228)	Способом, подобным использованному для получения N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции между 2,4-дихлор-5-фторпиримидином и 3-этоксикарбониланилином образовался N2,N4-бис(3-этоксикарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 26,55 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 425 (МН ⁺).
	7.3.732	N2-(3-хлор-4-метилбензил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R908696)	Способом, подобным использованному для получения N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции 2-хлор-N4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-метилбензиламинообразовался N2-(3-хлор-4-метилбензил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 25,38 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 401 (МН ⁺).
35	7.3.733	(+)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-фенилэтил)-2,4-пиримидиндиамин (R908697)	Способом, подобным использованному для получения N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции 2-хлор-N4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с (+)-2-аминоэтилбензолом образовался (+)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-фенилэтил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 23,48 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 367 (МН ⁺).
40	7.3.734	N2-(3-этоксикарбонилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R925745)	Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, реакция 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-этоксикарбониланилина дала N2-(3-этоксикарбонилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,04 (ушир.с, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,90 (ушир.д, 1H), 7,68 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 7,35 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,28 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,07 (с, 1H), 6,93 (дд, 1H, J=3 и 8,7 Гц), 6,83 (д, 1H, J=9 Гц), 6,64 (ушир.с, 1H), 4,36 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,26 (с, 4H), 1,35 (т, 3H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): - 47247; ЖХ/МС: время удерживания: 15,88; чистота: 100%; МС (м/з): 411 (МН ⁺). N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920394)
45	7.3.735	N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920394)	Раствор N-метил 3-аминофеноксацетамида (1 эквивалент) и 2-хлор-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (1,2 эквивалента) в MeOH подвергался встряхиванию в герметично закрытой пробирке при температуре 100°C на протяжении 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры он был разбавлен этилацетатом. полученный сухой остаток был отфильтрован и промыт смесью этилацетата: н-гексанов (1:1; по объему) с образованием N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-

		метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,05 (ушир.с, 1H), 9,83 (ушир.с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,98 (м, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,60 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=3,3 Гц); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
5	7.3.736	N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонил-метилен-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920396) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,21 (ушир.с, 1H), 10,00 (ушир.с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,00 (ушир.д, 1H, J=4,2 Гц), 7,77 (дд, 2H, J=2,1 и 7,6 Гц), 7,37 (дд, 2H, J=2,1 и 7,6 Гц), 7,17 (м, 3H), 8,63 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 4,37 (с, 2H), 2,64 (д, 3H, 4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 402 (МН ⁺)
10	7.3.737	N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920397) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин реакция N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином давала N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,02 (ушир.с, 1H), 9,76 (ушир.с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,08 (м, 1H), 7,97 (ушир.д, 1H, J=4,8 Гц), 7,77 (м, 1H), 7,55 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,18 (м, 3H), 6,58 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 2,63 (д, 1H, J=2,7 Гц); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС: 434 (МН ⁺).
15	7.3.738	5-фтор-N4-(6-метилпиридин-2-ил)-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920399) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(6-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N4-(6-метилпиридин-2-ил)-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,00 (ушир.с, 1H), 9,60 (ушир.с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,95 (м, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,10 (м, 3H), 6,55 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,40 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=3,6 Гц), 2,45 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
20	7.3.739	N4-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920405) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции, проведенной между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-N4-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-фтор-4-пиримидинамином, образовался N4-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,04 (ушир.с, 1H), 9,53 (ушир.с, 1H), 8,40 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,22 (м, 2H), 7,88 (ушир.д, 1H, J=4,5 Гц), 7,86 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,40 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,19 (м, 2H), 6,51 (ушир.дд, 1H, J=1,2 и 9 Гц), 4,38 (с, 2H), 2,64 (д, 3H, J=3,3 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 403 (МН ⁺).
25	7.3.740	N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920406) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,72 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,93 (т, 1H, J=3,0 Гц), 8,28 (м, 1H), 8,18 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,95 (м, 1H), 7,45 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,39 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,14 (т, 1H, J=4,8 Гц), 6,50 (ушир.дд, 1H, J=7,8 Гц), 4,4 (с, 2H), 2,63 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 403 (МН ⁺).
30	7.3.741	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-N4-(4-метилпиридин-2-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R927016) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(4-метилпиридин-2-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
35		
40	7.3.742	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонил-метиленоксифенил]-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R920407) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметилфенил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,835 (ушир.с, 1H), 9,54 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,94 (м, 2H), 7,78 (ушир.с, 1H), 7,43 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,25 (м, 2H), 7,15 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,03 (ушир.д, 1H, J=9,3 Гц), 6,55 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 4,36 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 452 (МН ⁺).
45	7.3.743	N4-(3,4-дифторметилendioкси-фенил)-5-фтор- N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920408) Способом, подобным использованному для получения N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,91 (ушир.с, 1H), 9,64 (ушир.с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,03 (с, 1H), 7,96 (ушир.д, 1H, J=4,8 Гц), 7,46 (м, 1H), 7,36 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,27 (ушир.с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,57 (ушир.дд, 1H, J=7,2 Гц), 4,36 (с, 1H), 2,62 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 448 (МН ⁺).
	7.3.744	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате

5		метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920410)	реакции между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметокси-фенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(3-хлор-4-трифторметокси-фенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,08 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,99 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,67 (дд, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 7,40 (м, 3H), 7,06 (м, 2H), 6,92 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 4,44 (с, 2H), 2,80 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): - 16973 и - 45983; ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 486 (MH^+).
	7.3.745	N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926827)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 96%; МС: 412 (MH^+).
10	7.3.746	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-метокси-3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926828)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-амино-6-метоксифеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-метокси-3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,83 (с, 1H), 7,80 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,30 (д, 1H, 2,4 Гц), 7,23 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (м, 2H), 6,90 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,73 (д, 1H, J=5,2 Гц), 4,32 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,86 (с, 3H), 2,83 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 455 (MH^+).
15	7.3.747	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-метокси-3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926829)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-амино-4-метоксифеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-метокси-3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,86 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,35 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,19 (м, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,93 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,52 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,82 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (CD_3OD): - 47650; ЖХ/МС: чистота: 100%; МС: 414 (MH^+).
20	7.3.748	N4-(3-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926832)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 3 N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(3-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(3-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,12 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,98 (д, 1H, J=4,9 Гц), 7,85 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,35 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,19 (м, 3H), 6,62 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС: 402 (MH^+).
25	7.3.749	5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926833)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 466 (MH^+).
30			
35	7.3.750	5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926834)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метокси-фенил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,70 (ушир.с, 2H), 8,12 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,96 (м, 1H), 7,12 (м, 5H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,57 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 4,35 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 414 (MH^+).
40	7.3.751	5-фтор-N4-(4-метокси-3-трифторметилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926835)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метокси-3-трифторметилфенил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N4-(4-метокси-3-трифторметилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,9 (ушир.с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,04 (ушир.дд, 1H, J=7,2 Гц), 7,82 (т, 1H, 2,7 Гц), 7,18 (м, 3H), 7,11 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,55 (ушир.д, 1H, J=6,9 Гц), 4,33 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,61 (д, 3H, J=4,0 Гц); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС: 466 (MH^+).
45	7.3.752	5-фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926838)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N4-(4-фтор-3-трифторметилфенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,80 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,18 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,00 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,47 (т, 1H, J=9,6 Гц), 7,26 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,11 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,51 (ушир.д, 1H, J=9,9 Гц), 4,34 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 88%; МС: 454 (MH^+).
	7.3.753	N4-(3-хлор-4-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, реакция N-

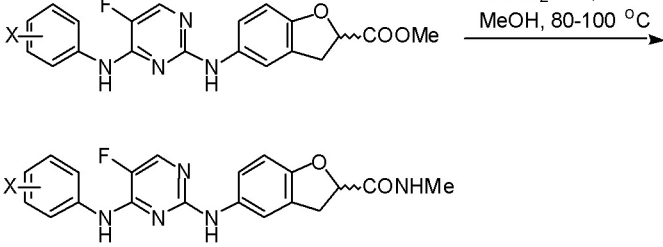
		карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926839)	метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метилфенил)-4-пиримидинамина позволила получить N4-(3-хлор-4-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,69 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,96 (ушир.с, 1H), 7,81 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,67 (ушир.д, 1H, J=8,4 Гц), 7,26 (м, 3H), 7,15 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,54 (ушир.д, 1H, J=7,2 Гц), 4,34 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,2 Гц), 2,27 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 415 (М ⁺).
5			
10	7.3.754	N4-(2-хлор-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926840)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(2-хлор-5-метилфенил)-4-пиримидинамина, образовался N4-(2-хлор-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,80 (ушир.с, 2H), 8,21 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,92 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,46 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 6,53 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 4,30 (с, 1H), 2,18 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 416 (МН ⁺).
15	7.3.755	N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-изопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926830)	В результате реакции N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(этоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин с изопропиламино (5 эквивалентов), проводившейся в присутствии диизопропилэтиламина (5 эквивалентов) в MeOH в запечатанной трубке при 80°C на протяжении 24 часов, образовался N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-изопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,15 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,77 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,28 (м, 4H), 7,08 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,45 (дд, 1H, J=1,8 и 7,8 Гц), 4,30 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 3,92 (м, 1H), 1,06 (д, 6H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 454 (МН ⁺).
20	7.3.756	N2-[3-(N-циклопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926848)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-изопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(этоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин и циклопропиламина образовался 5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксибензил)-N2-[3-(N-циклопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,17 (ушир.с, 2H), 8,05 (м, 2H), 7,27 (м, 4H), 7,08 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,67 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,42 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 4,3 (с, 2H), 4,2 (ушир.с, 4H), 2,65 (м, 1H), 0,6 (м, 2H), 0,45 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 452 (МН ⁺).
25	7.3.757	N4-(4-циано-3-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926851)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции, проведенной между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-N4-(4-циано-3-метилфенил)-4-пиримидинамином, образовался N4-(4-циано-3-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,7 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,00-7,50 (м, 3H), 7,40-7,00 (м, 3H), 6,50 (ушир.м, 1H), 4,35 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 407 (МН ⁺).
30	7.3.758	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-[3-(тетразол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926855)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-[3-(тетразол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,04 (ушир.с, 1H), 9,65 (ушир.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,00 (ушир.д, 1H, J=6,6 Гц), 7,91 (ушир.д, J=3,6 Гц), 7,77 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,57 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,23 (м, 2H), 6,95 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,46 (ушир.дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 4,22 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=4,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 83%; МС (м/з): 436 (МН ⁺).
35	7.3.759	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-(N-метилфталимидо-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R926856)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метилфталимидо-4-ил)-4-пиримидинамином, образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-(N-метилфталимидо-4-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,95 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,18 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,88 (ушир.д, 1H, J=4,5 Гц), 7,75 (д, 1H, J=6,6 Гц), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,22 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 7,14 (т, 1H, J=7,8 Гц), 6,50 (дд, 1H, J=1,8 и 9,0 Гц), 4,28 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,60 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
40	7.3.760	N4-(2,5-диметокси-4-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926859)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и N4-(2,5-диметокси-4-хлорфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(2,5-диметокси-4-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,05 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,29 (с, 1H), 7,24 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,18 (с, 1H), 7,02 (т, 1H, J=2,1 Гц), 6,92 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 6,83 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 4,29 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,81 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 460 (МН ⁻); 462 (МН ⁺).
45	7.3.761	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926862)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, в результате реакции между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-N4-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,95 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,33

		(с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=3 Гц), 7,83 (с и д, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,02(т, 1H, J=8,7 Гц), 6,48 (1H, J=2,4 и 7,5 Гц), 4,27 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,60 (д, 3H, J=4,8 Гц); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): - 17446; ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (m/z): 494 (МН ⁺).
7.3.762	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926870)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 86%; МС (m/z): 512 (МН ⁺).
7.3.763	N4-[3-(2-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926871)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамином, образовался N4-[3-(2-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (m/z): 546 (МН ⁺).
7.3.764	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-N4-[4-трифторметоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926879)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-[4-трифторметоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,05 (ушир.с, 1H), 9,74 (ушир.д, 1H, J=1,5 Гц), 8,22 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,99 (ушир.д, 1H, J=4,5 Гц), 7,86 (м, 2H), 7,32 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,26 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,58 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,65 (ушир.д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (m/z): 452 (МН ⁺).
7.3.765	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-N4-[4-трифторметилфенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926880)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-[4-трифторметилфенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,10 (ушир.с, 1H), 9,72 (д, 1H, J=1,2 Гц), 8,26 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,00 (м, 3H), 7,65 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,17 (д, 2H, J=5,4 Гц), 6,59 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (m/z): 436 (МН ⁺).
7.3.766	N4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926881)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида и 2-хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,20 (ушир.с, 1H), 9,81 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,23 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 8,11 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,98 (ушир.д, 1H, J=4,5 Гц), 7,65 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,17 (м, 3H), 6,59 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 87%; МС (m/z): 470 (МН ⁺).
7.3.767	5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-N4-(хинолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R926883)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между 3 N-метил 3-аминофеноксиацетамидом и 2-хлор-5-фтор-N4-(хинолин-6-ил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(хинолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,17 (ушир.с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,17 (м, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,39 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,25 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,50 (д, 1H, J=9,6 Гц), 4,32 (с, 2H), 2,60 (д, 3H, J=3,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (m/z): 436 (МН ⁺).
7.3.768	5-фтор-N4-(2-метоксипиридин-5-ил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926886)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-5-фтор-N4-(2-метоксипиридин-5-ил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N4-(2-метоксипиридин-5-ил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,36 (ушир.с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,59 (д, 1H, J=3 Гц), 8,05 (м, 3H), 7,38 (м, 1H), 7,24 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 7,08 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,46 (д, 1H, J=2,4 и 7,8 Гц), 4,34 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (m/z): 399 (МН ⁺).
7.3.769	5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)-пиридин-5-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R927023)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)-пиридин-5-ил]-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)-пиридин-5-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,65 (ушир.с, 1H), 9,45 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,99 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,11 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,52 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,23 (т, 2H, J=5,1 Гц), 3,69 (т, 2H, J=4,5 Гц), 2,63 (д, 3H, J=2,7 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (m/z): 429 (МН ⁺).
7.3.770	N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R920404)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-

		d6): δ 9,05 (д, 1H, J=1,8 Гц), 8,62 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,91 (ушир.д, 1H, J=4,8 Гц), 7,77 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,96 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,40 (д, 2H, J=8,1 Гц), 4,29 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).
5	7.3.771	N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R927042) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N-метил 3-аминофеноксиацетамида с 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,89 (ушир.с, 1H), 9,66 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,95 (ушир.д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,33 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,57 (ушир.д, 1H, J=7,8 Гц), 4,34 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,62 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 432 (МН ⁺).
10	7.3.772	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R920411) Раствор 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина (1,1 эквивалента) и 3-гидроксианилин (1 эквивалент) нагревали в герметично запаиваемой трубке до 100°C на протяжении 24 часов. Полученный раствор разбавляли этилацетатом, а сухой остаток отфильтровывали, промывали смесью EtOAc:н-гексанов (1:1; по объему), высушивали, проанализировали и получили N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,02 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,98 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,72 (дд, 1H, J=3,0 и 9,3 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=1,2 и 9,0 Гц), 7,22 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,85 (м, 2H), 6,73 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): -16967 и -46027; ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 415 (МН ⁺).
15	7.3.773	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[3-(3-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926866) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина и 2-хлор-5-фтор-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[3-(2-фенил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,72 (ушир.с, 1H), 7,96 (ушир.д, 3H), 7,85 (м, 2H), 7,56 (м, 4H), 7,14 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,91 (м, 2H), 6,28 (дд, 1H, J=1,8 и 6,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
20	7.3.774	N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926794) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина с 2-хлор-N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 377 (МН ⁺).
25	7.3.775	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926885) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина с 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,99 (ушир.с, 1H), 9,61 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,93 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 7,78 (с, 1H), 7,43 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,03 (м, 4H), 6,43 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): -16097; ЖХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).
30	7.3.776	N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926887) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина с 2-хлор-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,98 (ушир.с, 2H), 8,20 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,72 (м, 1H), 6,90 (т, 1H, J=7,8 Гц), 6,81 (м, 2H), 6,42 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 358 (МН ⁺).
35	7.3.777	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(5-метилпиридин-2-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R927017) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина с 2-хлор-5-фтор-N4-(5-метилпиридин-2-ил)-4-пиримидинамином образовался 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(5-метилпиридин-2-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,39 (ушир.с, 1H), 10,59 (ушир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, 1H, J=3 Гц), 8,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,82 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,29 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=9 Гц), 7,05 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,38 (дд, 1H, J=1,2 и 6,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 312 (МН ⁺).
40	7.3.778	N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R927018) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина с 2-хлор-N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался N4-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,10 (ушир.с, 1H), 9,64 (ушир.с, 1H), 8,85 (м, 1H), 8,30 (м, 2H), 8,22 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,43 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,01 (м, 3H), 6,42 (ушир.д, 1H, J=8,4 Гц); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 332 (МН ⁺).
45	7.3.779	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(хинолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R927019) Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина и 2-хлор-5-фтор-N4-(хинолин-6-ил)-4-пиримидинамина образовался 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(хинолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,50 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,14 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,96 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,83 (дд, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 7,40 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,04 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,93 (м, 2H), 6,52 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 365 (МН ⁺).

5	7.3.780	N4-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R927020)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина и 2-хлор-N4-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,80 (ушир.с, 1H), 9,77 (ушир.с, 1H), 8,45 (ушир.д, 1H), 8,26 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,15 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,85 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,06 (м, 3H), 6,43 (ушир.д, 1H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 332 (МН ⁺).
10	7.3.781	N4-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамин (R926860)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 3-гидроксианилина и 2-хлор-N4-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,96 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,66 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (т, 1H, J=8,7 Гц), 8,86 (м, 2H), 6,57 (дд, 1H, J=3,2 и 8,1 Гц), 3,48 (с, 3H), 3,66 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): - 46968
15	7.3.782	N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R927026)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 5-амино-2-метоксикарбонилбензофурана и 2-хлор-N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,28 (ушир.с, 1H), 10,18 (ушир.с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,96 (ушир.с, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,67 (м, 3H), 7,57 (м, 1H), 7,37 (ушир.д, 2H, J=9,0 Гц), 3,88 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
20	7.3.783	N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R927027)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 5-амино-2-метоксикарбонилбензофурана и 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина образовался N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,70 (ушир.с, 1H), 9,50 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,5 Гц), 8,09 (м, 1H), 7,80 (м, 3H), 7,62 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 3,88 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 448 (МН ⁺).
25	7.3.784	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926863)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-метоксикарбонил-5-трифторметиланилином образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метоксикарбонил-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,98 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,27 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,14 (с, 1H), 7,05 (т, 1H, 7,8 Гц), 6,49 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 3,80 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 82%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).
30	7.3.785	N2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926857)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 4-хлор-2,5-диметоксифенилом образовался N2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,04 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,46 (с, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,03 (м, 2H), 6,72 (дд, 1H, J=1,8 и 7,8 Гц), 3,85 (с, 3H), 3,52 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 390 (МН ⁺).
35	7.3.786	N2-(3-бром-5-трифторфенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926846)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-бром-5-трифторметиланилином образовался N2-(3-бром-5-трифторфенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,70 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (ушир.д, 1H, J=7,2 Гц), 7,11 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,02 (м, 1H), 6,49 (дд, 1H, J=1,8 и 7,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 442 (МН ⁺).
40	7.3.787	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926841)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(1H-пиразол-3-ил)анилином образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 84%; МС 363 (МН ⁺)
45	7.3.788	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(тетразол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926842)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(тетразол-5-ил)анилином образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(тетразол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,05 (ушир.с, 1H), 9,80 (ушир.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,86 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,65 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,44 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,19 (м, 2H), 6,93 (т, 1H, J=7,5 Гц), 6,49 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц); ЖХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 364 (МН ⁺).
	7.3.789	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926831)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(1,3-оксазол-5-ил)анилином образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 76%; МС (м/з): 364 (МН ⁺).

5	7.3.790	N2-(3-хлор-4-трифторметил-фенил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926844)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-хлор-4-трифторметоксанилином образовался N2-(3-хлор-4-трифторметилфенил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,70 (ушир.с, 1H), 9,48 (ушир.с, 1H), 8,15 (ушир.д, 1H, J=3,6 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H, J=2,4 и 9,3 Гц), 7,37 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,20 (м, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,53 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 414 (МН ⁺).
	7.3.791	5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(тетразол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926843)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(тетразол-5-ил)анилином образовался 5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-N2-[3-(тетразол-5-ил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,91 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,76 (ушир.дд, 1H, J=1,5 и 8,1 Гц), 7,64 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,46 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,29 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,11 (м, 4H); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 407 (МН ⁺).
	7.3.792	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метокси-2-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926845)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамином и 4-метокси-2-метиланилином образовался N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-метокси-2-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,30 (ушир.с, 1H), 9,10 (ушир.с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,55 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,92 (м, 2H), 6,82 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,22 (ушир.с, 4H), 3,80 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
20	7.3.793	N2-[5-(N-аминокарбонилметил-2-оксо-1,3-оксазол-3(2H)-ил)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин (R926847)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамином и 2-[5-амино-2-оксо-1,3-бензоксазол-3(2H)-ил]ацетамидом образовался N2-[5-(N-аминокарбонилметил-2-оксо-1,3-оксазол-3(2H)-ил)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,95 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,32 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,19 (м, 2H), 6,95 (дд, 1H, J=2,7 и 9 Гц), 6,80 (д, 1H, J=9 Гц), 4,51 (с, 2H), 4,21 (м, 4H).
	7.3.794	N2-[3-(2-этоксикарбонилметил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926874)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(2-этоксикарбонилметил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)анилином образовался N2-[3-(2-этоксикарбонилметил-1,3,4-оксадиазол-5-ил)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,52 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,00 (м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,30 (м, 1H), 7,12 (ушир.с, 1H), 7,03 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,15 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,19 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
	7.3.795	N2,N4-бис(3-боронилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926836)	Смесь 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидина (1 эквивалент) и 3-аминофенилбороновой кислоты (3 эквивалента) в MeOH нагревали до 100°C на протяжении 24 часов в герметически запаянной трубке. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкислили 2N HCl, а полученный сухой остаток отфильтровывали, промывали водой, высушивали и проанализировали, что установило образование N2,N4-бис(3-боронилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,40 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,25 (д, 8,4 Гц), 7,85 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,63 (ушир.т, 3H), 7,48 (д, 1H, J=6,9 Гц), 7,30 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,12 (т, 1H, J=2,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 368 (МН ⁺).
35	7.3.796	N2-(3-боронилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926837)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-4-пиримидинамином и 3-аминофенилбороновой кислотой образовался N2-(3-боронилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
	7.3.797	(+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927030)	Смесь равного количества 2-хлор-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофурана в MeOH встряхивали в герметически запаянной трубке при температуре 80°C на протяжении 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью н-гексаны:EtOAc (1:1; по объему). Образовавшийся сухой остаток отфильтровывали, промывали смесью н-гексаны:EtOAc (1:1; по объему), высушивали и проанализировали, что позволило установить образование (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,21 (ушир.с, 1H), 9,80 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,15 (ушир.д, 1H, J=8,4 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,35 (дд, 1H, J=6,0 и 6,3 Гц), 3,69 (с, 3H), 3,52 (дд, 1H, J=10,5), 3,22 (дд, 1H, J=9,0 и 6,0 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 417 (МН ⁺).
	7.3.798	(+)-N4-(4-хлорфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927024)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофураном и 2-хлор-N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался (+)-N4-(4-хлорфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,29 (ушир.с, 1H), 9,89 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,69

		(м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,13 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,36 (дд, 1H, J=6,3 и 5,7 Гц), 3,70 (с, 3H), 3,52 (дд, 1H, J=10,5 Гц), 3,20 (дд, 1H, J=5,4 и 5,7 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 415 (МН ⁺).
5	7.3.799	(+)-N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927031) Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофураном и 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался (+)-N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,13 (ушир.с, 1H), 9,70 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,04 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,68 (м, 1H), 7,54 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,37 (ушир.с, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,35 (дд, 1H, J=6,6 Гц), 3,69 (с, 3H), 3,53 (дд, 1H, J=10,5 и 11,1 Гц), 3,21 (дд, 1H, J=6,0 Гц); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
10	7.3.800	(+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927032) Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофураном и 2-хлор-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,03 (ушир.с, 2H), 8,18 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,68 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 7,27 (ушир.с, 1H), 6,98 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 6,69 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,44 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,33 (дд, 1H, J=5,7 Гц), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,42 (дд, 1H, J=10,8 и 11,1 Гц), 3,10 (дд, 1H, J=6,3 и 6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 442 (МН ⁺).
15	7.3.801	(+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)пиридин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927025) Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофураном и 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)пиридин-5-ил]-4-пиримидинамином образовался (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтиленокси)пиридин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,10 (ушир.с, 1H), 9,70 (ушир.с, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,92 (м, 1H), 7,41 (ушир.с, 1H), 7,12 (ушир.д, 1H, J=8,4 Гц), 6,79 (м, 2H), 5,35 (дд, 1H, J=5,7 и 6,0 Гц), 4,24 (т, 2H, J=5,1 Гц), 3,70 (с, 3H), 3,69 (т, 2H, J=5,1 Гц), 3,52 (дд, 1H, J=11,1 Гц), 3,24 (дд, 1H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 442 (МН ⁺).
20	7.3.802	(+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-трифторфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R927028) Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофураном и 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторфенил)-4-пиримидинамином образовался (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-трифторфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,32 (ушир.с, 1H), 9,90 (ушир.с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,80 (ушир.д, 1H, J=6,9 Гц), 7,73 (ушир.с, 1H), 7,43 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,79 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,33 (дд, 1H, J=6,0 и 6,6 Гц), 3,69 (с, 3H), 3,51 (дд, 1H, J=10,5 Гц), 3,20 (дд, 1H, J=6,0 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (МН ⁺).
25	7.3.803	(+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927029) Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между (+)-5-амино-2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофураном и 2-хлор-N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином образовался (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-N4-(3,4-дифторметилendioксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,36 (ушир.с, 1H), 9,93 (ушир.с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,91 (ушир.с, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,15 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 6,79 (д, 1H, J=6,0 Гц), 5,33 (дд, 1H, J=6,3 и 6,6 Гц), 3,69 (с, 3H), 3,50 (дд, 1H, J=10,5 и 10,8 Гц), 3,22 (дд, 1H, J=6,0 Гц); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 461 (МН ⁺). Сложные эфиры преобразовались в амиды по приведенной ниже схеме: 
30	7.3.804	(+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)-карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R927035) Смесь (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, гидрохлорида метиламина (5 эквивалентов) и диизопропилэтиламина (5 эквивалентов) в MeOH встряхивали в герметически запаянной трубке при температуре 80°C на протяжении 24 ч. Полученный раствор разбавляли водой, а выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, проанализировали и получили (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,46 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,48 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,72 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,07 (дд, 1H, J=6,6 и 6,3 Гц), 3,40 (дд, 1H), 3,15 (дд, 1H), 2,60 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 416 (МН ⁺).
35		
40		
45		

5	7.3.805	(+)-N4-(4-хлорфенил)-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонил-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927036)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между гидрохлоридом метиламина и (+)-N4-(4-хлорфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином образовался (+)-N4-(4-хлорфенил)-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,40 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,84 (дд, 2H, J=2,7 и 9,3 Гц), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,32 (ушир.д, 2H, J=8,7 Гц), 7,23 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 6,72 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,07 (дд, 1H, J=6,0 и 6,3 Гц), 3,39 (дд, 1H), 3,17 (дд, 1H), 2,60 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 414 (МН ⁺).
10	7.3.806	(+)-N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонил-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927037)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между гидрохлоридом метиламина и (+)-N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином образовался (+)-N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,52 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,08 (м, 3H), 7,76 (ушир.д, 1H, J=9,3 Гц), 7,50 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,43 (ушир.с, 1H), 7,24 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 6,73 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,07 (дд, 1H, J=6,3 и 6,6 Гц), 3,39 (дд, 1H, J=10,5 Гц), 3,15 (дд, 1H, J=6,3 Гц), 2,60 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
15	7.3.807	(+)-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонил-бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927038)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между гидрохлоридом метиламина и (+)-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонил бензофуран-5-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином образовался (+)-N4-(2,6-диметоксипиридин-3-ил)-N2-[2,3-дигидро-2-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,98 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,81 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,39 (ушир.д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,72 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,31 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,07 (дд, 1H, J=6,3 Гц), 3,96 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,46 (дд, 1H, J=7,8 и 10,5 Гц), 3,19 (дд, 1H, J=5,7 и 6,3 Гц), 2,77 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
20	7.3.808	(+)-N2-[2,3-дигидро-(N-метиламино)карбонил-бензофуран-5-ил]-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксэтиленокси)-пиридин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R927039)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между гидрохлоридом метиламина и (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксэтиленокси)пиридин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамином образовался (+)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксэтиленокси)пиридин-5-ил]-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,26 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,50 (ушир.д, 1H, J=3,0 Гц), 8,02 (ушир.д, 2H, J=3,6 Гц), 7,94 (дд, 2H, J=2,7 и 5,1 Гц), 7,52 (ушир.с, 1H), 7,20 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,67 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,05 (дд, 1H, J=6,3 и 6,6 Гц), 4,80 (т, 1H), 4,23 (т, 2H, J=5,1 Гц), 3,69(кв., 2H, J=5,4 Гц), 3,40 (дд, 1H), 3,15 (дд, 1H, J=6,3 и 9,9 Гц), 2,60 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
30	7.3.809	(+)-N2-[2,3-дигидро-(N-метиламино)карбонил-бензофуран-5-ил]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R927040)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между гидрохлоридом метиламина и (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина образовался (+)-N2-[2,3-дигидро-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 464 (МН ⁺).
35	7.3.810	(+)-N2-[2,3-дигидро-(N-метиламино)карбонил-бензофуран-5-ил]-N4-(3,4-дифторметилениокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927041)	Способом, подобным использованному для образования (+)-N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между гидрохлоридом метиламина и (+)-N2-(2,3-дигидро-2-метоксикарбонилбензофуран-5-ил)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамином образовался (+)-N2-[2,3-дигидро-(N-метиламино)карбонилбензофуран-5-ил]-N4-(3,4-дифторметилениокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,46 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,43 (м, 2H), 7,31 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,23 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 6,70 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,04 (дд, 1H, J=6,6 Гц), 3,40 (дд, 1H), 3,14 (дд, 1H, J=5,7 и 6,6 Гц), 2,60 (д, 3H, J=3,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 460 (МН ⁺).
40	7.3.811	N2-(4-карбоксиметилениокси-фенил)-N4-(3,4-этилендиокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926238)	В результате реакции N2-(4-этоксикарбонилметилениокси-фенил)-N4-(3,4-этилендиокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с гидроксидом лития в тетрагидрофуране: H ₂ O при комнатной температуре образовался N2-(карбоксиметилениокси-фенил)-N4-(3,4-этилендиокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,16 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,37 (ушир.д, 2H, J=9 Гц), 7,25 (д, 1H, J=3 Гц), 7,08 (м, 1H), 6,83 (м, 3H), 4,64 (с, 2H), 4,23 (с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 19,15 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
45	7.3.812	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениокси-фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид (R920395)	К раствору N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениокси-фенил]-2,4-пиримидиндиамина (1 эквивалент) в MeOH при температуре 0°С добавляли каплями HCl (4M, диоксан, 1,1 эквивалента) и встряхивали на протяжении 5 минут. Полученный раствор разбавляли EtOAc, а полученный осадок отфильтровывали, промывали EtOAc, высушивали, проанализировали и получили N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениокси-фенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорид. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,80 (ушир.с, 2H), 8,12 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,89 (ушир.д, 1H, J=4,5 Гц), 7,18 (м, 3H), 8,24 (м, 2H), 6,60 (ушир.д, 2H, J=8,1 Гц), 4,36 (с, 2H), 4,10 (т, 2H, J=3,9 Гц), 3,27 (т, 2H, J=3,9 Гц), 2,62 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%, МС (м/з): 425

		(MН ⁺).
7.3.813	Соль трифторуксусной кислоты N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R926826)	Способом, подобным использованному для образования N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина гидрохлорида, в результате реакции между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамином и трифторуксусной кислотой образовалась соль трифторуксусной кислоты N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,40 (ушир.с, 1H), 9,36 (ушир.с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,94 (ушир.д, 1H), 7,22 (м, 4H), 7,11 (т, 1H, J=7,5 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,51 (ушир.д, 1H, J=7,5 Гц), 4,33 (с, 2H), 4,21 (ушир.с, 4H), 2,63 (д, 3H, 3,3 Гц).
7.3.814	5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-N2-[4-метокси-3-[(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926752)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-4-пиримидинамином и 4-метокси-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-N2-[4-метокси-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,83 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,73 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,49 (д, 1H, J=3,1 Гц), 7,39 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,20 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,41 (д, 1H, J=4,2 Гц), 4,09 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,76 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 437(MH ⁺).
7.3.815	5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926753)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-4-метилфенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,95 (ушир.с, 1H), 9,83 (ушир.с, 1H), 9,38 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=4,4 Гц), 7,97 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,16 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,10 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 7,03 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,00 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,61 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,34 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,5 Гц), 2,08 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 398(MH ⁺).
7.3.816	5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926754)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином образовался 5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (ушир.с, 1H), 9,22 (ушир.с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,06-7,81 (м, 4H), 7,51 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,33-7,28 (м, 3H), 7,06 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,44 (дд, 1H, J=2,4 и 7,5 Гц), 4,33 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 412(MH ⁺).
7.3.817	5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926755)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-4-пиримидинамином и 3-гидроксианилином с образованием 5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,68 (ушир.с, 1H), 9,35 (ушир.с, 1H), 9,22 (ушир.с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,54 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,31 (т, 1H, J=7,2 Гц), 7,08 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,35 (д, 1H, J=8,4 Гц); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 341(MH ⁺).
7.3.818	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксисборилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926756)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-дигидроксисборилфенил)-4-пиримидинамином и 3,4-этилендиоксиданилином, и в результате образовался N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксисборилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,46 (ушир.с, 1H), 9,11 (ушир.с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,95 (ушир.с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,52 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,29 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,16 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,65 (д, 1H, J=8,7 Гц), 3,40 (с, 4H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 383(MH ⁺).
7.3.819	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926757)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,32 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,76 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,32 (дд, 2H, J=1,8 и 8,1 Гц), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,95 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,46 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 4,31 (с, 2H), 2,65 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,14 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 398(MH ⁺).
7.3.820	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-метил-3-[(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926758)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,13 (ушир.с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,76 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,32 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,27 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,21 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,13 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,95 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,28 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 2,65 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,15 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 440(MH ⁺).
7.3.821	5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-N2-[4-метил-3-[(N-	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-

		5-фтор-N4-(2-гидрокси-4-метилфенил)-4-пиримидинамином и 4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина с образованием 5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-N2-[4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,09 (ушир.с, 1H), 9,96 (ушир.с, 1H), 9,44 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,81 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,13-6,94 (м, 6H), 4,29 (с, 2H), 2,64 (д, 3H, J=4,5 Гц), 2,17 (с, 3H), 2,07 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 412(MH ⁺).
5	7.3.822	Способом, подобным использованному для образования N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между 2,4-дихлор-5-фторпиримидином и 4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином образовался 5-фтор-N2,N4-бис(4-метил-3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,30 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,94 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,80 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,58 (ушир.с, 1H), 7,31-7,22 (м, 3H), 7,05 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,97 (д, 1H, J=7,5 Гц), 4,41 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,66 (д, 3H, J=4,2 Гц), 2,63 (д, 3H, J=4,2 Гц), 2,18 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 483(MH ⁺).
10	7.3.823	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина и 3,4,5-триметоксанилина с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,33 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,27 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,08-7,02 (м, 4H), 6,46 (дд, 1H, J=1,8 и 7,8 Гц), 3,60 (с, 6H), 3,57 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 387(MH ⁺).
15	7.3.824	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3,4,5-триметоксанилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,08 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,29 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=3,0 и 9,0 Гц), 6,91 (с, 1H), 6,76 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,20 (с, 4H), 3,61 (с, 6H), 3,59 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 429(MH ⁺).
20	7.3.825	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3,5-дихлор-4-гидроксианилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,50 (ушир.с, 1H), 9,26 (ушир.д, 2H, J=7,5 Гц), 8,06 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,65 (с, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,80 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,20 (с, 4H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 424(MH ⁺).
25	7.3.826	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3,5-дихлор-4-гидроксианилином с образованием 5-фтор-N2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,47 (ушир.с, 1H), 9,35 (ушир.с, 1H), 9,22 (ушир.с, 2H), 8,09 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,70 (с, 2H), 7,31 (дд, 1H, J=1,2 и 9,3 Гц), 7,10 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,00 (ушир.с, 1H), 6,48 (дд, 1H, J=1,2 и 6,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 382(MH ⁺).
30	7.3.827	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,85 (ушир.с, 1H), 9,70 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,98 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,79 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,65 (дд, 1H, J=3,0 и 9,3 Гц), 7,24-7,09 (м, 4H), 6,57 (д, 1H, J=5,7 Гц), 4,34 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 433(MH ⁺).
35	7.3.828	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-(3-фтор-4-метоксифенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,68 (ушир.с, 1H), 9,53 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,97 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,76 (дд, 1H, J=2,4 и 13,5 Гц), 7,47 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,27-7,08 (м, 4H), 6,54 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,35 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 416(MH ⁺).
40	7.3.829	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином, 4-амино-м-крезол гидрохлоридом и диизопропилэтиламином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-5-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,06 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,03 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,59 (ушир.д, 2H, J=8,7 Гц), 6,52 (дд, 1H, J=3,0 и 8,1 Гц), 4,17 (с, 4H), 2,05 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 369(MH ⁺).
45	7.3.830	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-амино-5-фторбензотрифторидом с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-фтор-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,75

		(с, 1H), 9,32 (д, 1H, J=1,2 Гц), 8,13 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,99 (д, 1H, J=12,3 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,21 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,13 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 7,03 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,21 (с, 4H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 425(MH ⁺).
7.3.831	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метил-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926895)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-амино-5-метилбензотрифторидом с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метил-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,57 (ушир.с, 1H), 9,39 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,77 (с, 2H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,79 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,20 (с, 4H), 2,27 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 421(MH ⁺).
7.3.832	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(5-метокси-2-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926896)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-метокси-2-метиланилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(5-метокси-2-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 7,91 (ушир.с, 1H), 7,61 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,17 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,05 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,03 (дд, 1H, J=3,0 и 8,7 Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,68-6,60 (м, 2H), 6,55 (дд, 1H, J=2,1 и 8,1 Гц), 4,26 (с, 4H), 3,70 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -47450; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 383(MH ⁺).
7.3.833	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-фтор-5-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926897)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 2-фтор-5-метиланилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-фтор-5-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 8,11 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 7,94 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,08-6,84 (м, 4H), 6,74-6,67 (м, 1H), 6,64-6,59 (м, 1H), 4,27 (с, 4H), 2,28 (с, 3H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -38659, -47267; ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 371(MH ⁺).
7.3.834	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3,5-дифторфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926898)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3,5-дифторанилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3,5-дифторфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 7,94 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,20-7,11 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,92-6,90 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,39 (тт, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 4,31 (с, 4H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -31142, -47002; ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 375(MH ⁺).
7.3.835	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-трифторметилтиофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926899)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 4-(трифторметилтио)анилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(4-трифторметилтиофенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,73 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,79 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,51 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,28 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,23 (с, 4H); 19F ЯМР (282 МГц DMCO-d6): -12306; ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 439(MH ⁺).
7.3.836	N4-[3-(бензотиазол-2-ил)-4-хлорфенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926900)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию N4-[3-(бензотиазол-2-ил)-4-хлорфенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием N4-[3-(бензотиазол-2-ил)-4-хлорфенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,77 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,49 (д, 1H, J=3,0 Гц), 8,25 (дд, 1H, J=3,0 и 9,0), 8,21-8,16 (м, 2H), 8,06 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,92 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,63-7,48 (м, 3H), 7,30 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,22 (дд, 1H, J=1,8 и 7,5 Гц), 6,95 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,32 (дд, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 4,29 (с, 2H), 2,62 (д, 1H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 536(MH ⁺).
7.3.837	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-N4-(3-метокси-4-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926902)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метокси-4-метилфенил)-4-пиримидинамином и 3-метокси-4-метиланилином с образованием 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-N4-(3-метокси-4-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,78 (ушир.с, 1H), 9,63 (ушир.с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,94 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,94 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,30 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 7,25-7,04 (м, 5H), 6,57 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,31 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,62 (д, 1H, J=4,8 Гц), 2,09 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 412(MH ⁺).
7.3.838	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926903)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,53 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,18 (д, 2H, J=9,9 Гц), 8,08 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,96 (ушир.с, 1H), 7,46 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,16 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,48 (дд, 1H, J=2,4 и 7,5 Гц), 3,82 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 394(MH ⁺).
7.3.839	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-[2-(метоксикарбо-	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил]-4-пиримидинамином и 3-метокси-4-метиланилином с образованием 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-[2-(метоксикарбо-

	нил)-(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926904)	мидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-[2-(метоксикарбонил)-(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 9,05 (ушир.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,00 (ушир.с, 1H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 3H), 7,01-6,90 (м, 3H), 6,64 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 6,40 (ушир.с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,75 (д, 3H, J=5,1 Гц); ЖХ/МС: чистота: 86%; МС (м/з): 465(MH ⁺).
7.3.840	N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидино]метил]фенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926905)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидино]метил]фенил]-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидино]метил]фенил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): 9,33 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,93 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,55 (с, 1H), 7,35 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,09 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,96 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,47 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 4,32 (с, 2H), 4,02 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,39 (с, 2H), 2,73 (ушир.д, 2H, J=11,1 Гц), 2,63 (д, 3H, J=4,5 Гц), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,94 (т, 2H, J=11,1 Гц), 1,74 (д, 2H, J=9,9 Гц), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,14 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 537(M - CH ₂ ⁺).
7.3.841	N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926906)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)анилином с образованием N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,91 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,20-7,03 (м, 6H), 6,67 (тд, 1H, J=2,1 и 7,5 Гц), 6,57-6,53 (м, 1H), 4,19 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,53 (с, 6H), 1,20 (т, 3H, J=6,9 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -46120; ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 427(MH ⁺).
7.3.842	N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926907)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)анилином с образованием N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 7,92 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,21-7,08 (м, 4H), 7,00 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,93 (ушир.с, 1H), 6,86 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,45 (ддд, 1H, J=1,2, 1,2, и 7,8 Гц), 4,27 (с, 4H), 4,23 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 1,60 (с, 6H), 1,23 (т, 3H, J=6,9 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -47216; ЖХ/МС: чистота: 85%; МС (м/з): 469(MH ⁺).
7.3.843	N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926908)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(2-гидрокси-4-метилфенил)-4-пиримидинамином и 3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)анилином с образованием N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидрокси-4-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 7,86 (ушир.с, 1H), 7,80 (ушир.с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,16-6,86 (м, 4H), 6,54 (д, 2H, J=7,5 Гц), 4,21 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,48 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,22 (т, 3H, J=6,9 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -46808; ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 441(MH ⁺).
7.3.844	N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926909)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции, проведенной между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-4-пиримидинамином и 3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)анилином, образовался N2-[3-(этоксикарбонил-1,1-диметилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (CDCl3): δ 9,43 (ушир.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,66 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,54 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,44 (с, 1H), 7,19 (т, 1H, J=3,0 Гц), 7,15 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,96 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,80 (дд, 1H, J=1,8 и 7,5 Гц), 6,77 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 6,52 (дд, 1H, J=1,8 и 7,5 Гц), 6,49-6,46 (м, 1H), 4,32 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,57 (с, 6H), 1,31 (т, 3H, J=7,2 Гц); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -47190; ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 450(MH ⁺).
7.3.845	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-1,1-диметилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926913)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(N-метиламино)карбонил-1,1-диметилметиленокси)анилином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-1,1-диметилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,35 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,93 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,13-7,02 (м, 3H), 6,47 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,33 (д, 1H, J=7,5 Гц), 2,60 (с, 3H), 1,37 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 412(MH ⁺).
7.3.846	5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидроизохин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиле-нокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926914)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(г-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил]-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидроизохин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,90 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,47 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,16 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,50 (ддд, 1H, J=1,2, 2,4, и 8,1 Гц), 4,26 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,12 (т, 2H, J=6,3 Гц), 2,84-2,76 (м, 5H); 19F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47489; ЖХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 423(MH ⁺).

5	7.3.847	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-1,1-диметилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926915)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(N-метиламино)карбонил-1,1-диметилметиленокси)анилином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-1,1-диметилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,26 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,19 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,13 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,04-7,03 (м, 1H), 6,83 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,75 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,25 (с, 4H), 2,76 (с, 3H), 1,43 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 454(MH ⁺).
	7.3.848	5-фтор-N4-[3-[(N-аллиламино)карбонилокси]фенил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926917)	Смесь 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонил метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (20 мг, 0,052 ммоль), изоцианата аллила (13 мг, 0,16 ммоль), и 2-(N,N-диметиламино)пиридина (18 мг, 0,15 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) нагревали до 60°C в герметично закрытом сосуде на протяжении двух дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1N HCl и рассолом. Выпариванием получили маслянистый остаток, который очищали препаративной ТСХ (5% метанол/дихлорметан) с образованием 5-фтор-N4-[3-[(N-аллиламино)карбонилокси]фенил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,93 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,30 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,19-7,15 (м, 2H), 6,82 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 6,61 (м, 1H), 5,96-5,82 (м, 1H), 5,24 (дд, 1H, J=1,8 и 16,8 Гц), 5,13 (дд, 1H, J=1,8 и 11,7 Гц), 4,41 (с, 2H), 3,79 (д, 1H, J=5,4 Гц), 2,80 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47357; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 468(MH ⁺).
15	7.3.849	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-N4-[3-[(N-изопропиламино)карбонил]-N-изопропиламино)карбонилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926916)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-[3-[(N-аллиламино)карбонилокси]фенил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин и изопропила изоцианат с образованием 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-[3-[(N-изопропиламино)карбонил]-N-изопропиламино)карбонилокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,40 (ушир.с, 1H), 9,27 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,94 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,64 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,46 (с, 1H), 7,36-7,26 (м, 3H), 7,12 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,81-6,74 (м, 1H), 6,47 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 5,43 (д, 1H, J=3,9 Гц), 4,36 (с, 2H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=3,9 Гц), 1,10 (д, 6H, J=7,2 Гц), 0,97 (д, 6H, J=6,6 Гц).
	7.3.850	N4-[3-[[N-(этоксикарбонилметил)амино]карбонилокси]фенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926918)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-[3-[(N-аллиламино)карбонилокси]фенил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин и этиловый изоцианатоацетат образовали N4-[3-[[N-(этоксикарбонилметил)амино]карбонилокси]фенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,94 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,69 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,56 (дд, 1H, J=1,2, 1,2, и 8,1 Гц), 7,35 (м, 1H), 7,31 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,18 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,17 (д, 1H, J=1,2 Гц), 6,84 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 6,63-6,58 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,20 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 3,93 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,27 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47371; ЖХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 513(MH ⁺).
	7.3.851	N4-[3-[(N-(этиламино)карбонилокси]фенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926919)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-[3-[(N-аллиламино)карбонилокси]фенил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин и этиловый изоцианат образовали N4-[3-[(N-(этиламино)карбонилокси]фенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,94 (д, 1H, J=3,3 Гц), 6,84-6,79 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 2H), 6,62-6,56 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,23 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 2,80 (с, 3H), 1,17 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47378; ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 455(MH ⁺).
35	7.3.852	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-N4-(4-метил-3-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926922)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(4-метил-3-трифторметилфенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-(4-метил-3-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,79 (ушир.с, 1H), 9,48 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,10 (д, 1H, J=6,3 Гц), 7,96 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,89 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,38 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,53 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,33 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,39 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 450(MH ⁺).
	7.3.853	5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926923)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метилфенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,67 (ушир.с, 1H), 9,51 (ушир.с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,95 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,64 (дд, 1H, J=2,7 и 6,9 Гц), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,23-7,06 (м, 4H), 6,55 (д, 1H, J=7,5 Гц), 4,33 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,19 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 400(MH ⁺).
	7.3.854	5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-N4-(3-трифторметилтиофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926925)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-трифторметилтиофенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-(3-трифтор метилтиофенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,83 (ушир.с, 1H), 9,49 (ушир.с, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H),

		8,01 (с, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,49 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,38 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,29 (с, 1H), 7,22 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,14 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,54 (д, 1H, J=9,9 Гц), 4,34 (с, 2H), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 468(MH ⁺).
5	7.3.855	N2-[3,5-бис(метоксикарбонил-метиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926926) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина с 3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)анилином с образованием N2-[3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,92 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,20-7,10 (м, 3H), 6,92 (д, 2H, J=2,4 Гц), 6,52 (ддд, 1H, J=1,8, 1,8, и 7,5 Гц), 6,12 (т, 1H, J=2,4 Гц), 4,55 (с, 4H), 3,77 (с, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47342; ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 473(MH ⁺).
10	7.3.856	5-фтор-N2-[3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926927) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,13 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,11 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,07-7,05 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 2H), 6,51 (дд, 1H, J=2,1 и 8,1 Гц), 5,97 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,67 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 401(MH ⁺).
15	7.3.857	N2-[3-[(N-этиламино)карбонил]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926928) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-этиламино)карбонил]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,92 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,24 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,16 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,07-6,98 (м, 2H), 6,84-6,79 (м, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,60 (д, 1H, J=7,5 Гц), 5,22-5,14 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 1,20 (т, 3H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -47012; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 384(MH ⁺).
20	7.3.858	5-фтор-N2-[3-гидрокси-5-(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926929) Раствор 5-фтор-N2-[3-гидрокси-5-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (56 мг, 0,13 ммоль), гидрохлорида метиламина (90 мг, 1,3 ммоль), и диизопропилэтиламина (0,12 мл, 0,70 ммоль) в метаноле (2 мл) нагревали до 100°C на протяжении 8 часов. Охлажденную реакционную смесь вливали в 1N HCl (20 мл) с последующим насыщением NaCl, а затем экстрагировали этилацетатом. Очистка препаративной ТСХ (5% метанол/дихлорметан) показала образование 5-фтор-N2-[3-гидрокси-5-(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,29 (ушир.с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,87 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=1,5 и 8,1 Гц), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,89-6,81 (м, 2H), 6,45 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 5,92 (т, 1H, J=2,4 Гц), 4,28 (с, 2H), 3,30 (ушир.с, 1H), 2,63 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 400(MH ⁺).
25		
30	7.3.859	N2-[3,5-бис[(N-метиламино)карбонил-метиленокси]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926930) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-гидрокси-5-(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[3,5-бис(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидинамином, гидрохлоридом метиламина, и диизопропилэтиламином с образованием N2-[3,5-бис[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,91 (ушир.с, 1H), 7,25 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,14-7,11 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,55-6,50 (м, 1H), 6,26-6,23 (м, 1H), 4,39 (с, 4H), 2,81 (с, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47307; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 471(MH ⁺).
35	7.3.860	5-фтор-N4-[(1H)-индол-5-ил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926931) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-индол-5-ил]-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-[(1H)-индол-5-ил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,09 (ушир.с, 1H), 9,93 (ушир.с, 1H), 9,67 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=4,81 Гц), 7,94-7,82 (м, 2H), 7,37-7,22 (м, 4H), 7,13 (ушир.с, 1H), 7,07 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,58 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,37 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,61 (д, 3H, J=4,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 407(MH ⁺).
40	7.3.861	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926932) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)-индол-5-ил]-4-пиримидинамином и 3-гидроксианилином с образованием 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[(1H)-индол-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,13 (с, 1H), 10,25 (ушир.с, 1H), 9,87 (ушир.с, 1H), 9,43 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,89 (д, 1H, J=0,09 Гц), 7,39-7,27 (м, 3H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,48 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,40 (т, 1H, J=2,1 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 336(MH ⁺).
45	7.3.862	5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926933) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонил]анилином с образованием 5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,99 (т, 1H,

		J=1,8 Гц), 7,89 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,70 (ддд, 1H, J=1,2, 2,4, и 8,4 Гц), 7,50 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,31 (тд, 1H, J=1,2 и 7,5 Гц), 7,23-7,17 (м, 3H), 6,43 (дд, 1H, J=1,2 и 3,6 Гц), 2,73 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47513; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 377 (MH ⁺).
5	7.3.863	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-4-пиримидинамином и 3-(N-морфолинокарбонил)анилином с образованием 5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-N2-[3-(N-морфолинокарбонил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,96 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,73 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,66 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,49 (ддд, 1H, J=0,09, 2,1, и 8,1 Гц), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,19 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,12-7,06 (м, 1H), 6,45 (дд, 1H, J=1,3 и 3,0 Гц), 3,62-3,15 (м, 8H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -46545; ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 433(MH ⁺).
10		
15	7.3.864	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-4-пиримидинамином и 3-[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]фенил]-5-фтор-N4-[(1H)индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,99 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,52 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,48 (ддд, 1H, J=1,2, 2,4, и 8,1 Гц), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,46 (дд, 1H, J=1,2 и 4,2 Гц), 4,40-4,27 (м, 1H), 4,13 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,56-3,41 (м, 1H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,58-2,47 (м, 1H), 1,98-1,82 (м, 1H), 1,75-7,60 (м, 1H), 1,58-1,39 (м, 2H), 1,24 (т, 3H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -46101; ЖХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 503(MH ⁺).
20	7.3.865	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонил]анилином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонил]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,01 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,84 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,45 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,16-7,03 (м, 3H), 6,68 (тд, 1H, J=1,2 и 8,7 Гц), 2,90 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 354(MH ⁺).
25	7.3.866	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-пропиламино)карбонил]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,00 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,84 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,44 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,16-7,05 (м, 3H), 6,67 (тд, 1H, J=2,4 и 7,2 Гц), 3,34-3,29 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 0,96 (т, 3H, J=7,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -46049; ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 382(MH ⁺).
30	7.3.867	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(N-морфолинокарбонил)анилином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[3-(N-морфолинокарбонил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,93 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,84 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,62 (ддд, 1H, J=1,2, 2,4, и 8,1 Гц), 7,32 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,19-7,10 (м, 3H), 6,96 (дд, 1H, J=1,2 и 7,8 Гц), 6,56 (ддд, 1H, J=1,2, 3,0, и 6,9 Гц), 3,78-3,34 (м, 8H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47323; ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 410(MH ⁺).
35	7.3.868	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]анилином с образованием N2-[3-[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,92 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,82 (с, 1H), 7,62 (тд, 1H, J=1,2 и 8,4 Гц), 7,30 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,19-7,09 (м, 3H), 6,93 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,55 (тд, 1H, J=1,2 и 7,5 Гц), 4,43 (ушир.д, 1H, J=12,3 Гц), 4,13 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,7 (ушир.д, 1H, J=11,7 Гц), 3,10-2,92 (м, 2H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,06-1,50 (м, 4H), 1,24 (т, H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47299; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 480(MH ⁺).
40		
45	7.3.869	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[3-[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-гидроксианилином с образованием N4-[3-[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]фенил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,93 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,89 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,83 (тд, 1H, J=1,2 и 8,4 Гц), 7,41 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,11-6,95 (м, 4H), 6,41 (тд, 1H, J=1,8 и 7,2 Гц), 4,44 (ушир.д, 1H, J=12,9 Гц), 4,10 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 3,73 (ушир.д, 1H, J=12,3 Гц), 3,18-2,98 (м, 2H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,05-1,53 (м, 4H), 1,23 (т, 3H, J=7,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47483; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 480(MH ⁺).
	7.3.870	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, про-

5		нил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]-фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926941)	вели реакцию между 2-хлор-N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием N4-[3-[[4-(этоксикарбонил)пиперидино]карбонил]фенил]-5-фтор-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,95 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,90 (т, 1H, J=1,8 Гц), 7,80 (дд, 1H, J=0,09, 2,1, 8,1 Гц), 7,39 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,31 (т, 1H, J=1,2 Гц), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,60-6,54 (м, 1H), 4,48-4,38 (м, 3H), 4,10 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 3,78-3,65 (м, 1H), 3,17-2,95 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,65-2,53 (м, 1H), 2,01-1,52 (м, 4H), 1,22 (т, 3H, J=6,9 Гц); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -47309; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 551(MH ⁺).
10	7.3.871	Реакция между 3-гидроксианилином и 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидрокси-нафталин-7-ил)-4-пиримидинамином	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидрокси-нафталин-7-ил)-4-пиримидинамином и 3-гидроксианилином с образованием двух продуктов, R926942 и R926943.
	7.3.872	N4-(1-этокси-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-7-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926942)	¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,23 (ушир.с, 1H), 9,14 (ушир.с, 1H), 8,97 (ушир.с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,71 (дд, 1H, J=2,4 и 7,5 Гц), 7,56 (ушир.с, 1H), 7,14-6,98 (м, 3H), 6,93 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,29 (ушир.д, 1H, J=7,2 Гц), 4,35 (ушир.с, 1H), 3,59-3,36 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,72-1,56 (м, 2H), 1,08 (т, 3H, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 395 (MH ⁺).
15	7.3.873	5-фтор-N4-(3,4-дигидро-нафталин-7-ил)-N2-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926943)	¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,19 (ушир.с, 2H), 9,01 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 3H), 6,94 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,46 (д, 1H, J=9,6 Гц), 6,03 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц), 6,09-6,01 (м, 1H), 2,69 (т, 2H, J=8,4 Гц), 2,28-2,20 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, DMCO-d6): -46541; ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 349(MH ⁺).
20	7.3.874	5-фтор-N4-(3,4-дигидро-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926944)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидрокси-нафталин-7-ил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-(3,4-дигидро-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,07 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,49-6,40 (м, 2H), 6,08-6,00 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,69 (т, 2H, J=8,4 Гц), 2,62 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 420(MH ⁺).
25	7.3.875	N4-(3-хлор-4-метокси-фенил)-5-фтор-N2-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926945)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиокси-фенил)-5-фтор-N2-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метокси-фенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-гидроксианилином с образованием N4-(3-хлор-4-метокси-фенил)-5-фтор-N2-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,91 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,71 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,58 (дд, 1H, J=3,0 и 9,0 Гц), 7,15 (т, 1H, J=8,4 Гц), 7,06 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,92 (тд, 1H, J=1,8 и 9,9 Гц), 6,88 (т, 1H, J=1,8 Гц), 6,61 (дд, 1H, J=1,2, 2,4, и 8,1 Гц), 3,89 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -46612; ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 362(MH ⁺).
30	7.3.876	N2,N4-бис(3-хлор-4-метокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926946)	Способом, подобным использованному для образования N2,N4-бис(3-гидрокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2,4-дихлор-5-фторпиримидином и 3-хлор-4-метоксианилином с образованием N2,N4-бис(3-хлор-4-метокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,90 (ушир.с, 1H), 9,68 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,72 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,65 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,58 (дд, 1H, J=2,4 и 9,0 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=2,7 и 9,3 Гц), 7,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,7 Гц), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 410(MH ⁺).
35	7.3.877	5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксо-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926947)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксо-нафталин-7-ил)-4-пиримидинамином и 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином с образованием 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксо-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,89 (ушир.с, 1H), 9,55 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,04-7,93 (м, 3H), 7,32 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,09 (т, 1H, J=7,5 Гц), 6,52 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 4,28 (с, 2H), 2,90 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,59 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,02 (т, 2H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 436(MH ⁺).
40	7.3.878	5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидрокси-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926948)	Раствор 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксо-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина (42 мг, 0,095 ммоль) и гидрохлорида гидросиламина (8,5 мг, 0,12 ммоль) в ДМФ (1 мл) нагревали до 60°C на протяжении 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в рассол (20 мл). С помощью фильтрации получили коричневый сухой остаток, который подвергли дальнейшей очистке хроматографией с обращенной фазой с образованием 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидрокси-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,13-8,05 (м, 2H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,14 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,47 (дд, 1H, J=2,4 и 7,5 Гц), 4,30 (с, 2H), 2,90 (т, 1H, J=6,0 Гц), 2,70-2,40 (м, 6H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,74 (т, 1H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 451(MH ⁺).
45	7.3.879	5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидрокси-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин	К суспензии раствора 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксо-нафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина (50 мг, 0,11 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,0 мл) при температуре 0°C добавляли боргидрид лития (5 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали на протяжении 8 часов, а затем погасили реакцию метанолом. Смесь вливали в

		(R926949)	воду и экстрагировали этилацетатом. Очистка с помощью препаративной ТСХ (5% метанол/дихлорметан) обеспечила образование 5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагидро-1-гидроксинафталин-7-ил)-N2-[3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 438(MH ⁺).
5	7.3.880	N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926950)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-2-(метоксикарбонил)бензофураном с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,34 (ушир.с, 2H), 8,10-8,07 (м, 2H), 7,78 (т, 1H, J=2,7 Гц), 7,66-7,53 (м, 4H), 7,12 (д, 1H, J=9,3 Гц), 3,87 (с, 3H), 3,85 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 443(MH ⁺).
10	7.3.881	N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926951)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции, проведенной между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофураном был образован N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,31 (ушир.с, 1H), 10,04 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,75 (т, 1H, J=3,0 Гц), 7,54 (тд, 1H, J=3,0 и 9,0 Гц), 7,34 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 6,80 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,38-5,31 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,49 (дд, 1H, J=11,1 и 16,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 446(MH ⁺).
15	7.3.882	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926953)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофураном с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-(метоксикарбонил)бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,99 (ушир.с, 1H), 9,49 (ушир.с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=4,5 Гц), 8,08 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,42 (с, 1H), 7,20 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,36 (м, 1H), 3,80-3,47 (м, 4H), 3,20 (дд, 1H, J=6,0 и 16,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 500(MH ⁺).
20	7.3.883	N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-[(N-метиламино)карбонил]бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926954)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином, метиламина гидрохлоридом и диизопропилэтиламином с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-[(N-метиламино)карбонил]бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,59 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,13-8,10 (м, 1H), 8,08-7,98 (м, 1H), 7,82 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,24 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,72 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,06 (дд, 1H, J=5,4 и 9,3 Гц), 3,39 (дд, 1H, J=10,5 и 15,6 Гц), 3,15 (дд, 1H, J=6,3 и 15,9 Гц), 2,59 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 499 (MH ⁺).
30	7.3.884	N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-[(N-метиламино)карбонил]бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926955)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином, метиламина гидрохлоридом и диизопропилэтиламином с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-[(N-метиламино)карбонил]бензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,24 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,02 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,63 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,47 (с, 1H), 7,23 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,07 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,69 (д, 1H, J=8,1 Гц), 5,05 (дд, 1H, J=2,1 и 9,9 Гц), 3,37 (дд, 1H, J=10,5 и 15,9 Гц), 3,13 (дд, 1H, J=6,0 и 15,9 Гц), 2,59 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 445 (MH ⁺).
35	7.3.885	5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-[(N-метиламино)карбонил]бензофуран-5-ил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926956)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином, метиламина гидрохлоридом, и диизопропилэтиламином с образованием 5-фтор-N2-[2,3-дигидро-2-[(N-метиламино)карбонил]бензофуран-5-ил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,11 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 1H), 7,97 (д, 1H, J=4,2 Гц), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,20 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,67 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,04 (дд, 1H, J=5,7 и 9,9 Гц), 4,56 (квинтет, 1H, J=6,6 Гц), 3,36 (дд, 1H, J=10,5 и 16,5 Гц), 3,10 (дд, 1H, J=5,7 и 15,3 Гц), 2,59 (д, 1H, J=4,5 Гц), 1,24 (д, 6H, J=6,6 Гц); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 438(MH ⁺).
40	7.3.886	N2,N4-бис(3-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925809)	Способом, подобным использованному для образования N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2,4-дихлор-5-фторпиримидином и 3-аминобифенилом с образованием N2,N4-бис(3-фенилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 415(MH ⁺).
45	7.3.887	2-диметиламин-5-фтор-N4-(метиловый эфир L-тирозина)пиримидин (R940110)	Раствор 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,03 г, 0,18 ммоль) метилового эфира L-тирозина (0,14 г, 0,7 ммоль) в ДМФ нагревали до 100°C на протяжении 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). После насыщения хлористым натрием экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали растворитель. Получившийся остаток отфильтровывали через силикагелевый фильтр (размер ячейки 200-400, гексаны/EtOAc 2/8) с образованием 2-диметиламин-5-фтор-N4-(метиловый эфир L-тирозина)пиримидина R940110, ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,76 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,00 (2H, д, J=7,5 Гц), 6,76 (2H, д, J=7,5 Гц), 4,90 (1H, кв., J=5,0 Гц), 3,71 (3H, с), 3,14 (2H, м), 3,08 (6H, с); чистота: 98%; МС (м/з): 335 (M+H).

5	7.3.888	5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метилепокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940299)	К раствору 2-хлор-5-фтор-N4-(3-аминокарбонилфенил)-4-пиримидинамина (0,050 г, 0,18 ммоль) в (2 мл) добавляли 3-(метиламинокарбонилметилепокси)анилин (0,1 г, 0,5 ммоль). Смесь нагревали в запаянной трубке до 100°C на протяжении 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), подкислили 2N HCl (pH >2), насыщали хлористым натрием и отфильтровывали образовавшийся сухой остаток искомого вещества, 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметилепокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин R940299, для очищения можно отфильтровать через силикагелевый фильтр с 1-5% MeOH в CH ₂ Cl ₂ или выкристаллизовать, применив соответствующий комплекс растворителей. Альтернативный способ: в результате реакции равномолярного количества 2-хлор-5-фтор-N4-(3-аминокарбонилфенил)-4-пиримидинамина и 3-(метиламинокарбонилметилепокси)анилина в MeOH в трубке высокого давления при температуре 110°C на протяжении 24 ч., либо в EtOH с нагревом в микроволновой печи до температуры 175°C на протяжении 30-60 мин., с последующей водной обработкой, также образовалось искомое вещество. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,79 (1H, c), 9,49 (1H, c), 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, c), 7,38 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=8,4 Гц), 6,60 (1H, d, J=9,3 Гц), 4,45 (2H, c), 2,74 (3H, d, J=4,8 Гц); чистота: 95%; MC (м/з): 411 (MH+).
10			
15	7.3.889	5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метилепокси)фенил]-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940300)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметилепокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметилепокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметилепокси)фенил]-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин R940300, ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δδ ,66 (1H, c), 9,45 (1H, c), 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=9 Гц), 7,18 (1H, t, J=8,1 Гц), 6,60 (1H, d, J=7,8 Гц), 4,45 (2H, c), 3,91 (3H, c), 3,84 (3H, c), 2,74 (3H, d, J=3,6 Гц); чистота: 93%; MC (м/з): 456 (MH+).
20	7.3.890	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940301)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметилепокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 3-метилоксикарбонил-4-метоксифенилом с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин R940301, ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,93 (1H, c), 9,79 (1H, c), 9,54 (1H, c), 8,26 (1H, c, J=4,5 Гц), 7,92 (1H, c), 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, c), 3,84 (3H, c); чистота: 97%; MC (м/з): 385 (MH+).
25	7.3.891	5-фтор-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-N2-метил-2,4-пиримидиндиамин (R940304)	Смесь 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метилоксикарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамина (0,15 г, 0,4 ммоль), метиламина гидрохлорида (0,324 г, 48 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,84 мл, 48 ммоль) в MeOH (2 мл) нагревали в запаянной трубке до 100°C на протяжении 24 ч. (после чего провели ТСХ). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Сухой остаток отфильтровывали, промывали водой и высушивали с образованием 5-фтор-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-N2-метил-2,4-пиримидиндиамин R940304, ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,65 (1H, c), 8,48 (1H, c), 8,29 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=9 Гц), 4,00 (3H, c), 2,94 (3H, c), 2,90 (3H, d, J=4,5 Гц); чистота: 90%; MC (м/з): 306 (MH+);
30	7.3.892	5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метилепокси)фенил]-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940306)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметилепокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметилепокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметилепокси)фенил]-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин R940306, ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,28 (1H, c), 9,21 (1H, c), 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, kv., 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, c), 3,82 (3H, c), 2,96 (3H, d, J=5,1 Гц), 2,73 (3H, d, J=4,5 Гц); чистота: 93%; MC (м/з): 455 (MH+).
35			
40	7.3.893	(R)-N2-[3-(дигидроксипропиламинокарбонилметилепокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940307)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-N2-метил-2,4-пиримидиндиамин, провели реакцию между 5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-N2-(3-метоксикарбонилметилепокси)фенил)-2,4-пиримидинамином и (R)-3-амино-1,2-пропандиолом с образованием (R)-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметилепокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-изопропилфенил)-2,4-пиримидиндиамин R940307, ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,96 (1H, c), 9,80 (1H, c), 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, c), 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, c), 3,62 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,15 (1H, m), 2,94 (1H, квинтет, J=6,9 Гц), 1,27 (6H, d, 6,9 Гц); чистота: 99%; MC (м/з): 469 (M), 470 (MH+).
45	7.3.894	N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(1,1-диметил-2-гидроксипропиламинокарбонилметилепокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940308)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N4-(3-метиламинокарбонил-4-метоксифенил)-N2-метил-2,4-пиримидиндиамин, провели реакцию между N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилепокси)фенил)-2,4-пиримидинамином и 2-амино-2-метил-1-пропанолом с образованием N4-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N2-[3-(1,1-диметил-2-гидроксипропиламинокарбонилметилепокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин R940308, ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,38 (1H, c), 9,28 (1H, c), 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, c), 7,37 (2H, t, J=7,9 Гц), 7,30 (1H, c), 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, c), 3,40 (2H, m), 1,36 (9H, c), 1,32 (6H, c); чистота: 93%; MC (м/з): 482 (MH+).
	7.3.895	N4-(3-аминометилепокси)фенил)-5-фтор-N2-[3-(метиламино-	Смесь N4-[3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-аминометилепокси)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-(метиламинокарбонилметилепокси)анилина в MeOH нагревали в зап-

5		карбонил-метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940309)	янной трубке до 100°C на протяжении 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Образовавшийся остаток отфильтровывали через силикагелевый фильтр (200-400 меш, EtOAc/MeOH (2М NH ₃) 95:5) с образованием искомого N4-(3-аминометиленил)-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940309, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,41 (1H, c), 9,23 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,00 (1H, м), 7,78 (1H, c), 7,72 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,46 (1H, c), 7,42-7,33 (2H, м), 7,21 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,59 (1H, дд, J=8,1 Гц, J=2,4 Гц), 4,42 (2H, c), 3,79 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=4,8 Гц); чистота: 98%; МС (м/з): 397 (МН+).
10	7.3.896	N4-[3-(2-(N4-(3-аминометиленил)-5-фтор-4-пиримидинамин)-N-метиламинометиленил)-фенил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидинамин (R940311)	Смесь N4-[3-(N-метиламинометиленил)-фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (0,05 г, 0,18 ммоль) и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилина (0,04 г, 0,22 ммоль) в EtOH (0,5 мл), нагревали до 175°C на протяжении 35 мин в микроволновой печи. После водной обработки образовался искомым N4-[3-(2-(N4-(3-аминометиленил)-5-фтор-4-пиримидинамин)-N-метиламинометиленил)-фенил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидинамин R940311, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,48 (1H, c), 9,31 (1H, c), 9,26 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,10-8,05 (4H, м), 7,62 (1H, c), 7,49 (2H, м), 7,41 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,36 (2H, м), 7,22 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,17 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,59 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,4 Гц), 6,54 (1H, дд, J=7,8 Гц, J=2,4 Гц), 4,93 (2H, c), 4,46 (2H, c), 4,45 (2H, c), 3,28 (3H, д, J=3Гц), 2,73 (6H, м); чистота: 98%; МС (м/з): 684 (М), 685 (МН+).
15	7.3.897	5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]-N4-(3-изо-пропиламинокарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R940312)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3- N-изо-пропиламинометиленил)-4-метоксифенил]-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-изо-пропиламинокарбонил-4-метоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина R940312, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,09 (1H, c), 9,88 (1H, c), 8,25 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,05 (1H, м), 7,81 (1H, дд, J=9 Гц, J=2,7 Гц), 7,63 (1H, c), 7,25 (2H, м), 7,17 (1H, т, J=8,25 Гц), 6,91 (1H, д, J=9 Гц), 6,68 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,42 (2H, c), 3,85 (1H, м), 3,81 (3H, c), 2,72 (3H, д, J=4,2 Гц), 1,30 (6H, д, J=6 Гц); чистота: 97%; МС (м/з): 483 (МН+).
20	7.3.898	5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]-N4-[3-(N-морфолинометиленил)-4-метоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940314)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолинометиленил)-4-метоксифенил]-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-[3-(N-морфолинометиленил)-4-метоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина R940314, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,33 (1H, c), 9,21 (1H, c), 8,15 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,04 (1H, д, J=4,8 Гц), 7,82 (1H, дд, J=9 Гц, J=2,7 Гц), 7,57 (1H, д, J=3 Гц), 7,47 (1H, т, J=1,95 Гц), 7,34 (1H, м), 7,18 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,04 (1H, д, J=9 Гц), 6,56 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,1 Гц), 4,40 (2H, c), 3,86 (3H, c), 3,63 (4H, т, J=4,5 Гц), 3,53 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=4,5 Гц), 2,46 (4H, м); чистота: 97%; МС (м/з): 497 (МН+).
25	7.3.899	N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-[3-(N-морфолинометиленил)-4-метоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940316)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-хлор-5-фтор-N4-[3-(N-морфолинометиленил)-4-метоксифенил]-4-пиримидинамином и 4-амино-2-хлор-6-метилфенолом с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-[3-(N-морфолинометиленил)-4-метоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина R940316, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,28 (1H, c), 9,01 (1H, c), 8,65 (1H, c), 8,11 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,76 (1H, дд, J=9 Гц, J=3 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,30 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,87 (3H, c), 3,63 (4H, т, J=4,3 Гц), 3,52 (2H, c), 2,45 (4H, м), 2,17 (3H, c); чистота: 97%; МС (м/з): 474 (МН+).
30	7.3.900	N4-(3-N-метиламинометиленил)-фенил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940317)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламинометиленил)-фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(3-N-метиламинометиленил)-фенил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940317, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,41 (1H, c), 9,31 (1H, c), 9,29 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=3 Гц), 8,05 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, c), 7,45-7,35 (3H, м), 7,21 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,59 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,43 (2H, c), 3,71 (2H, c), 2,75 (3H, д, J=4,2 Гц), 2,35 (3H, c); чистота: 83,9%; МС (м/з): 411 (МН+).
35	7.3.901	N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-[3-(N-пиперазинометиленил)-4-метоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940318)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[3-(N-пиперазинометиленил)-4-метоксифенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамином и 4-амино-2-хлор-6-метилфенолом с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-[3-(N-пиперазинометиленил)-4-метоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина R940318, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,27 (1H, c), 9,00 (1H, c), 8,10 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,75 (1H, дд, J=8,7 Гц, J=2,7 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,31 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,03 (1H, д, J=9 Гц), 3,86 (3H, c), 3,49 (2H, c), 2,75 (4H, т, J=4,65 Гц), 2,39 (4H, м), 2,17 (3H, c); чистота: 95%; МС (м/з): 473 (МН+).
40	7.3.902	N4-(3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-изо-пропиламинометиленил)-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940319)	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-изо-пропиламинометиленил)-4-метоксифенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-изо-пропиламинометиленил)-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940319, ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,44 (1H, c), 8,95 (1H, c), 8,15 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,06 (1H, м), 7,83 (1H, м), 7,74 (1H, м), 7,56 (1H, м), 7,37 (1H, м), 7,20 (1H, т, J=7,9 Гц),

		7,02 (1H, д, J=9,3 Гц), 6,57 (1H, д, J=7,8 Гц), 4,44 (2H, c), 4,42 (1H, м), 4,33 (2H, c), 3,89 (3H, c), 2,74 (3H, д, J=4,8 Гц), 1,52-1,30 (9H, м), 1,16 (6H, д, J=6,9 Гц); чистота: 98%; МС (м/з): 569 (МН+).
5	7.3.903	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-(3-N,N-диметиламинометил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R940321) ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,32 (1H, c), 9,23 (1H, c), 8,14 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,05 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=8,7 Гц, J=2,4 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,45 (1H, c), 7,36 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,18 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,03 (1H, д, J=9 Гц), 6,56 (1H, дд, J=7,2 Гц, J=1,5 Гц), 4,41 (2H, c), 3,86 (3H, c), 2,73 (3H, д, J=4,5 Гц), 2,24 (6H, c); чистота: 91,8%; МС (м/з): 455 (МН+).
10	7.3.904	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-[(2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940323. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,70 (1H, c), 9,45 (1H, c), 9,19 (1H, c), 8,17 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,05 (1H, м), 7,43-7,34 (4H, м), 7,17 (1H, т, J=8,25 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,56 (1H, дд, J=7,8 Гц, J=2,1 Гц), 4,25 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=4,5 Гц), 1,5 (6H, c); чистота: 98,7%; МС (м/з): 467 (МН+).
15	7.3.905	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940337. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,28 (1H, c), 9,20 (1H, c), 8,34 (1H, дд, J=4,8 Гц, J=1,2 Гц), 8,14 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,03 (1H, м), 7,64-7,60 (2H, м), 7,51-7,46 (3H, м), 7,37 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,17 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,94-6,91 (2H, м), 6,55 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=3,3 Гц), 4,42 (2H, c), 3,93 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=4,5 Гц), 1,32 (6H, c); чистота: 98,2%; МС (м/з): 530 (МН+).
20	7.3.906	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R940338) ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,73 (1H, c), 9,39 (1H, c), 9,17 (1H, c), 8,21 (1H, c), 8,16 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,87 (1H, c), 7,56 (2H, м), 7,41 (1H, м), 7,32 (1H, c), 7,00 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,07 (3H, c), 1,51 (6H, c); чистота: 99,2%; МС (м/з): 434 (МН+).
25	7.3.907	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-[(2,2-дифтор-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R921303. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,05 (1H, c), 9,67 (1H, c), 9,27 (1H, c), 8,24 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,05 (1H, м), 7,73-7,68 (1H, м), 7,56 (1H, т, J=2,7 Гц), 7,50 (1H, c), 7,36 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,19 (1H, т, J=8,2 Гц), 6,58 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,4 Гц), 4,34 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=4,5 Гц); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): δ -21643, -46385; чистота: 100%; МС (м/з): 475 (МН+).
30	7.3.908	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4H-5-пиридо[1,4]оксазин-3-он)-7-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-[(2,2-диметил-4H-5-пиридо[1,4]оксазин-3-он)-7-ил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940345. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,23 (1H, c), 9,69 (1H, c), 9,54 (1H, c), 8,50 (1H, c), 8,25 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,06 (1H, м), 7,96 (1H, т, J=2,5 Гц), 7,41-7,36 (2H, м), 7,24 (1H, т, J=8,25 Гц), 6,34 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,47 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=3,3 Гц), 1,53 (6H, c); чистота: 98,4%; МС (м/з): 468 (МН+).
35	7.3.909	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием N4-[(2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина R940346. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,75 (1H, c), 8,25 (1H, д, J=4,5 Гц), 7,42-7,37 (1H, м), 7,34 (1H, c), 7,10 (3H, м), 7,00 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,53 (1H, м), 1,50 (6H, c); чистота: 97,5%; МС (м/з): 396 (МН+).
40	7.3.910	Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4H-5-пиридо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-[(2,2-диметил-4H-5-пиридо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбо-
45		

	(R940347)	нилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина R940347, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,20 (1H, c), 9,46 (1H, c), 8,26 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,06 (1H, c), 7,71 (1H, м), 7,49 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,45 (1H, c), 7,38 (1H, д, J=9 Гц), 7,21 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,61 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,47 (2H, c), 2,74 (3H, c), 1,52 (6H, c); чистота: 100%; МС (м/з): 468 (МН+).
5	7.3.911	N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R940348) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием N4-[3-дигидро-2,2-диметил-4-(2-пиридил)-бензо[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина R940348, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,25 (1H, c), 9,23 (1H, c), 9,02 (1H, c), 8,34 (1H, д, J=4,5 Гц), 8,11 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,62 (2H, м), 7,52 (2H, м), 7,22 (1H, c), 7,19 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,03 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,93 (2H, м), 6,38 (1H, д, J=7,8 Гц), 3,93 (2H, c), 1,32 (6H, c); чистота: 96,5%.
10	7.3.912	N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R940349) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина R940349, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,03 (1H, c), 9,63 (1H, c), 9,26 (1H, c), 9,09 (1H, c), 8,21 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=9 Гц, J=2,4 Гц), 7,59 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,34 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,26 (1H, c), 7,16 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,04 (1H, т, J=8,2 Гц), 6,41 (1H, д, J=10,2 Гц); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): δ -21646, -46516; чистота: 95,8%; МС (м/з): 404 (МН+);
15		
20	7.3.913	N2,N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R940350) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оном с образованием N2,N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина R940350, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,68 (1H, c), 10,62 (1H, c), 9,38 (1H, c), 9,04 (1H, c), 8,11 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,1 Гц, J=1,8 Гц), 7,33-7,26 (3H, м), 6,95 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,4 Гц), 1,49 (6H, c), 1,45 (6H, c); чистота: 95,4%; МС (м/з): 479 (МН+).
25	7.3.914	N2-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R940351) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оном с образованием N2-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина R940351, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,99 (1H, c), 10,74 (1H, c), 9,64 (1H, c), 9,50 (1H, c), 8,19 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,50 (2H, м), 7,43 (1H, д, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц), 7,32 (1H, c), 7,20 (1H, д, J=9,3 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,7 Гц), 1,49 (6H, c); чистота: 94,77%; МС (м/з): 487 (МН+).
30	7.3.915	N2,N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R940352) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оном с образованием N2,N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина R940352, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,08 (1H, c), 12,00 (1H, c), 9,72 (1H, c), 9,44 (1H, c), 8,23 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,73 (1H, д, J=11,1 Гц, J=1,5 Гц), 7,6 (1H, c), 7,56 (1H, c), 7,51 (1H, д, J=9,6 Гц, J=2,4 Гц), 7,35 (1H, д, J=9 Гц), 7,24 (1H, д, J=8,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): δ -21670, -21722, -4651; чистота: 100%; МС (м/з): 495 (МН+).
35	7.3.916	N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина (R940353) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и метил 5-аминобензофуран-2-карбоксилатом с образованием N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина R940353, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,05 (1H, c), 9,69 (1H, c), 9,43 (1H, c), 8,28 (1H, c), 8,25 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,40-7,64 (4H, м), 7,54 (1H, c), 7,38 (1H, д, J=9 Гц), 3,97 (3H, c); ¹⁹ F ЯМР (ДМСО-d6): δ -21707, -46489; чистота: 97,77%; МС (м/з): 486 (МН+).
40	7.3.917	N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина (R940354) Способом, подобным использованному для образования 5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(3-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамином и метил 5-аминобензофуран-2-карбоксилатом с образованием N4-[(2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина R940354, ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,75 (1H, c), 9,67 (1H, c), 9,53 (1H, c), 8,25 (1H, c), 8,21 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,66 (2H, c), 7,59 (1H, c), 7,31 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,26 (1H, c), 7,03 (1H, д, J=8,1 Гц), 3,97 (3H, c), 1,52 (6H, c); чистота: 95,58%; МС (м/з): 478 (МН+).
45	7.3.918	N2,N4-бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, диметиламинопиридин (ДМАП) и ангидрид уксусной кислоты нагревали с обратным холодильником в пиридине в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (СНCl ₃ :ацетон, 2:1) с образованием N2,N4-бис(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ¹ H ЯМР (MeOD, 300 МГц): δ 8,65 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,15-7,58 (м, 8H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 3H),

		2,09 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 17,03 мин.; чистота: 87,0%; МС (м/з): 478,89 (МН ⁺).
5	7.3.919	N4-(3-N,N-диацетиламинофенил)-N2-(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950245) N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, диметиламинопиридине (ДМАП) и ангидрид уксусной кислоты нагревали с обратным холодильником в пиридине в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и осадок подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :ацетон, 2:1) с образованием N4-(3-N,N-диацетиламинофенил)-N2-(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ¹ Н ЯМР (MeOD, 300 МГц): δ 8,65 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,03-7,66 (м, 8Н), 2,21 (с, 6Н), 2,14 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 19,27 мин.; чистота: 92,6%; МС (м/з): 521,01 (МН ⁺).
10	7.3.920	N4-(3-N-ацетиламинофенил)-N2-(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950246) N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, диметиламинопиридин (ДМАП) и ангидрид уксусной кислоты нагревали с обратным холодильником в пиридине на протяжении 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и подвергали остаток колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :ацетон, 2:1) для получения N4-[3-N-ацетиламинофенил]-N2-(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ¹ Н ЯМР (MeOD, 300 МГц): δ 8,66 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 6,88-7,57 (м, 8Н), 2,22 (с, 6Н), 2,11 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 18,89 мин.; чистота: 83,0%; МС (м/з): 520,97 (МН ⁺).
15	7.3.921	N2,N4-бис(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950247) N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, диметиламинопиридин (ДМАП) и уксусный ангидрид нагревали с обратным холодильником в пиридине на протяжении 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и подвергали остаток колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :ацетон, 2:1) для получения N2,N4-бис(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ¹ Н ЯМР (MeOD, 300 МГц): δ 8,58 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 6,75-7,53 (м, 8Н), 2,04 (с, 3Н), 2,03 (с, 3Н), 2,01 (с, 6Н), 1,99 (с, 6Н); ЖХ/МС: время удерживания: 21,51 мин.; чистота: 91,8%; МС (м/з): 563,00 (МН ⁺).
20	7.3.922	N4-(3-нитрофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950261) Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-нитрофенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина в MeOH в трубке высокого давления при нагреве до 110°C на протяжении 24 ч., либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовала N4-(3-нитрофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 92,7%; МС (м/з): 412,94 (МН ⁺).
25	7.3.923	N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин хлорводородная соль (R950262) Приготовили суспензию N4-(3-нитрофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и Pd/C 10% (с 50% содержанием воды) в EtOH–10% соляной кислоты (1:1) и гидрогенизировали в установке Парра на протяжении 2 часов (22°C, 50 фунт/кв. дюйм). Суспензию отфильтровывали через целит и тщательно промывали MeOH. Смесь фильтратов выпаривали при пониженном давлении с образованием белого осадка хлорводородной соли N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,7%; МС (м/з): 383,07 (M-C1 ⁺ , 100).
30	7.3.924	N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950263) Соль соляной кислоты N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина нейтрализовали водным раствором углекислого натрия и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали и выпаривали с образованием бледно-желтого сухого остатка N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (DMCO): δ 10,00 (с, 1Н), 9,92 (с, 1Н), 8,07 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 8,15 (ушир.с, 2Н), 7,91-8,07 (м, 3Н), 7,08-7,21 (м, 5Н), 6,56 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 4,32 (с, 2Н), 2,72 (д, 3Н, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92,7%; МС (м/з): 383,17 (МН ⁺ , 100).
35	7.3.925	N4-(3-бис-N-метиламинофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950264) Раствор N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМЭ-ДМФ (1:1) обрабатывали 10 эквивалентами MeI и двууглекислого натрия. После перемешивания смеси в течение полутора часов при 70°C ее очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(3-бис-N-метиламинофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 90,2%; МС (м/з): 411,04 (МН ⁺ , 100).
40	7.3.926	N4-(3-N-гидроксиэтиламинофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950265) Раствор N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМЭ-ДМФ (1:1) обрабатывали 10 эквивалентами 2-бромэтанола и двууглекислого натрия. После перемешивания смеси в течение 16 часов при 70°C ее очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием N4-(3-N-гидроксиэтиламинофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 90,2%; МС (м/з): 427,33 (МН ⁺ , 100).
45	7.3.927	N4-(3-бис(N-гидроксиэтил)аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950266) Раствор N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМЭ-ДМФ (1:1) обрабатывали 10 эквивалентами 2-бромэтанола и двууглекислого натрия. После перемешивания смеси в течение 16 часов при 70°C ее очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(3-бис(N-гидроксиэтил)аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94,2%; МС (м/з): 471,46 (МН ⁺ , 100).

5

7.3.928	N4-(3-N-метиламинофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950267)	Раствор N4-(3-аминофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМЭ-ДМФ (1:1) обрабатывали 10 эквивалентами MeI и двууглекислого натрия. После перемешивания смеси в течение полутора часов при 70°C ее очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(3-N-метиламинофенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,3%; МС (м/з): 397,02 (МН ⁺ , 100).
7.3.929	N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950290)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-этоксикарбонилметилениоксианилина в MeOH в трубке высокого давления при 110°C на протяжении 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C в течение 10-20 мин с последующей водной обработкой образовала N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 97,8%; МС (м/з): 443,20 (МН ⁺).

10

7.3.930	N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-карбоксиметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950291)	В результате реакции N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (0,1 г) и гидроксида лития (10 эквивалентов) в MeOH:вода (1:1, по объему) на протяжении 1 часа при комнатной температуре с последующей обработкой водным раствором HCl образовался сухой остаток, который отфильтровывали, промывали водой и высушивали с образованием N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-карбоксиметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 91,5%; МС (м/з): 415,16 (МН ⁺).

15

7.3.931	N4-(3-метоксикарбонил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950293)	Раствор N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeOH обрабатывали 4 М раствором HCl в диоксане. После перемешивания смеси в течение 1 часа при температуре 22°C ее выпаривали до сухого остатка и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(3-метоксикарбонил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 96,8%; МС (м/з): 457,25 (МН ⁺).

20

7.3.932	N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950294)	Раствор эквимольных частей 2-хлор-N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-этоксикарбонилметилениоксианилина в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на протяжении 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовал N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 469,26 (МН ⁺).

25

7.3.933	N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950295)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-этоксикарбонилметилениоксианилина в MeOH в трубке высокого давления нагревали до 110°C на протяжении 24 часов с последующей водной обработкой с образованием N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 87,6%; МС (м/з): 455,26 (МН ⁺).

30

7.3.934	N4-(4-этокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950296)	Раствор N4-(4-этокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в EtOH обрабатывали HCl солью метиламина. После перемешивания смеси на протяжении 4 часов при температуре 100°C ее выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(4-этокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 87,4%; МС (м/з): 468,29 (МН ⁺).

35

7.3.935	N4-(4-карбоксилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950344)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(4-карбоксилэтиленоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина в MeOH в трубке высокого давления при 110°C на протяжении 24 ч либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на протяжении 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовала N4-(4-карбоксилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 97,8%; МС (м/з): 456,32 (МН ⁺).

40

7.3.936	N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950345)	Раствор N4-(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в TfOH нагревали до 100°C на протяжении 2 часов. Водная обработка с последующей флэш-хроматографией на силикагеле образовывала белый сухой остаток N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 435,95 (МН ⁺).

45

7.3.937	N4-(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950346)	Раствор N4-(4-карбоксилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeOH обрабатывали 4 М раствором хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении 1 часа при температуре 22°C, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 85,2%; МС (м/з): 468,01 (МН ⁺).

7.3.938	N4-(4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	В результате реакции N4-(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и LiOH (10 эквивалентов) в MeOH:вода (1:1, по объему) на протяжении 1 часа при комнатной температуре с последующей обработкой водным раствором HCl образовался бледно-желтый

	(R950347)	сухой остаток. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с образованием N4-(4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 382,03 (МН ⁺).
5	7.3.939	N4-(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950348) Смесь N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксилamina (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 89,5%; МС (м/з): 451,00 (МН ⁺).
10	7.3.940	N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950349) Раствор N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeOH обрабатывали цианборгидридом натрия. Смесь перемешивали на протяжении одного часа при температуре 22°C, затем выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с образованием белого сухого остатка N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 9,19 (с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,28-7,93 (м, 5Н), 7,07 (т, 1Н, J=7,2 Гц), 6,71 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 6,44 (дд, 1Н, J=2,6, 7,2 Гц), 5,31 (д, 1Н, J=5,1 Гц), 4,14-4,59 (м, 3Н), 4,30 (с, 2Н), 2,63 (д, 3Н, J=4,8 Гц), 1,82-2,03 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 440,15 (МН ⁺).
15	7.3.941	N4-(2,3-дигидро-4-О-метилоксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950356) Смесь N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и метоксиаминa (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 85,5%; МС (м/з): 465,10 (МН ⁺).
20	7.3.942	N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950368) Смесь N4-(4-азидо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и Pd/C (10%) в MeOH гидрогенизировали при 22°C на протяжении 6 часов (2,7 атм). Смесь отфильтовали и выпаривали досуха с образованием белого сухого остатка N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 9,60 (с, 1Н), 9,46 (с, 1Н), 8,73 (ушир.с, 3Н), 8,00-8,10 (м, 3Н), 7,47 (с, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,29 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 7,11 (т, 1Н, J=7,2 Гц), 6,82 (д, 1Н, J 7,0 Гц), 6,46 (м, 1Н), 4,23-4,46 (м, 3Н), 4,31 (с, 3Н), 2,63 (д, 3Н, J=4,8 Гц), 2,09-2,29 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 97,6%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
25	7.3.943	N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950371) Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениноксанилинa в MeOH в трубке высокого давления при 110°C на протяжении 24 часов, либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 минут с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 10,16 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н), 8,24 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 8,15 (с, 1Н), 7,91-8,07 (м, 2Н), 7,70 (д, 1Н, J=7,0 Гц), 7,49 (т, 1Н, J=7,2 Гц), 7,08-7,21 (м, 3Н), 6,56 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 4,30 (с, 3Н), 2,62 (д, 3Н, J=4,8 Гц), 2,48 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 93,8%; МС (м/з): 410,50 (МН ⁺).
30		
35	7.3.944	N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950372) Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениноксанилинa в MeOH в трубке высокого давления при 110°C на протяжении 24 часов, либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 минут с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 86,0%; МС (м/з): 472,50 (МН ⁺).
40	7.3.945	N4-(3-метилкарбонилоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950373) Смесь N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксилamina (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-метилкарбонилоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (с, 1Н), 10,11 (с, 1Н), 9,85 (с, 1Н), 6,54-8,23 (м, 9Н), 4,32 (с, 2Н), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 2,47 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 425,28 (МН ⁺).
45	7.3.946	N4-(3-фенилкарбонилоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950374) Смесь N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксилamina (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-фенилкарбонилоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениноксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 11,63 (с, 1Н), 10,30 (с, 1Н), 9,85 (с, 1Н), 6,44-8,43 (м, 14Н), 4,42 (с, 2Н), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 487,31 (МН ⁺).
	7.3.947	N2,N4-бис(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950376) Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиридина и трех эквивалентов 3-ацетофенона в MeOH в трубке высокого давления при 110°C на протяжении 24 часов, или в EtOH с микроволновым нагревом до 175°C на 10-20 мин с последующей водной обработкой образовывала белый

			сухой остаток N2,N4-бис(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 93,1%; МС (м/з): 365,19 (МН ⁺).
5	7.3.948	N2,N4-бис(3-фенилкарбонил-фенил)-5-фтор-2,4-пирими- диндиамин (R950377)	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиридина и трех эквивалентов 3-бензофенона в МеОН в трубке высокого давления при 110°С на протяжении 24 часов или в ЕтОН с микроволновым нагревом до 175°С на 10-20 мин с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 95,7%; МС (м/з): 489,29 (МН ⁺).
10	7.3.949	N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950378)	Раствор N2,N4-бис(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в ТгОН нагревали до 100°С на протяжении двух часов, затем подвергали водной обработке и флэш-хроматографии на силикагеле с образованием белого сухого остатка N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 9,36 (с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,72-7,99 (м, 3Н), 6,97 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,87 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,42-4,52 (м, 4Н), 2,70-2,78 (м, 4Н); ЖХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 484,50 (МН ⁺).
15	7.3.950	N2,N4-бис(3-метилкарбонил-оксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950379)	Смесь N2,N4-бис(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и гидроксил- амина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°С на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-метилкарбонил-оксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (с, 1Н), 10,11 (с, 1Н), 9,85 (с, 1Н), 6,54-8,23 (м, 9Н), 4,32 (с, 2Н), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 2,47 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (М-Н ⁺).
20	7.3.951	N2,N4-бис(3-фенилкарбонил-оксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950380)	Смесь N2,N4-бис(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и гидроксил- амина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°С на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-фенилкарбонил-оксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 486,05 (М-Н ⁺).
	7.3.952	N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950381)	Смесь N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-бензипиранон-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и гидроксил- амина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°С на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 98,1%; МС (м/з): 449,03 (М-Н ⁺).
25	7.3.953	N4-(4-ацетилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950382)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в пиридине обрабатывали ангидридом уксусной кислоты при 22°С на протяжении 16 часов. Водная обработка образо- вывала белый сухой остаток N4-(4-ацетилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 10,43 (ушир.с, 1Н), 9,62 (ушир.с, 1Н), 8,03 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,10-7,83 (м, 7Н), 6,83 (д, 1Н, J=7,4 Гц), 6,52 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 5,01 (м, 1Н), 4,75 (с, 2Н), 4,03-4,32 (м, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 2,23 (с, 3Н), 1,93-2,13 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (М-Н ⁺).
30	7.3.954	N4-(4-азидо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950383)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом тетрагидрофуране обраба- тывали двумя эквивалентами дифенилфосфорилиазида (ДФФА) и диазабидикло[5.4.0]ундец-5-ен (ДБУ). Смесь перемешивали на протяжении 3 часов при 22°С, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для получения белого сухого остатка N4-(4-азидо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 10,09 (ушир.с, 1Н), 9,83 (ушир.с, 1Н), 8,18 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,97 (м, 1Н), 7,11-7,61 (м, 6Н), 6,82 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 6,62 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 4,78 (с, 2Н), 4,03-4,33 (м, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 1,93-2,13 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 463,07 (МН ⁺).
35			
40	7.3.955	N4-(4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950385)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в тетрагидрофуране обрабатывали эфиром трехфтористого бора при 80°С на протяжении 8 часов. После водной обработки образовывался белый сухой остаток N4-(4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО): δ 9,18 (с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 8,03 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,93 (ушир.с, 1Н), 5,86-7,48 (м, 9Н), 4,73-4,74 (м, 2Н), 4,33 (с, 2Н), 2,62 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 96,5%; МС (м/з): 420,07 (М-Н ⁺).
45	7.3.956	N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950386)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенила в МеОН в трубке высокого давления при температуре 110°С на протяжении 24 часов либо в ЕтОН при микроволновом нагреве до 175°С на 10-20 минут с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 410,5 (МН ⁺).
	7.3.957	N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифе-	Смесь 2-хлор-N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3 эквивалентов 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенила в МеОН в трубке высокого давления при температуре 110°С на протяжении 24 часов либо в ЕтОН при микроволновом нагреве

		нил]-2,4-пиримидиндиамин (R950388)	до 175°C на 10-20 минут с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 95,1%; МС (м/з): 427,18 (МН ⁺).
5	7.3.958	N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950389)	Раствор N4-(4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в НОАс обрабатывали азотнокислым натрием с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты и двуххлористой меди. Смесь перемешивали на протяжении 2 часов при температуре 22°C на протяжении 8 часов и после очистки водной обработкой с последующей флэш-хроматографией на силикагеле получили N4-(4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 82,3%; МС (м/з): 474,09 (МН ⁺).
10	7.3.959	N2,N4-бис(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950391)	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиридина и трех эквивалентов 3-метоксикарбонил-4-трифторметоксианилина в MeOH в трубке высокого давления при температуре 110°C на протяжении 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 минут с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 9,96 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,16-8,26 (м, 4H), 7,91 (д, 1H, J=3,0, 7,2 Гц), 7,42 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,2 Гц), 3,77 (с, 3H), 3,75 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93,0%; МС (м/з): 565,37 (МН ⁺).
15	7.3.960	N4-(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950392)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенила в MeOH в трубке высокого давления при температуре 110°C на протяжении 24 часов, либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 минут с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 95,8%; МС (м/з): 510,41 (МН ⁺).
20	7.3.961	N4-(4-ацетиламино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950393)	Раствор N4-(4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeCN обрабатывали концентрированной серной кислотой. После перемешивания при 22°C на протяжении 3 часов, смесь выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для получения белого сухого остатка N4-(4-ацетиламино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 10,46 (ушир.с, 1H), 9,52 (ушир.с, 1H), 7,98 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,12-7,73 (м, 7H), 6,66 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,49 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,75 (с, 2H), 4,03-4,32 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,143 (с, 3H), 1,90-2,11 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (МН ⁺). ЖХ/МС: чистота: 96,2%; МС (м/з): 479,13 (МН ⁺).
25	7.3.962	N4-[2,4-дигидро-1-оксо-4Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензоксазин-8-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945236)	N4-[2Н-1,4-Бензоксазин-3(4Н)-он-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (800 мг, 2,18 ммоль) и пентасульфид фосфора (800 мг, 1,80 ммоль) перемешивали в пиридине (5 мл) 70°C на протяжении 2 часов. Реакционный раствор обрабатывали раствором 1N HCl до достижения pH 5, осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали для получения N4-[2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-тион-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. N4-[2Н-1,4-Бензоксазин-3(4Н)-тион-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (400 мг, 1,04 ммоль), глицин (500 мг) и триэтиламин (0,5 мл) перемешивали в метаноле (10 мл) при 70°C на протяжении около половины суток. Нерастворившуюся соль отфильтровывали, промывали метанолом. Фильтрат выпаривали и вновь растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и ДМФ (5 мл). К раствору добавляли этиленхлорид (200 мг), HOAc (200 мг) и диизопропилэтиламин (0,2 мл). Реакционный раствор перемешивали при 70°C в течение получаса. Смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой (2 x 60 мл). Органическую фазу отделили, высушивали, выпаривали и очищали колоночной флэш-хроматографией (EtOAc/гексаны = 1:1, EtOAc) для получения белого сухого остатка N4-[2,4-дигидро-1-оксо-4Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензоксазин-8-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 4,35 (т, J=2,1 Гц, 2H), 4,92 (т, J=2,1 Гц, 2H), 6,44 (дд, J=1,5 и 8,1 Гц, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,97 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,57 (д, J=2,4 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 167,46; ЖХ/МС: время удерживания: 13,71 мин.; чистота: 93,18%; МС (м/з): 407,10 (МН ⁺).
30	7.3.963	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[1-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидо[2,1-с][1,4]бензоксазин-9-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R945237)	Способом, аналогичным использованному для образования N4-[2,4-дигидро-1-оксо-4Н-имидазо[2,1-с][1,4]бензоксазин-8-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции между N4-[2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-тион-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином (400 мг, 1,04 ммоль) и β-аланином (500 мг) получили белый сухой остаток 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[1-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидо[2,1-с][1,4]бензоксазин-9-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ацетон-d ₆): δ 2,68 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,71 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,62 (т, J=1,2 Гц, 2H), 6,42 (дд, J=1,2 и 2,4 и 7,5 Гц, 1H), 6,98-7,08 (м, 3H), 7,38 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, ацетон-d ₆): δ - 168,04
35	7.3.964	5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметиленоксифенил)-N4-[2Н-пиридо[3,2-б]-1,4-оксазин-3(4Н)-он-7-ил]-2,4-пири-	2Н-Пиридо[3,2-б]-1,4-оксазин-3(4Н)-он (500 мг) обрабатывали азотной кислотой (5 мл) и серной кислотой (5 мл). Реакционную смесь нагрели до 70°C на 30 минут, после чего выливали в ледяную воду. Раствор нейтрализовали бикарбонатом натрия до pH 6, желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали для получения смеси нитрат-
40			
45			

5	мидиндиамин (R945242)	ных веществ (региоизомеров). Нитрированную смесь восстановили в условиях гидрогенолиза с применением 10% Pd-C в метаноле под давлением 40 фунт/кв. дюйм на протяжении 30 мин. Катализатор удаляли фильтрацией, фильтрат выпаривали и обрабатывали 2,4-дихлор-5-фторпиримидином (200 мг) в метаноле (5 мл), воде (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C до следующего утра и затем выпаривали. Остаток подвергали реакции с 3-метиламинокарбонилметилениоксанилином (300 мг) в метаноле (5 мл) и воде (1 мл) при температуре 100°C в течение около половины суток. Реакционную смесь разбавляли раствором 1N HCl (60 мл). Коричневый осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали для получения 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-7-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 2,62 (д, J=4,8 Гц, 3H), 4,33 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 6,48 (дд, J=2,4 и 7,5 Гц, 1H), 7,11 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 11,18 (с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, DMCO-d6): δ - 164,49; ЖХ/МС: время удерживания: 13,16 мин.; чистота: 79,30%; МС (м/з): 440,16 (MH+).
10		
15	7.3.965	5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонил-метилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-7-ил]-2,4-пиримидиндиамина (R945263)
20		2H-Пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он (1г, 6,66 ммоль) нагревали с обратным холодильником с комплексом боргидрид метил сульфида (2 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) на протяжении 30 минут для образования 2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазина. Способом, аналогичным использованному для образования 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-7-ил]-2,4-пиримидиндиамина, 2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин нитрировали, восстановили и подвергали реакции с 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (400 мг) и 3-метиламинокарбонилметилениоксанилином (500 мг) для образования серого сухого остатка 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-7-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl3): δ 2,91 (д, J=4,8 Гц, 3H), 3,55 (т, J=4,2 Гц, 2H), 4,24 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,90 (ушир., 1H), 6,51 (дд, J=2,7 и 8,1 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,90 (дд, J=2,1 и 8,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,14 (ушир., 1H), 7,18 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,4 Гц, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 11,91 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 426,12 (MH+).
25	7.3.966	5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина (R921304)
30		2H-Пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он (2,5 г) растворяли в уксусной кислоте (6 мл) и уксусном ангидриде (30 мл). К реакционному раствору, помещенному в ледяную баню, добавляли каплями дымящую азотную кислоту (3 мл). Реакционный раствор перемешивали в ледяной бане на протяжении около половины суток. Раствор вливали в колотый лед. Светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали для получения нитрированной смеси веществ (региоизомеров). Смесь выкристаллизовали из дихлорметана для получения светло-желтого сухого остатка 6-нитро-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-она (1 г). 6-Нитро-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он (1 г) веществ восстановили в условиях гидрогенолиза с применением 10% Pd-C в метаноле (50 мл) и раствора 1N HCl (10 мл) под давлением 50 фунт/кв. Дюйм на протяжении 2 часов. Катализатор удаляли фильтрацией, затем произвели промывку метанолом и раствором 1N HCl. Фильтрат выпарили для получения 6-амино-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-она.
35		Способом, аналогичным использованному для образования 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-7-ил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 6-амино-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-оном и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (500 мг) и 3-метиламинокарбонилметилениоксанилином (500 мг) для образования бежевого сухого остатка 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 2,63 (д, J=4,5 Гц, 3H), 4,35 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 6,47 (дд, J=1,8 и 8,1 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 11,13 (с, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, DMCO-d6): δ - 163,20; ЖХ/МС: время удерживания: 25,22 мин.; чистота: 97,55%; МС (м/з): 440,25 (MH+).
40	8.3.967	5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина (R945299)
45	7.3.968	N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R908698)
		6-Нитро-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он (500 мг) нагревали в колбе с обратным холодильником с комплексом боргидрид метил сульфида (1 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) на протяжении 30 минут для получения 6-нитро-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазина. Способом, аналогичным использованному для образования 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он-7-ил]-2,4-пиримидиндиамина, 6-нитро-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин восстановили и подвергали реакции с 2,4-дихлор-5-фторпиримидином (500 мг) и 3-метиламинокарбонилметилениоксанилином (500 мг) для образования серого сухого остатка 5-фтор-N2-(3-метиламинокарбонилметилениоксифенил)-N4-[2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD3OD): δ 2,81 (с, 3H), 3,48 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,14 (т, J=4,5 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 6,60 (дд, J=1,5 и 2,7 и 7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J=3,3 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD3OD): δ - 168,20; ЖХ/МС: время удерживания: 25,49 мин.; чистота: 97,56%; МС (м/з): 426,23 (MH+).
		Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (DMCO-d6) 8,2 (д, 1H, J=4 Гц), 7,30 (м, 2H), 7,09 (м, 4H), 6,5 (м, 1H), 4,6 (с, 2H) чистота 95%; МС (м/з): 368 (MH+)

5	7.3.969	N2-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-5-фтор-N4-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R908699)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил) пиримидинамином и 7-амино-1,4-бензоксазин-3-оном с образованием N2-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,10 (м, 5H), 6,65 (м, 1H), 4,54 (с, 2H) чистота 95% МС (м/з): 368 (МН+)
	7.3.970	N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-5-фтор-N2-((N-метил ацетидамо-2)-3-фенокси)-2,4-пиримидиндиамин (R908700)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)фенилпиримидинамином и 3-(N- метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-5-фтор-N2-((N-метилацетидамо-2)-3-фенокси)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,2 (д, 1H, J=4 Гц), 8,00 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,09 (м, 3H), 6,55 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,63 (м, 3H) чистота 95% МС (м/з):439 (МН+)
10	7.3.971	N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N2-((N-метил ацетидамо-2)-3-фенокси))-2,4-пиримидиндиамин (R908701)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[6-(1,4-бензоксазин-3-онил)]фенилпиримидинамином и 3-(N- метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N2-((N-метилацетидамо-2)-3-фенокси)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H (ДМСО-d6) 8,2 (д, 1H, J=4 Гц), 8,00 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 6,95 (м, 1H), 6,55 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,63 (м, 3H) чистота 96% МС (м/з): 439 (МН+)
15	7.3.972	N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N2-(3-гидрокси-фенил)-2,4-пиримидиндиамин (R908702)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)фенилпиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием N4-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,22 (м, 2H), 7,03 (м, 4H), 6,55 (м, 1H), 4,64 (с, 2H) чистота 98%МС (м/з): 368 (МН+)
20	7.3.973	5-фтор-N4-(3-гидроксифе-нил)- N2-(N-метил-1,4-бенз-оксазин-3-он-6-ил)-2,4-пири-мидиндиамин (R908703)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)]фенилпиримидинамином и 3-(N-метилами-нокарбонилметиленокси)анилином с образованием 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбо-нилметиленокси)фенил] -N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)]пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,23 (м, 6H), 6,55 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,18 (с, 3H) чистота 96%; МС (м/з): 382(МН+)
25	7.3.974	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(N-метил-1,4-бензкса-зин-7-ил)-2,4-пиримидинди-амин (R908704)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)]фенилпиримидинамином и 3-(N- метила-минокарбонилметиленокси)анилином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,8,13 (д, 1H, J=4 Гц), 7,13 (м, 3H), 6,72 (м, 3H), 6,59 (м, 1H), 4,24 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,28 (м, 2H), 2,83 (м, 3H) чистота 93%; МС (м/з): 367 (МН+)
30	7.3.975	5-фтор-N2-[(N-метил ацетидамо-2)-3-фенокси]- N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908705)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)]фенилпиримидинамином и 3-(N-метилами-нокарбонилметиленокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[(N-метил ацетидамо-2)-3-фенокси]- N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-ил)- 2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,13 (м, 5H), 6,75 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,27 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,63 (м, 3H) чистота 96%; МС (м/з): 439 (МН+)
35	7.3.976	N2-(1,4-бензоксазин-7-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R908706)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)]пиримидинамином и 7-амино-1,4-бензоксазином с образо-ванием N2-(1,4-бензоксазин-7-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 7,95 (д, 1H, J=4 Гц), 7,43 (м, 1H), 7,02 (м, 4H), 6,42 (м, 2H), 4,17 (м, 2H), 3,33 (м, 2H) чистота 96%; МС (м/з): 353 (МН+)]
40	7.3.977	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-1,4-бензкса-зин-7-ил)-2,4-пиримидинди-амин (R908707)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидинамином и 3-аминофенолом с образо-ванием 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,4-пиримидин-диамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,10 (м, 5H), 6,65 (м, 1H), 4,54 (с, 2H) чистота 95% МС (м/з): 368 (МН+)
45	7.3.978	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-2,4-пиримидинди-амин (R908708)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидинамином и 7-амино-4-N-метил-1,4-бензоксазин-3-оном с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил) N2-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,23 (м, 1H), 7,15 (м, 5H), 6,62 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,18 (с, 3H) чистота 95%; МС (м/з): 380 (МН+)]
	7.3.979	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-1,4-бензкса-зин-3-он-6-ил)-2,4-пиримидин-диамин (R908709)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)]пиримидинамином и 6-амино-1,4-бензоксазином с образо-ванием 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-2,4-пири-мидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,43 (м, 2H), 7,19 (м, 4H), 6,55 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,25 (с, 3H) чистота 95%; МС (м/з): 382 (МН+)

5	7.3.980	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908710)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидинамином и 6-амино-1,4-бензоксазином с образованием 5-Фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (MeOD-d4) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 7,43 (м, 3H), 6,90 (м, 2H), 6,75 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,85 (ушир.с, 1H) чистота 96%; MC (м/з): 382 (MH+)
	7.3.981	N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-пиримидиндиамин (R908711)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[6-(1,4-бензоксазинил)]-N2-хлор-5-фторпиримидинамином и 3-этоксикарбонилметилениланилином с образованием N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (MeOD-d4): δ 8,2 (д, 1H, J=4 Гц), 7,15 (м, 4H), 6,84 (м, 2H), 6,62 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,15 (м, 4H), 3,28 (м, 2H), 1,19 (т, 3H, J=7 Гц) чистота 94%; MC (м/з): 439 (MH ⁺).
	7.3.982	(+/-)-5-фтор-N2-[(N-метил ацетиамидо-2)-3-фенокси]-N4-(2-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908712)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между (+/-)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)]фенилпиримидинамином и 3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)анилином с образованием (+/-)-5-фтор-N2-[(N-метил ацетиамидо-2)-3-фенокси]-N4-(2-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (DMCO-d6) 8,20 (д, 1H, J=4 Гц), 8,13 (м, 1H), 7,1 (м, 5H), 6,96 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,40 (с, 3H), 2,63 (м, 3H), 1,25 (м, 3H) чистота 93%; MC (м/з): 453 (MH+)
15	7.3.983	N2-(N-этилкарбонилметиленилокси-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-гидроксифенил] фенилпиримидиндиамин (R908734)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидинамином и 6-амино-N-карбометокси-1,4-бензоксазином с образованием N2-(N-этилкарбонилметиленилокси-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-гидроксифенил]фенилпиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,23 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (м, 4H), 6,95(м, 1H), 6,76 (м, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,25 (кв., 2H J=6,5 Гц), 1,28 (т, 2H, J=6,5 Гц), чистота 95% MC (м/з): 454(MH ⁺).
20	7.3.984	N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фторпиримидиндиамин (R909255)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[6-(1,4-бензоксазинил)]-N2-хлор-5-фторпиримидинамином и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилином с образованием N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фторпиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,89 (д, 1H, J=4 Гц), 7,25 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,20 (с, 3H) чистота 99%; MC (м/з): 402 (MH+)
25	7.3.985	5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)фенил]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидиндиамин (R909259)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазинил)]фенил пиримидинамином и 3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)анилином с образованием 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)фенил]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-6-ил)пиримидиндиамина. ¹ H (DMCO-d6) 8,01 (д, 1H, J=4 Гц), 7,33 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,22 (м, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,78 (с, 3H) 2,63 (м, 3H) чистота 98%; MC (м/з): 439 (MH+)
30	7.3.986	5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)фенил]-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-онил)]пиримидиндиамин (R909260)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-онил)]фенилпиримидинамином и 3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)анилином с образованием 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)фенил]-N4-[6-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-онил)]пиримидиндиамина. ¹ H (DMCO-d6) 8,01 (д, 1H, J=4 Гц), 7,33 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,78 (с, 3H) 2,63 (м, 3H) чистота 88%; MC (м/з): 453 (MH+)
35	7.3.987	5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)фенил]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909261)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)фенилпиримидинамином и 3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленилокси)фенил]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)пиримидиндиамина. ¹ H (DMCO-d6) 8,08 (д, 1H, J=4 Гц), 7,43 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,09 (м, 3H), 6,55 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,63 (м, 3H) MC (м/з): 453 (MH+)
40	7.3.988	(+/-)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метил-1,4-бензотиазин-3-он-6-ил)пиримидиндиамин (R909263)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидинамином и 6-амино-2-метил-1,4-бензотиазин-3-он-6-ил)пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (MeOD-d4): δ 8,02 (д, 1H, J=4 Гц), 7,30 (м, 3H), 7,08 (м, 3H), 6,52 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 1,25 (м, 3H) чистота 92%; MC (м/з): 398 (MH+).
45	7.3.989	5-фтор-N2-[3-гидроксифенил]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909264)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)]фенилпиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием 5-фтор-N2-[3-гидроксифенил]-N4-(N-метил-1,4-бензоксазин-3-он-7-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (DMCO-d6) 8,08 (д, 1H, J=4 Гц), 7,53 (м, 2H), 7,09 (м, 4H), 6,42 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,27 (с, 3H) чистота 95% MC (м/з): 382 (MH+)
	7.3.990	N4-(3-этилкарбоксо-4H-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-хлор-

		6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]пиримидиндиамин (R909265)	N4-(3-этилкарбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фторпиримидинамином и 3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(3-этилкарбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)фенил]пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,23 (м, 2H), 8,08 (д, J=4 Гц, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,38(м, 2H), 7,18 (м, 1H), 6,99 (т, 1H), 6,41 (м, 1H), 5,43 (с, 2H) чистота 92%; МС (м/з): 534 (МН+).
5	7.3.991	N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909266)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-2-хлор-5-фтор- пиримидинамином и 3-(этоксикарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(1,4-бензоксазин-7-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,2 (д, 1H, J=4 Гц), 7,43 (м, 1H), 7,12 (м, 4H), 6,68 (м, 2H), 4,7 (с, 2H) 4,17 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,13 (м, 2H) 1,87 (м, 3H) чистота 89%; МС (м/з): 439 (МН+)
10	7.3.992	N2-(3-этилкарбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил) пиримидиндиамин (R909267)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидинамином и 3 этил 6-амино-(3-карбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазином с образованием N2-(3-этилкарбокси-4Н-имидазо[5,1-с]-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,18 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 6,53 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,25 (кв., 2H J=6,5 Гц), 1,28 (т, 2H, J=6,5 Гц), чистота 92% МС (м/з): 409 (МН ⁺).
15	7.3.993	N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R909268)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[6-(1,4-бензоксазинин)]-N2-хлор-5-фторпиримидинамином и 6-амино-1,4-бензоксазин-3-оном с образованием N2-(1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-5-фтор-N4-(6-(1,4-бензоксазинин)]-)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,18 (д, 1H J=4 Гц), 7,17 (м, 2H), 6,88 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 6,58 (м, 1H) 4,52 (с, 2H), 4,11 (м, 2H), 3,33 (м, 2H) чистота: 97%; МС (м/з): 409 (МН+).
20	7.3.994	N2-[3-(N,N-диметиламинокарбонилметиленокси) фенил]-N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор--2,4-пиримидиндиамин (R909290)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-(3-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-пиримидиндиамином и гидрохлоридом диметиламина с образованием N2-[3-(N,N-диметиламинокарбонилметиленокси)фенил]-N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор--2,4-пиримидиндиамина ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,8 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,0 (с, 1H), 6,8 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,56 (дд, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,18 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,8 (с, 6H); чистота: 95%; МС (м/з): 439 (МН+)
25	7.3.995	N4-(4N-карбоксамидино-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R909292)	К раствору 2 мл тетрагидрофурана при 0°C, содержащему 250 мг (0,59 ммоль) N4-(1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 1,4 экв, 115 мл триэтанолamina и катализатор ДМАП добавляли 0,4 экв. (70 мг) трифосгена, затем, через 30 минут - 15 мл водного раствора аммиака, после чего перемешивали при комнатной температуре на протяжении 30 минут. Тетрагидрофурaн выпаривали, реакцию разбавляли водой, и собирали полученный остаток вакуумным фильтрованием. Сырой осадок очищали препаративной ТСХ (5% MeOH/EtOAc) для получения N4-(4N-карбоксамидино-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино) карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,83 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,82 (с, 3H); чистота: 87%; МС (м/з): 468 (МН ⁺).
30	7.3.996	N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметиленокси)фенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909308)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-хлор-N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-пиримидинамином и 3-(этоксикарбонилметиленокси)анилином с образованием N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,00 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,18 (кв., 2H), 3,74 (с, 2H), 1,03 (т, 3H), 1,00 (с, 6H) чистота 99%; МС (м/з): 467 (МН+)
35	7.3.997	N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R909309)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и метиламина гидрохлоридом с образованием N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,04 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,62 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,62 (д, 3H), 1,07 (с, 6H) чистота 99%; МС (м/з): 453 (МН+)
40	7.3.998	N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R909309)	Способом, подобным примененному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и метиламина гидрохлоридом с образованием N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонил метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H (ДМСО-d6) 8,04 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,62 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,62 (д, 3H), 1,07 (с, 6H) чистота 99%; МС (м/з): 453 (МН+)
45			

5	7.3.999	N4-(2,4-дйодо-3-гидроксифенил)-5-фтор-N2-(3-йодо-1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935221)	К 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамину (34,4 мг, 0,098 ммоль) в этаноле (2,0 мл) и водному раствору NH_4OH (2,0 мл), добавляя I_2 (0,126 г, 0,99 ммоль атом.) и перемешивали при комнатной температуре до следующего утра. Реакционную смесь выпаривали, растворяли в EtOAc и обрабатывали водным раствором гипосульфита. Органический слой отделили, высушивали безводным Na_2SO_4 и выпаривали. Сырье очищали колоночной хроматографией на силикагеле для получения N4-(2,4-дйодо-3-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-йодо-1-метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,86 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,79 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,32 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,37 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 3,92 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 20,88 мин.; чистота: 91%; МС (m/z): 729 (MH^+).
	7.3.1000	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935222)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолином с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,17 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, $J=4,1$ Гц), 7,85 (с, 1H), 7,58 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,46 (с, 2H), 6,87 (с, 2H, $J=8,8$ Гц), 5,31 (с, 2H), 4,57 (сеп, 1H, $J=5,8$ Гц), 3,65 (с, 3H), 1,25 (д, 6H, $J=5,8$ Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 21,33 мин.; чистота: 96%; МС (m/z): 451 (MH^+).
	7.3.1001	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935223)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолином для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,16 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, $J=4,1$ Гц), 7,89 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,30 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 7,20 (дд, 1H, $J=2,9$ и 8,8 Гц), 6,79 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 5,32 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,65 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 21,33 мин.; чистота: 96%; МС (m/z): 451 (MH^+).
20	7.3.1002	5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935224)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамином и $\text{Me}_2\text{NH.HCl}$ с образованием 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,46 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, $J=4,1$ Гц), 8,02 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 7,98 (с, 2H), 7,66 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,50 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,46 (кажущийся с, 1H), 6,74 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 4,96 (с, 2H), 4,46 (септ., 1H, $J=5,8$ Гц), 2,58 (д, 3H, $J=4,7$ Гц), 1,21 (д, 6H, $J=5,8$ Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,22 мин.; чистота: 93%; МС (m/z): 450 (MH^+).
25			
30	7.3.1003	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935225)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамином и $\text{Me}_2\text{NH.HCl}$ с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,47 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,06 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 7,98 (д, 1H, $J=1,1$ Гц), 7,66 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,45 (дд, 1H, $J=1,1$ и 8,8 Гц), 7,31 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,01 (дд, 1H, $J=2,9$ и 8,8 Гц), 6,66 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 4,95 (с, 2H), 4,14 (с, 4H), 2,57 (д, 3H, $J=4,1$ Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 15,55 мин.; чистота: 94%; МС (m/z): 450 (MH^+).
35	7.3.1004	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935237)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолином для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,40 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,90 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,25 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,11 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,08 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,53 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 5,31 (с, 2H), 3,64 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 15,82 мин.; чистота: 96%; МС (m/z): 409 (MH^+).
40	7.3.1005	N2,N4-бис[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935238)	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2,N4-бис[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и H -диизобутилалюминийгидридом для образования N2,N4-бис[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,56 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 8,06 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,52 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 7,42 (дд, 1H, $J=1,7$ и 8,8 Гц), 7,23 (дд, 1H, $J=1,7$ и 8,8 Гц), 4,75 (т, 1H, $J=5,3$ Гц), 4,68 (т, 1H, $J=5,3$ Гц), 4,09-4,02 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 2H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,56-3,52 (м, 2H). ЖХ/МС: время удерживания: 13,73 мин.; чистота: 90%; МС (m/z): 449 (MH^+).
45			
	7.3.1006	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935239)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамином и $\text{Me}_2\text{NH.HCl}$ с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пирими-

		диндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,27 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,90 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,83 (с, 1H), 7,58 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,44 (с, 2H), 6,87 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,98 (с, 2H), 4,57 (кв., 1H, J=5,8 Гц), 2,59 (д, 3H, J=4,1 Гц), 1,21 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 17,74 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
5	7.3.1007	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламинокарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,36 (ушир.с, 2H), 8,06 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,99 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,87 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 6,79 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,99 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 2,59 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 15,06 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
10		
15	7.3.1008	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-4-пиримидинамином и 4-изопропоксианилином для образования 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,58 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,04 (с, 1H), 8,02 (с, 1H, J=5,8 Гц), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,58-7,55 (с, 1H), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,41 (с, 2H), 4,53 (септ., 1H, J=5,8 Гц), 3,66 (с, 3H), 1,21 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 19,30 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
20	7.3.1009	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамином и N-диизобутилалюминийгидридом для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,42 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).
25	7.3.1010	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-4-пиридиныином и 3,4-этилендиоксифенилом для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,32 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,03 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,23 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=1,9 и 8,8 Гц), 6,63 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,38 (с, 2H), 4,14 (с, 4H), 3,66 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 18,94 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
30	7.3.1011	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом для образования 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,34 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,05 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,10 (д, 2H, J=5,8 Гц), 6,93 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,28 (кажущийся д, 1H, J=8,8 Гц), 5,37 (с, 2H), 3,66 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 17,87 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 409 (МН ⁺).
35	7.3.1012	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином и 1-аминопирролом для образования 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,93 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 7,97 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,47 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,70 (дд, 2H, J=2,3 и 4,7 Гц), 6,67 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,02 (дд, 2H, J=2,3 и 4,7 Гц), 4,48 (септ., 1H, J=5,8 Гц), 1,21 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 23,44 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 328 (МН ⁺).
40	7.3.1013	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-аминопирролом для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,95 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,69 (дд, 2H, J=2,3 и 4,7 Гц), 6,61 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,99 (дд, 2H, J=2,3 и 4,7 Гц), 4,12-4,15 (м, 4H). ЖХ/МС: время удерживания: 19,86 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 328 (МН ⁺).
45	7.3.1014	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 1-аминопирролом для образования 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,95 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,22 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,94 (ушир.с, 1H), 6,89 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,70 (дд, 2H, J=2,3 и 4,7 Гц), 6,38 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,99 (т, 2H, J=2,3 и 4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,23 мин.; чистота: 94%;

		МС (м/з): 286 (МН ⁺).
5	7.3.1015	5-фтор-N2-[1-(2-гидрокси-этил)индазолин-5-ил]-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935255) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N2-[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-5-ил]-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,16 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H, J=4,0 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,59 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,48 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,83 (т, 1H, J=5,8 Гц), 4,57 (септ., 1H, J=5,8 Гц), 4,35 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,75 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,8 Гц), 1,26 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 20,90 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).
10	7.3.1016	5-фтор-N2-[1-(2-гидрокси-этил)индазолин-5-ил]-N4-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935256) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N2-[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-5-ил]-N4-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,39 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,84 (с, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,26 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,52 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,83 (т, 1H, J=5,8 Гц), 4,35 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,75 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 15,97 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).
15	7.3.1017	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(2-гидрокси-этил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935258) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,20 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,94 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,23 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=1,0 и 8,8 Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,86 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,40 (т, 2H, J=5,8 Гц), 4,15 (с, 4H), 3,78 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,3 и 5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,07 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 423 (МН ⁺).
20	7.3.1018	5-фтор-N4-[1-(2-гидрокси-этил)индазолин-5-ил]-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935259) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-N4-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N4-[1-(2-гидроксиэтил)индазолин-5-ил]-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,96 (с, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,10 (кажущийся с, 2H), 6,92 (т, 1H, J=8,8 Гц), 6,31 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,86 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,40 (т, 2H, J=5,8 Гц), 3,79 (кажущийся кв.т, 2H, J=5,3 и 5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 16,09 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).
25	7.3.1019	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935261) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамином и 3,4-этилендиоксанилином с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,85 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,97 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,47 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,27 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,07 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,64 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 4,14 (с, 4H). ЖХ/МС: время удерживания: 15,90 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 379 (МН ⁺).
30	7.3.1020	5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935262) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием 5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,80 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,75 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 6,99-6,97 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,52-6,48 (м, 1H). ЖХ/МС: время удерживания: 13,78 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 379 (МН ⁺).
35	7.3.1021	N2-(3-хлор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-фтор-N4-[4H-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935263) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-[4H-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-4-пиримидинамином и 4-амино-2-хлор-6-метилфенолом с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-фтор-N4-[4H-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,40 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,98 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,67 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,10 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,07 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 1,98 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 13,36 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
40	7.3.1022	N2-(3-хлор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935264) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамином и 4-амино-2-хлор-6-метилфенолом с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-3-метилфенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,62 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 1,98 (с,
45		

		3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 13,78 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 385 (МН ⁺).
5	7.3.1023	5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935266) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-5-ил)-4-пиримидинамином и 4-изопропоксианилином для получения 5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,30 (с, 1Н), 9,80 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 8,06 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,51 (с, 2Н), 7,32 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 6,79 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,51 (септ., 1Н, J=5,8 Гц), 1,22 (д, 6Н, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 17,65 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 379 (МН ⁺).
10	7.3.1024	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935267) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-5-ил)-4-пиримидинамином и 3,4-этилендиоксифениланилином с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,20 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 8,08 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,54-7,48 (м, 2Н), 7,06 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 6,90 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,72 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,17 (с, 4Н). ЖХ/МС: время удерживания: 15,16 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 379 (МН ⁺).
15	7.3.1025	5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-N4-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935268) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-5-ил)-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием 5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-N4-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,64 (с, 1Н), 10,33 (с, 1Н), 8,29 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 8,12 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,55 (дд, 2Н, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,00 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,90 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,85 (д, 1Н, J=1,7 Гц), 6,53 (д, 1Н, J=8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 12,80 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 337 (МН ⁺).
20	7.3.1026	5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-[3-(метоксикарбонилметилениокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R935269) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-5-ил)-4-пиримидинамином и 3-(метоксикарбонилметилениокси)анилином с образованием 5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-[3-(метоксикарбонилметилениокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,64 (с, 1Н), 9,82 (с, 1Н), 8,20 (д, 1Н, J=4,6 Гц), 8,10 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,57 (м, 2Н), 7,13-7,6 (м, 3Н), 6,56 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,60 (с, 2Н), 3,65 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 15,36 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 409 (МН ⁺).
25	7.3.1027	5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935270) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-5-ил)-4-пиримидинамином и 6-аминоиндазолином с образованием 5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,35 (с, 1Н), 9,19 (с, 1Н), 8,25 (д, 1Н, J=4,1 Гц), 8,12 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,64 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,60 (дд, 2Н, J=1,7 и 8,9 Гц), 7,51 (д, 1Н, J=8,9 Гц), 7,21 (дд, 1Н, J=1,7 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,45 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 361 (МН ⁺).
30	7.3.1028	5-фтор-N4-[4Н-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметилениокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R935271) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-[4Н-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-4-пиримидинамином и 3-(N-метиламинокарбонилметилениокси)анилином с образованием 5-фтор-N4-[4Н-имидазо[2,1-с][1,4]-бензоксазин-8-ил]-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметилениокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,44 (с, 1Н), 9,25 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,03 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 7,90 (кв.т, 1Н, J=4,6 Гц), 7,69 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 7,47-7,42 (м, 1Н), 7,33 (м, 1Н), 7,26 (дд, 1Н, J=1,2 и 8,2 Гц), 7,12 (с, 1Н), 7,09 (д, 1Н, J=1,7 Гц), 6,97 (т, 1Н, J=8,2Н), 6,40 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,2 Гц), 5,25 (с, 2Н), 4,26 (с, 2Н), 2,61 (д, 3Н, J=4,6 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 15,45 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 462 (МН ⁺).
35	7.3.1029	5-фтор-N2-(4-изопропоксибензил)-N4-(1Н-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935276) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пиррол-1-ил)-4-пиримидинамином и 4-изопропоксианилином с образованием 5-фтор-N2-(4-изопропоксибензил)-N4-(1Н-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,69 (с, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,30 (д, 2Н, J=9,3 Гц), 6,82 (т, 2Н, J=2,3 Гц), 6,58 (д, 2Н, J=9,3 Гц), 6,11 (т, 2Н, J=2,3 Гц), 4,41 (септ., 1Н, J=5,8 Гц), 1,18 (д, 6Н, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 21,21 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 328 (МН ⁺).
40	7.3.1030	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(1Н-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935277) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(1Н-пиррол-1-ил)-4-пиримидинамином и 3,4-этилендиоксифениланилином с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(1Н-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,63 (с, 1Н), 9,94 (с, 1Н), 8,23 (д, 1Н, J=4,7 Гц), 6,86 (м, 4Н), 6,58 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 6,12 (т, 2Н, J=2,3 Гц), 4,15 (с, 4Н). ЖХ/МС: время удерживания: 17,36 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 328 (МН ⁺).

5	7.3.1031	5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935278)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(1H-пиррол-1-ил)-4-пиримидинамином и 3-аминофенолом с образованием 5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,68 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=4,11 Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,84-6,75 (м, 4H), 6,22 (дд, 1H, J=1,2 и 8,2 Гц), 6,08 (т, 2H, J=2,3 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 16,24 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 286 (МН ⁺).
10	7.3.1032	5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-[3-(N-метиламинокарбонил метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R935279)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,98 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,97 (с, 1H), 7,90 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,59 (дд, 1H, J=8,8 Гц), 7,49 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,03 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,45 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 4,31 (с, 2H), 2,61 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 12,92 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 408 (МН ⁺).
15	7.3.1033	5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонил метиленокси)фенил]-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935280)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(1H-пиррол-1-ил)-4-пиримидинамином и 3-(метоксикарбонилметиленокси)анилином с образованием 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,45(с, 1H), 9,90 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,07 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,68 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,94 (с, 1H), 6,85 (т, 2H, J=2,3 Гц), 6,47 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 6,12 (т, 2H, J=2,3 Гц), 4,64 (с, 2H), 3,68 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 16,24 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 358 (МН ⁺).
20	7.3.1034	5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси)-фенил]-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935281)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметиленокси)фенил]-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N2-[3-(N-метиламинокарбонилметиленокси) фенил]-N4-(1H-пиррол-1-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,73 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,89 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,14 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,09 (с, 1H), 6,93 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,84 (т, 2H, J=2,3 Гц), 6,40 (дд, 1H, J=2,3 и 8,2 Гц), 6,09 (т, 2H, J=2,3 Гц), 4,29 (с, 2H), 2,63 (с, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 16,16 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
25	7.3.1035	N2-[1-(2-этоксикарбонил-этил)индазолин-6-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935286)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,37 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,53 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,33-7,21 (м, 3H), 6,77 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,34 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,19 (с, 4H), 3,93 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,82 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,04 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 24,70 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 479 (МН ⁺).
30	7.3.1036	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил) индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935287)	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,35 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,53 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,32-7,20 (м, 3H), 6,77 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,20 (с, 4H), 3,27 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,27 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,84 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 24,70 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 479 (МН ⁺). ЖХ/МС: время удерживания: 22,09 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
35	7.3.1037	N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935288)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,35 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,34-7,22 (м, 3H), 6,77 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,33 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,19 (с, 4H), 2,57 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,48 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 23,10 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 464 (МН ⁺).
40	7.3.1038	N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил) индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R935289)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N4-(изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,74 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,51 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,16 (дд, 1H, J=1,2 и 8,8 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,55 (септ., 1H, J=6,4 Гц), 4,31 (т,

		2H, J=6,4 Гц), 3,93 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,80 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,22 (д, 6H, J=7,0 Гц), 1,02 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 26,84 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 479 (МН ⁺).
5	7.3.1039	5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил) индазолин-6-ил]-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935290) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N4-(изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамином и Н- диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,62 (дд, 2H, J=3,5 и 8,8 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,27 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,55 (септ., 1H, J=7,0 Гц), 4,49 (т, 1H, J=5,3 Гц), 4,14 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,26 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,84 (кв., 2H, J=6,4 Гц), 1,24 (д, 6H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 24,13 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
10	7.3.1040	5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламино)карбонил]этил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935291) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N4-(изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.NHCl с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламино)карбонил]этил-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,32(с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,99 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,63 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,28 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,54 (септ., 1H, J=5,8 Гц), 4,30 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,55 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,48 (д, 3H, J=4,7 Гц), 1,24 (д, 6H, J=6H). ЖХ/МС: время удерживания: 23,68 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 464 (МН ⁺).
20	7.3.1041	N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил) индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R935292) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил) индазолином с образованием N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,35 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,96 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,20-7,06 (м, 4H), 6,58 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,33 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,94 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,82 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,03 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 22,73 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
25	7.3.1042	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(3-гидроксипропил) индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935293) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и Н-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,38 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,28 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,12 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,08 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,15 (т, 2H, J=7,0 Гц), 3,26 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,85 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 24,70 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 479 (МН ⁺). ЖХ/МС: время удерживания: 20,37 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).
30	7.3.1043	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил) этил]-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935294) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и Me ₂ NH.NHCl с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,36 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,30 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,07 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,32 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,57 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,48 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 20,18 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 422 (МН ⁺).
40	7.3.1044	N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил) индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935295) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-4-пиримидинамином и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. После очистки сырого продукта получили два вещества. N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935295): ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,54 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,21 (кажущийся д, 1H, J=1,7 Гц), 8,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,68 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,25 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,12 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,91 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,88 (с, 3H), 2,72 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,02 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 25,67 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 519 (МН ⁺) и N4-[1-(2-карбоксиэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935296): ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,54 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,23 (кажущийся д, 1H, J=1,7 Гц), 8,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,68 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,58 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,28 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,13 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,88 (с, 3H), 2,67 (т, 2H,

		J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 23,28 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 491 (МН ⁺).
5	7.3.1045	5-фтор-N4-[2-(N-метиламинокарбонил)-бензофуран-5-ил]-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935297) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N4-[2-(N-метиламинокарбонил)бензофуран-5-ил]-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,00 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 8,70 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 8,24 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,12 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,911 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,71 (д, 2H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,57 (дд, 1H, J=3,5 и 8,8 Гц), 7,35 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H, J=3,5 и 8,8 Гц), 4,19 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,53 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,47 (д, 6H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 20,18 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 503 (МН ⁺).
10	7.3.1046	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(2-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935298) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином и 5-амино-2-метилиндазолином с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-(2-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,03-8,00 (м, 3H), 7,60 (дд, 2H, J=4,1 и 8,8 Гц), 7,42 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,31 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,57 (септ., 1H, J=6,4 Гц), 4,08 (с, 3H), 1,26 (д, 6H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 23,89 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 393 (МН ⁺).
15	7.3.1047	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935299) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 5-амино-2-метилиндазолином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-(2-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,35 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,13 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,17 (дд, 1H, J=1,7 и 9,3 Гц), 7,08 (д, 2H, J=5,3 Гц), 7,03 (с, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,09 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 20,01 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 351 (МН ⁺).
20	7.3.1048	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935300) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-2-метилиндазолином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,64 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,21 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,10 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,21 (с, 3H), 4,15 (с, 4H). ЖХ/МС: время удерживания: 21,77 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 393 (МН ⁺).
25	7.3.1049	N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935301) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,15 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,83 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,30 (д, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,55 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,22 (с, 4H), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,88 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 25,19 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 479 (МН ⁺).
30	7.3.1050	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935302) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,14 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,82 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,30 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,18 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,78 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,59 (т, 1H, J=6,4 Гц), 4,37 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,22 (с, 4H), 3,34 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,84 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 22,33 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
35	7.3.1051	N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R935303) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,50 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,96 (с, 2H), 7,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,15-7,08 (м, 3H), 6,67-6,64 (м, 1H), 4,59 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,89 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 23,68 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
40	7.3.1052	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935304) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина.
45		

		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,39 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,84 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,24 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,53 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,56 (т, 1H, J=4,7 Гц), 4,37 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,34 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,92 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 24,70 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 479 (МН ⁺). ЖХ/МС: время удерживания: 20,89 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).

5

10	7.3.1053	5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935305)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,39 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,84 (с, 1H), 7,82 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,46 (т, 2H, J=8,2 Гц), 7,25 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,11 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,10 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,53 (т, 1H, J=8,2 Гц), 4,51 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,61 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,49 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 20,66 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 422 (МН ⁺).
15	7.3.1054	N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N2-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935306)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксибензил)-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,48 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,49 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,36 (д, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,59 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,57 (септ., 1H, J=7,0 Гц), 3,96 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,89 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,23 (д, 6H, J=7,0 Гц), 1,05 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 27,39 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 479 (МН ⁺).
20	7.3.1055	5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935307)	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамином и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,16 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,57 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,46 (т, 2H), 6,87 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,60-4,52 (м, 2H), 4,37 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,34 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,84 (кв., 2H, J=6,4 Гц), 1,24 (д, 6H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 23,71 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).

25

30	7.3.1056	5-фтор-N4-(2-гидроксиметилбензофур-5-ил)-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935308)	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофур-5-ил)-2,4-пиримидиндиамином и N-диизобутилалюминийгидридом с образованием 5-фтор-N4-(2-гидроксиметилбензофур-5-ил)-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,35 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,99 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 3H), 7,28 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,62 (с, 1H), 5,46 (т, 1H, J=5,8 Гц), 4,55 (д, 2H, J=5,8 Гц), 4,45 (т, 1H, J=4,7 Гц), 3,96 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,20 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,76 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 20,86 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 449 (МН ⁺).
35	7.3.1057	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935309)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,12 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,82 (с, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,22-7,17 (д, 1H), 6,80 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,51 (т, 2H, J=7,0 Гц), 4,22 (с, 4H), 2,62 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,49 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 18,67 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 464 (МН ⁺).
40	7.3.1058	5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935310)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.HCl с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксибензил)-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,18 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,82 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,57 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,45 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,57 (кв., 2H, J=5,8 Гц), 4,51 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,61 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,47 (д, 3H, J=4,7 Гц), 1,26 (д, 6H, J=5,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 17,14 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 464 (МН ⁺).

45

	7.3.1059	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-карбометоксибензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935320)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-1-(2-метокси-3-карбометоксибензил)индазолином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-карбометоксибензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР

		(ДМСО-d ₆): δ 9,36 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,56 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,45 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,30 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,20 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,48 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 5,39 (с, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 29,92 мин.; чистота: 80%; МС (м/з): 557 (МН ⁺).
7.3.1060	5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(2-метокси-4-карбометоксибензил)-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935321)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-1-(2-метокси-3-карбометоксисбензил)индазолином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,37 (с, 1H), 9,31(с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,08 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,45 (д, 1H, J=1,7 Гц), 7,40 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,33-7,27 (с, 2H), 7,13 (т, 1H, J=1,7 Гц), 7,03 (т, 2H, J=8,2 Гц), 6,67 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,45 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 5,3 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 28,80 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 515 (МН ⁺).
7.3.1061	5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидо-карбок-си)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935322)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-си)бензил]индазолином с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-си)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,60 (с, 2H), 8,11 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,00-7,92 (м, 3H), 7,61-7,53 (м, 4H), 7,47-7,24 (м, 5H), 6,81 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,34 (с, 2H), 4,48 (септ., 1H, J=5,9 Гц), 3,82 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,21 (д, 6H, J=5,9 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 30,57 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 696 (МН ⁺).
7.3.1062	N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидо-карбок-си)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935323)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-си)бензил]индазолином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-си)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,53 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,96-7,90 (м, 3H), 7,55 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,49 (дд, 1H, J=7,6 Гц), 7,42-7,20 (м, 6H), 7,14-7,10 (м, 1H), 6,69 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,60 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,33 (с, 2H), 4,10 (с, 4H), 3,77 (с, 3H), 2,50 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 32,11 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 696 (МН ⁺).
7.3.1063	5-Фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидо-карбок-си)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935324)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-си)бензил]индазолином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-си)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,64 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,97 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,60 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,53 (д, 1H, J=1,2 и 8,8 Гц), 7,47-7,23 (м, 6H), 7,11 (т, 1H, J=1,7 Гц), 7,03 (т, 1H, J=8,2 Гц), 6,62 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,48 (дд, 1H, J=1,7 и 8,2 Гц), 5,36 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,55 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 29,79 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 654 (МН ⁺).
7.3.1064	N4-(3,4-Этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)-индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935336)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-амино-2-(2-метокси-3-карбометоксисбензил)индазолином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,16 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,51 (д, 2H, J=7,7 Гц), 7,49 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,19 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,92 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,58 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,91 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 557 (МН ⁺).
7.3.1065	5-Фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935337)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-2-(2-метокси-3-карбометоксисбензил)индазолином для получения 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=5,8 Гц), 8,08 (с, 1H), 7,52 (кажущийся т, 3H, J=7,6 Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,23 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,08 (кажущийся с, 1H), 7,03 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,93 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,43 (д, 1H, J=8,2 Гц), 5,57 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,51 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 515 (МН ⁺).
7.3.1066	5-Фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935338)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамином и 6-амино-2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолином с образованием 5-фтор-N4-(4-изопропоксифенил)-N2-[2-(2-метокси-4-карбометоксисбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,20 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,66 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,52-7,48 (м, 3H), 7,15 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,81 (д, 1H,

		J=8,8 Гц), 5,56 (с, 2Н), 4,46 (септ., 1Н, J=5,9 Гц), 3,91 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 1,17 (д, 6Н, J=5,9 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,94 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 557 (МН ⁺).
5	7.3.1067	N4-(3,4-Этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидо-карбок-с)бензил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935339) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-с)бензил]индазолином с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-с)бензил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,57 (ушир.с, 2Н), 8,08 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,01 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н, J=1,0 Гц), 7,95 (с, 1Н), 7,59-7,32 (м, 3Н), 7,45-7,32 (м, 4Н), 7,27-7,24 (м, 1Н), 7,17-7,12 (м, 1Н), 6,74 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,65 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 5,58 (с, 2Н), 4,15 (с, 4Н), 3,88 (с, 3Н), 2,56 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 11,33 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 696 (МН ⁺).
10	7.3.1068	5-Фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидо-карбок-с)бензил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935340) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамином и 5-амино-1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-с)бензил]индазолином с образованием 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[1-[2-метокси-4-(о-толуилсульфонамидокарбок-с)бензил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,57 (с, 1Н), 9,48 (с, 1Н), 8,13 (кажущийся с, 2Н), 8,00 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 7,94 (с, 1Н), 7,59-7,32 (м, 7Н), 7,18 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 7,06 (кажущийся т, 3Н, J=8,8 Гц), 6,64 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 6,55 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 5,57 (с, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 2,56 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 10,16 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 654 (МН ⁺).
15	7.3.1069	N4-(4-Хлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935351) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,86 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н, J=4,1 Гц), 8,00 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,78 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,57 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,43 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,34 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,00 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 10,64 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
20	7.3.1070	N4-(4-Хлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935352) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-аминоиндазолином с образованием N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,18 (с, 1Н), 10,02 (с, 1Н), 8,26 (д, 1Н, J=4,1 Гц), 7,98 (с, 1Н), 7,84 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,82 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,65 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,35 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 7,19 (д, 1Н, J=8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,80 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 355 (МН ⁺).
25	7.3.1071	N4-(4-Хлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935353) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N4-(4-хлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,37 (с, 1Н), 10,17 (с, 1Н), 8,26 (д, 1Н, J=5,3 Гц), 7,96 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,33-7,66 (м, 3Н), 7,40 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,35 (д, 2Н, J=8,8 Гц), 4,61 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 3,97 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 2,91 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 1,05 (т, 3Н, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,85 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 455 (МН ⁺).
30	7.3.1072	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонил этил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935354) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3-хлор-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,63 (с, 1Н), 9,30 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,10 (т, 1Н, J=2,3 Гц), 8,01 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,86 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 7,57 (д, 1Н, J=9,4 Гц), 7,47 (т, 2Н, J=10,0 Гц), 4,56 (т, 2Н, J=6,9 Гц), 3,97 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 2,88 (т, 2Н, J=6,9 Гц), 1,06 (т, 3Н, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 14,4 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 539 (МН ⁺).
35	7.3.1073	N4-(3,4-Дихлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935355) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,63 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,08 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,79 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,53 (д, 2Н, J=8,2 Гц), 7,47 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 3,99 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 12,30 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
40	7.3.1074	5-Фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R935356) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксифенил)-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием 5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-N4-(3-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,37 (с, 1Н), 10,17 (с, 1Н), 8,25 (д, 1Н, J=4,1 Гц), 7,92 (с, 2Н), 7,84 (д, 1Н, J=9,4 Гц), 7,75 (с, 1Н), 7,59 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,45 (д, 1Н, J=9,4 Гц), 7,38 (д, 1Н, J=9,4 Гц), 7,08 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 3,99 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания:

		12,13 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 419 (МН ⁺).
5	7.3.1075	N4-(3,4-Дифторметилendioксибензил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935357) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дифторметилendioксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дифторметилendioксибензил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,84 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,00 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,55-7,32 (м, 4H), 3,99 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 11,26 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 415 (МН⁺).
10	7.3.1076	N4-(3,4-Дифторбензил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935358) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дифторбензил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дифторбензил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,50 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,08 (кажущийся с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,50 (кажущийся с, 3H), 7,37 (кв., 1H, J=9,4 Гц), 3,99 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,42 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 371 (МН⁺).
15	7.3.1077	N4-(3-хлор-4-трифторметоксибензил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935359) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3-хлор-4-трифторметоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксибензил)-5-фтор-N2-(1-метил-индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,79 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,09 (т, 1H, J=2,8 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,51 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,48-7,44 (м, 2H), 3,99 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 13,14 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 453 (МН⁺).
20	7.3.1078	N2-[1-(2-Этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935360) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксибензил)-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,55 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,88 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H, J=8,8 и 7,4 Гц), 7,39 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,56 (т, 2H, J=7,0 Гц), 3,97 (кв., 4H, J=7,0 Гц), 2,88 (т, 2H, J=7,0 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,22 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 505 (МН⁺).
25	7.3.1079	5-Фтор-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-5-ил]-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935361) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилendioксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин и Me₂NH.NHCl с образованием 5-фтор-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,55 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,96 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,87 (с, 1H), 7,83 (кв.т, 1H, J=4,9 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,49 (дд, 2H, J=8,2 и 9,4 Гц), 7,40 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,52 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,63 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,49 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,00 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 490 (МН⁺).
30		
35	7.3.1080	5-Фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935362) Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин и диизобутилалюминийгидридом (DIBAL-H) с образованием 5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,55 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=2,9 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,87 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,39 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,01 (д, 1H, J=7,6 Гц), 4,56 (т, 1H, J=5,2 Гц), 4,38 (т, 2H, J=7,0 Гц), 3,35 (дд, 2H, J=5,2 и 7,0 Гц), 1,84 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,42 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 463 (МН⁺).
40	7.3.1081	5-Фтор-N2-(индазолин-6-ил)-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935363) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксибензил)-4-пиримидинамином и 6-аминоиндазолином с образованием 5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,72(с, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,06 (ушир.с, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,42 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,27 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,00 (д, 1H, J=8,2 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 12,17 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 405 (МН⁺).
45	7.3.1082	5-Фтор-N2-(индазолин-5-ил)-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин (R935364) Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N-(3-трифторметоксибензил)-4-пиримидинамином и 5-аминоиндазолином с образованием 5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-N4-(3-трифторметоксибензил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,85 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,93 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,89 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,01 (д, 1H, J=8,2 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,44 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 405 (МН⁺).

5

7.3.1083	N4-(4-Хлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935365)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(4-хлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-аминоиндазолином с образованием N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,85 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,08 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82 (дд, 2H, J=3,0 и 8,8 Гц), 7,42 (дд, 2H, J=3,0 и 8,8 Гц), 7,31 (д, 2H, J=8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,07 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 355 (МН ⁺).

10

7.3.1084	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935366)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-аминоиндазолином с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,90 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,11 (т, 1H, J=3,0 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,47 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,44 (д, 1H, J=8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,65 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).

15

7.3.1085	5-Фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-N2-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R935367)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-4-пиримидинамином и 3,4,5-триметоксифенилом при микроволновом нагреве до 180°C. После выпаривания этанола и добавления 2N HCl образовались мелкие хлопья сухого остатка 5-фтор-N4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-N2-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,59 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,01 (дд, 2H, J=5,3 и 1,2 Гц), 7,39 (дд, 2H, J=3,1 и 8,8 Гц), 7,60-7,54 (м, 3H), 7,03 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,94 (д, 2H, J=3,1 Гц), 5,57 (с, 2H), 3,59 (с, 6H), 3,57 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 13,00 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 547 (МН ⁺).

20

7.3.1086	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935368)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-аминоиндазолином с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,73 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,17 (кажущийся д, 1H, J=8,8 Гц), 8,04 (ушир.с, 1H), 7,97 (дт, 1H, J=2,4 и 9,3 Гц), 7,89 (с, 1H), 7,58 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,47 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,27 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,08 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).

25

7.3.1087	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935369)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH ₂ ·HCl с образованием N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,62 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,11 (т, 1H, J=2,4 Гц), 8,02 (кажущийся с, 1H), 7,88-7,82 (м, 3H), 7,53 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,47 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,52 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,48 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,48 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,51 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 524 (МН ⁺).

30

35

7.3.1088	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935370)	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и DIBAL-H (диизобутилалюминийгидрид) с образованием N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,62 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,53 (т, 2H, J=8,8 Гц), 7,46 (т, 1H, J=8,8 Гц), 4,56 (т, 1H, J=5,8 Гц), 4,38 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,35 (дд, 2H, J=5,8 и 6,4 Гц), 1,93 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,33 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 497 (МН ⁺).

40

7.3.1089	N4-(3,4-Дихлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935371)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,90 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,06 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,92 (с, 2H), 7,73 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,51-7,40 (м, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,83 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 390 (МН ⁺).

45

7.3.1090	N4-(3,4-Дихлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935372)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,82 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=4,3 Гц), 8,15 (т, 1H, J=2,3 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,92-7,90 (м, 2H), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,26 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,73 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 390 (МН ⁺).

5

7.3.1091	N4-(3,4-Дифторметилден-диоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935373)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дифторметилдендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дифторметилдендиоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,40 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,89 (кажущийся с, 2H), 7,49 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,37 (кажущийся д, 3H, J=8,2 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,56 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 401 (МН ⁺).

10

7.3.1092	N4-(3,4-Дифторметилден-диоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935374)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(3,4-дифторметилдендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 6-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-дифторметилдендиоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,53 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=4,5 Гц), 8,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,48 (дт, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,34 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,21 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,29 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 401 (МН ⁺).

15

7.3.1093	N4-(6-Хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935375)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-метилиндазолином с образованием N4-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,96 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,25 (дт, 1H, J=3,9 и 8,8 Гц), 8,20 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,04 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,44 (д, 2H, J=8,8 Гц), 4,00 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,95 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 370 (МН ⁺).

20

7.3.1094	N4-(6-Хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935376)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-аминоиндазолином с образованием N4-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,78 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=8,2 Гц), 8,18 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,42 (кажущийся с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,87 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 356 (МН ⁺).

25

7.3.1095	N4-(6-Хлор-3-пиридил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935377)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-4-пиримидинамином и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолином с образованием N4-(6-хлор-3-пиридил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,37 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,28 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,20 (дт, 1H, J=2,8 и 8,8 Гц), 7,96 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,41 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,59 (т, 2H, J=6,0 Гц), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,90 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,87 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 456 (МН ⁺).

30

7.3.1096	N4-(6-Хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935378)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(6-хлор-3-пиридил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и Me ₂ NH.NHCl с образованием N4-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,67 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,27 (дт, 1H, J=3,0 и 8,8 Гц), 8,17 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,08 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 (кв., 1H, J=5,3 Гц), 7,53 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,53 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,63 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,49 (д, 3H, J=5,3 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 7,62 мин.; чистота: 89%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).

35

7.3.1097	N4-(6-Хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935379)	Способом, подобным использованному для образования N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N4-(6-хлор-3-пиридил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином и DIBAL-H (диизобутилламинагидрид) с образованием N4-(6-хлор-3-пиридил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): ЖХ/МС: время удерживания: 8,02 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 414 (МН ⁺).

40

7.3.1098	N4-(2,6-Диметокси-3-пиридил)-5-фтор-N2-[1-метилиндазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935380)	Способом, подобным использованному для образования N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между 2-хлор-N-(2,6-диметокси-3-пиридил)-6-5-фтор-4-пиримидинамином и 1-метил-5-аминоиндазолином с образованием N4-(2,6-диметокси-3-пиридил)-5-фтор-N2-[1-метилиндазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,08 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,96 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H, J=4,1 и 8,8 Гц), 7,65 (с, 1H), 7,37 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,34 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,46 (д, 1H, J=8,2 Гц), 3,94 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,57 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 396 (МН ⁺).

45

7.3.1099	Дополнительные виды 2,4-пиримидиндиамина	Соединения R008951, R008952, R008953, R008955, R008956, R008958, R070153 и R070790 (структура приведена ниже) были приобретены у компании "Contact Services". Дополнительные вещества, структура которых показана ниже, синтезировали по способам, подобным описанным в вышеприведенных примерах.
7.3.1100	Синтез промежуточных соединений 2,4-пиримидиндиа-	Ряд промежуточных соединений и соединений 2,4-пиримидиндиамина синтезировали в соответствии со схемами VIII и IX. Пример схемы VIII представлен реакцией 2,4,6-три-

	минов и 2,4,6-пиримидинтриаминов, по схемам VIII и IX	хлорпиримидина с 3-гидроксианилином для образования смеси трех соединений, разделение и ичистка которых проводили хроматографией. Пример схемы IX представлен реакцией 2,4,5,6-тетрахлоридпиримидина с 3,4-этилендиоксианилином для образования смеси трех соединений, отделяемых и очищаемых хроматографией.
5	7.3.1101	Смесь 2,4,6-трихлоранилина (0,183 г, 1 ммоль) и 3-гидроксианилина (0,327 г, 3 ммоль) в 5 мл MeOH нагревали до 100°C в запаянной трубке на протяжении 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, подкислили 2N HCl и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). После удаления растворителя остаток очищали хроматографией (а также препаративной ТСХ) для получения трех соединений, в основном моно-SNAr, 4,6-дихлор-N2-(3-гидроксибензил)-2-пиримидинамина (R926407), N2,N4-Бис(3-гидроксибензил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамина (R926408) и N2,N4,N6-Трис(3-гидроксибензил)-2,4,6-пиримидинтриамина (R926409). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,16 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,78 (м, 2H), 6,64 (дд, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 6,58 (с, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,08 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 256 (M ⁺); бис-SNAr соединения, N2,N4-бис(3-гидроксибензил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамина (R926408), ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,21 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 5H), 6,50 (м, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,16 (с, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,14 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 329 (M ⁺); и трис-SNAr соединения, N2,N4,N6-трис(3-гидроксибензил)-2,4,6-пиримидинтриамина (R926409), ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,29 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 5H), 7,02 (м, 2H), 6,88 (дд, 2H, J=1,2 и 8,1 Гц), 6,46 (дд, 1H, J=1,5 и 8,1 Гц), 6,41 (дт, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 20,49 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 402 (M ⁺).
10	7.3.1102	Способом, подобным использованному для реакции 2,4,6-трихлорпиримидина и 3-гидроксианилина, реакция между 2,4,6-трихлорпиримидином и метил 4-аминофеноксиацетатом образовала N2,N4-бис(4-метоксикарбонилметил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамина (R926411). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,65 (ушир.с, 1H), 7,40 (ушир.д, 4H), 6,82 (ушир.д, 4H), 6,00 (с, 1H), 6,62 (ушир.с, 4H), 3,78 (ушир.с, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 29,87 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 473 (M ⁺).
15	7.3.1103	Смесь 2,4,6-трихлоранилина (1 ммоль) и 3,4-этилендиоксианилина (3 ммоль) в 5 мл MeOH нагревали до температуры 100°C в запаянной трубке на протяжении 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, подкислили 2N HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). После удаления растворителя остаток очищали хроматографией (а также препаративной ТСХ) для получения трех соединений, в основном моно-SNAr вещества, 4,6-дихлор-N2-(3,4-этилендиоксибензил)-2-пиримидинамина (R926515), N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксибензил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамина (R926245) и N2,N4,N6-Трис(3,4-этилендиоксибензил)-2,4,6-пиримидинтриамина (R926516). ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,23 (д, 1H, J=3 Гц), 6,90-6,70 (м, 6H), 6,02 (с, 1H), 4,26 (ушир.с, 4H), 4,23 (м, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 31,34 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 413 (M ⁺) и трис-SNAr вещества, N2,N4,N6-трис(3,4-этилендиоксибензил)-2,4,6-пиримидинтриамина (R926516) ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,16 (д, 1H, J=3 Гц), 7,05 (ушир.д, 1H), 6,99-6,90 (м, 3H), 6,80-6,70 (м, 4H), 6,03 (с, 1H), 4,22 (с, 4H), 4,20 (с, 8H); ЖХ/МС: время удерживания: 27,72 мин.; чистота: 61%; МС (м/з): 528 (M ⁺).
20	7.3.1104	Смесь 2,4,6-трихлоранилина (1 ммоль) и этил 2-аминоацетата (3 ммоль) в 5 мл MeOH в 5 мл MeOH нагревали до температуры 100°C в запаянной трубке на протяжении 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, подкислили 2N HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). После удаления растворителя остаток очищали хроматографией (а также препаративной ТСХ) для получения трех соединений, в основном моно-SNAr вещества, 4,6-дихлор-N2-(4-этоксикарбонилметил)-4,6-дихлор-2-пиримидинамина (R926549), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,67 (с, 1H), 5,85 (ушир.с, 1H), 4,23 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,19 (с, 2H), 1,29 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,18 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 250 (M ⁺); и моно-SNAr вещества, 2,6-дихлор-N4-(этоксикарбонилметил)-4-пиримидинамина (R926550): ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,37 (ушир.с, 1H), 4,28 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,19 (ушир.с, 2H), 1,31 (т, 3H, J=7,2 Гц).
25	7.3.1105	Способом, подобным использованному для образования 4-[N-этиловый эфир (L)-фенилаланина]-N2-(3-гидроксибензил)-5-этоксикарбонил-2-пиримидинамина, в результате реакции между этил 4-аминофеноксиацетатом и метил 2-аминоацетатом образовался 6-хлор-N2-(4-этоксикарбонилметил)-N4-(метоксикарбонилметил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=9,3 Гц), 5,97 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,26 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,14 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,05 9с, 2H), 1,25 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,21 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 409 (M ⁺).
30	7.3.1106	Смесь 3,4-этилендиоксианилина (0,775 г, 5 ммоль) и 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина (0,434 г, 2 ммоль) в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (1,043 мл, 6 ммоль) в EtOAc (10 мл) нагревали до 80°C на протяжении трех дней. Реакцию разбавляли водой (50 мл), подкисляли (2N HCl) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Полученный после удаления растворителя осадок подвергали хроматографии с применением 5-30% EtOAc/гексанов для получения трех соединений, а именно: N4-(3,4-этилендиоксибензил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926466): ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,18 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,92 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 6,87 (д, 1H, J=9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 33,53 мин.; чистота: 100%; МС(м/з): 292 (M ⁺); N2,N4-бис(3,4-этилендиоксибензил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиа-
35	7.3.1104	Смесь 2,4,6-трихлоранилина (1 ммоль) и этил 2-аминоацетата (3 ммоль) в 5 мл MeOH в 5 мл MeOH нагревали до температуры 100°C в запаянной трубке на протяжении 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, подкислили 2N HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). После удаления растворителя остаток очищали хроматографией (а также препаративной ТСХ) для получения трех соединений, в основном моно-SNAr вещества, 4,6-дихлор-N2-(4-этоксикарбонилметил)-4,6-дихлор-2-пиримидинамина (R926549), ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,67 (с, 1H), 5,85 (ушир.с, 1H), 4,23 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,19 (с, 2H), 1,29 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,18 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 250 (M ⁺); и моно-SNAr вещества, 2,6-дихлор-N4-(этоксикарбонилметил)-4-пиримидинамина (R926550): ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,37 (ушир.с, 1H), 4,28 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,19 (ушир.с, 2H), 1,31 (т, 3H, J=7,2 Гц).
40	7.3.1105	Способом, подобным использованному для образования 4-[N-этиловый эфир (L)-фенилаланина]-N2-(3-гидроксибензил)-5-этоксикарбонил-2-пиримидинамина, в результате реакции между этил 4-аминофеноксиацетатом и метил 2-аминоацетатом образовался 6-хлор-N2-(4-этоксикарбонилметил)-N4-(метоксикарбонилметил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,40 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=9,3 Гц), 5,97 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,26 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 4,14 (кв., 2H, J=6,9 Гц), 4,05 9с, 2H), 1,25 (м, 6H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,21 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 409 (M ⁺).
45	7.3.1106	Смесь 3,4-этилендиоксианилина (0,775 г, 5 ммоль) и 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина (0,434 г, 2 ммоль) в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (1,043 мл, 6 ммоль) в EtOAc (10 мл) нагревали до 80°C на протяжении трех дней. Реакцию разбавляли водой (50 мл), подкисляли (2N HCl) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Полученный после удаления растворителя осадок подвергали хроматографии с применением 5-30% EtOAc/гексанов для получения трех соединений, а именно: N4-(3,4-этилендиоксибензил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926466): ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,18 (д, 1H, J=2,7 Гц), 6,92 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 6,87 (д, 1H, J=9 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 33,53 мин.; чистота: 100%; МС(м/з): 292 (M ⁺); N2,N4-бис(3,4-этилендиоксибензил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиа-

5		фенил)-2,5-дихлор-4,6-пиримидиндиамина (R926468)	мина (R926467): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,11 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,04 (с, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,84 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,76 (ушир.д, 2H, J=8,7 Гц), 4,27 (ушир.с, 4H), 4,24 (ушир.с, 1H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,54 мин.; чистота: 87%; МС(м/з): 364 (MH^+); и N4,N6-бис(3,4-этилендиоксифенил)-2,5-дихлор-4,6-пиримидиндиамина (R926468): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,07 (т, 1H, J=2,4 Гц), 6,99 (с, 2H), 6,83 (дд, 2H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,75 (дд, 2H, J=1,8 и 9 Гц), 4,19 (ушир.с, 4H); ЖХ/МС: время удерживания: 34,70 мин.; чистота: 99%; МС(м/з): 365 (MH^+).
10	7.3.1107	Реакция между 2,4,5,6-тетрахлорпиримидином и этил-4-аминофеноксиацетатом с образованием: N4-(4-Этоксикарбонилметиленокси-фенил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926568), N2,N4-Бис(4-этоксикарбонилметиленокси-фенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (R926569)	Способом, подобным реакции между 2,4,6-трихлорпиримидином и 3,4-этилендиоксанилином, реакция 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина с этил 4-аминофеноксиацетатом образовала смесь моно-SNAr соединения, N4-(4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926568): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,46 (дд, 2H, J=2,4 и 6,9 Гц), 7,3 (с, 1H), 6,95 (дд, 2H, J=2,4 и 6,9 Гц), 4,63 (с, 2H), 4,28 (кв., 2H, J=7,2 Гц), 1,30 (т, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 30,62 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 378 (MH^+); бис-SNAr соединения, N2,N4-бис((4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (R926569): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (д, 2H, J=9 Гц), 7,35 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,90 (д, 2H, J=9 Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,67 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,28 (2кв., 4H, J=4,8 Гц), 1,31 (2т, 6H, J=6,3 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 33,09 мин.; чистота: 85%; МС (м/з): 537 (MH^+) и бис-SNAr соединения, N2,N5-бис((4-этоксикарбонилметиленоксифенил)-2,5-пиримидиндиамина (R926570): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,45 (д, 4H, J=8,7 Гц), 6,92 (д, 4H, J=9 Гц), 6,85 (с, 1H), 4,61 (с, 4H), 4,26 (кв., 4H, J=6,9 Гц), 1,30 (т, 6H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 31,66 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 535 (MH^+).
15	7.3.1108	Реакция между 2,4,5,6-тетрахлорпиримидином и трет-бутил-4-аминофеноксиацетатом с образованием: N4-(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926575), N2,N4-бис(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (R926576) и N4,N6-бис(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-2,5-дихлор-4,6-пиримидиндиамина (R926577)	Способом, подобным реакции между 2,4,6-трихлорпиримидином и 3,4-этилендиоксанилином, реакция 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина с трет-бутил-4-аминофеноксиацетатом образовала смесь моно-SNAr соединения, N4-(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926575): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,45 (дд, 2H, J=2,4 и 7,2 Гц), 6,93 (дд, 2H, J=2,4 и 7,2 Гц), 4,52 (с, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 32,56 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 402 (MH^+); бис-SNAr соединения, N2,N4-бис(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (R926576): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,42 (д, 2H, J=9 Гц), 7,35 (д, 2H, J=9,3 Гц), 7,08 (с, 1H), 6,90 (д, 2H, J=9,3 Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,53 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,49 (с, 9H); ЖХ/МС: время удерживания: 36,04 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 591 (MH^+) и бис-SNAr соединения, N4,N6-бис(4-трет-бутоксикарбонилметиленоксифенил)-2,5-дихлор-4,6-пиримидиндиамина (R926577): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,43 (д, 4H, J=8,7 Гц), 6,90 (дд, 4H, J=9,3 Гц), 4,50 (с, 2H), 1,49 (с, 18H); ЖХ/МС: время удерживания: 35,31 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 591 (MH^+).
20	7.3.1109	Реакция 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина с 3-гидроксианилином с образованием: N4-(3-Гидроксифенил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926590), N2,N4-Бис(3-гидроксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (R926591) и N4,N6-Бис(3-гидроксифенил)-2,5-дихлор-4,6-пиримидиндиамина (R926592)	Способом, подобным реакции между 2,4,6-трихлорпиримидином и 3,4-этилендиоксанилином, реакция 2,4,5,6-тетрахлорпиримидина с трет-бутил-4-аминофеноксиацетатом образовала смесь моно-SNAr соединения, N4-(3-гидроксифенил)-2,5,6-трихлор-4-пиримидинамина (R926590): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (ушир.с, 1H), 7,32 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,22 (с, 1H), 7,01 (дд, 1H, J=1,2 и 8,1 Гц), 6,68 (дд, 1H, J=1,8 и 8,1 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,09 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 292 (MH^+); бис-SNAr соединения, N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (R926591): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,45 (с, 1H), 7,30 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,18 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,07 (т, 1H, J=6,6 Гц), 6,98 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,75 (м, 2H), 6,54 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц); ЖХ/МС: время удерживания: 26,54 мин.; чистота: 87%; МС (м/з): 364 (MH^+); и бис-SNAr соединения, N4,N6-бис(3-гидроксифенил)-2,5-дихлор-4,6-пиримидиндиамина (R926592): ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,34 (т, 2H, J=2,4 Гц), 7,21 (т, 2H, J=7,5 Гц), 6,98 (м, 4H), 6,60 (м, 2H); ЖХ/МС: время удерживания: 25,38 мин.; чистота: 73%; МС (м/з): 364 (MH^+).
30	7.3.1110	N2,N4-Бис(3-гидроксифенил)-5-хлор-6-тиометил-2,4-пиримидиндиамин (R926595)	Реакцию N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина (18 мг, 0,05 ммоль) с тиометоксидом натрия (10 мг, 0,15 ммоль) в абсолютном EtOH (1 мл) нагревали до 80°C на протяжении 3 дней, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл), а затем выпаривали растворитель для получения N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-хлор-6-тиометил-2,4-пиримидиндиамина (R926595). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,40-7,2 (м, 2H), 7,20-6,80 (м, 3H), 6,67 (м, 1H), 6,45-6,30 (м, 2H), 2,4 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 27,78 мин.; чистота: 80%; МС (м/з): 376 (MH^+).
35	7.3.1111	N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-хлор-6-тиометил-2,4-пиримидиндиамин (R926475)	Способом, подобным использованному для образования N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-хлор-6-тиометил-2,4-пиримидиндиамина (R926595), реакция N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5,6-дихлор-2,4-пиримидиндиамина образовала N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-хлор-6-тиометил-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,10 (ушир.д, 2H), 7,00-6,00 (м, 4H), 4,23 (с, 4H), 4,10 (с, 4H), 2,60 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 36,14 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 459 (MH^+).
40	7.3.1112	6-Хлор N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамин (R926530)	В результате реакции 4,6-дихлорпиримидина с избыточным 3-гидроксианилином в MeOH при температуре 80°C на протяжении 24 ч. с последующим разбавлением водой и подкисливанием, образовался промежуточный продукт. Его очищали колоночной хрома-

		тографией на силикагеле для получения 6-хлор N4-(3-гидроксифенил)-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,36 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,15 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,93 (дд, 1,2 и 8,1 Гц), 6,74 (д, 1H, J=1,2 Гц), 6,55 (дд, 1,8 и 8,1 Гц); ЖХ/МС (м/з): время удерживания: 19,75 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 222 (МН ⁺).
5	7.3.1113	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-фенил-2,4-пиримидиндиамин (R925784)
10	7.3.1114	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-(2-фуранил)-2,4-пиримидиндиамин (R925785)
15	7.3.1115	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925786)
20	7.3.1116	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-(3-хлорфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925787)
25	7.3.1117	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-(4-метоксикарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925813)
30	7.3.1118	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-(4-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925816)
35	7.3.1119	N2,N4-Бис(3-гидроксифенил)-5-фенил-2,4-пиримидиндиамин (R925783)
40	7.3.1120	N2,N4-Бис(3-гидроксифенил)-5-(3,4-метилendioксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R925788)

5	7.3.1121	N2,N4-Бис(3,4-этилендиоксифенил)-6-фенил-2,4-пиримидиндиамин (R925811)	Способом, подобным использованному для образования N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-фенил-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамином и фенилборной кислотой с образованием N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-6-фенил-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,97-7,92 (м, 2H), 7,46-7,43 (м, 3H), 7,35 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,19 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,75 (т, 2H, J=8,7 Гц), 6,50 (с, 1H), 4,24-4,19 (м, 8H); ЖХ/МС: время удерживания: 26,68 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 455 (МН ⁺).
	7.3.1122	N2,N4-Бис(3-гидроксифенил)-6-фенил-2,4-пиримидиндиамин (R925812)	Способом, подобным использованному для образования N2,N4-бис(3,4-этилендиоксифенил)-5-фенил-2,4-пиримидиндиамина, провели реакцию между N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-6-хлор-2,4-пиримидиндиамином и фенилборной кислотой с образованием N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-6-фенил-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 22,13 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 371 (МН ⁺).
10	7.3.1123	N2-(3-Аминокарбонил-метиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926747)	В результате гидролиза N2-(3-цианометиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина образовался N2-(3-аминокарбонилметиленоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 16,76 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 412 (МН ⁺).
15	7.3.1124	N2,N4-бис(3-натрийфенокси)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926461)	В результате реакции N2,N4-бис(3-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с двумя эквивалентами метоксида натрия в метаноле образовалось искомое соединение, N2,N4-бис(3-натрийфенокси)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 7,65 (ушир.д, 1H), 7,00-6,90 (м, 2H), 6,71 (м, 2H), 6,55 (дд, 1H, J=1,2 и 6,3 Гц), 6,31 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 6,23 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц); ¹⁹ F ЯМР (D ₂ O): - 47016; ЖХ/МС: время удерживания: 15,68 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 313 (МН ⁺).
20	7.3.1125	5-Фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945169)	В результате реакции N2-(4-цианометиленоксифенил)-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина и HCl с этаноле, а затем 1,3-диаминопропана в метаноле при 100°C, образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(1,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,05 (п, J=5,7 Гц, 2H), 3,49 (т, J=5,7 Гц, 4H), 4,84 (с, 2H), 6,56 (дд, J=2,1, 3,6 и 5,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,11-7,13 (м, 2H), 7,21 (м, 1H), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,87 (д, J=3,9 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 168,66; ЖХ/МС: время удерживания: 12,77 мин.; чистота: 97,61%; МС (м/з): 409,08 (МН ⁺).
25	7.3.1126	5-Фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-[(4,4-диметил-3-оксазолин-2-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926702)	В результате реакции между N2-[4-(цианометиленокси)фенил]-5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамином и 2-амино-2-метилпропанолом образовался 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-[(4,4-диметил-3-оксазолин-2-ил)метиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,87 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,37 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,34 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,14 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,94 (ушир.с, 1H), 6,90 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,78 (дд, 1H, J=2,4 и 8,4 Гц), 6,74 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,62 (дд, 1H, J=1,2, 2,4, и 8,4 Гц), 4,67 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 1,25 (с, 6H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -47399; ЖХ/МС: время удерживания: 13,82 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 425 (M+2H).
30	7.3.1127	N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950290)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-этоксикарбонилметиленоксианилина в MeOH в трубке высокого давления при температуре 110°C на протяжении 24 часов, либо в EtOH с микроволновым нагревом до 175°C на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовала N4-(3-гидроксикарбонил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 97,8%; МС (м/з): 443,20 (МН ⁺).
35	7.3.1128	N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-карбоксиметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950291)	В результате реакции между N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамином (0,1 г) и LiOH (10 эквивалентов) в MeOH:вода (1:1, об/об) на протяжении одного часа при комнатной температуре с последующей обработкой водным раствором HCl образовался сухой остаток. Полученный остаток отфильтровывали, промывали водой и высущивали для получения N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-карбоксиметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 91,5%; МС (м/з): 415,16 (МН ⁺).
40	7.3.1129	N4-(3-Метоксикарбонил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950293)	Раствор N4-(3-карбокси-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeOH обрабатывали 4 М раствора HCl в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении одного часа при 22°C, затем выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для получения сухого белого остатка N4-(3-метоксикарбонил-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMSO): δ 10,30 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,96 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,71 (дд, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 6,95-7,11 (м, 4H), 6,51 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,09 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,14 (j, J=7,2 Гц, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96,8%; МС (м/з): 457,25 (МН ⁺).
45	7.3.1130	N4-(4-Метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950294)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-этоксикарбонилметиленоксианилина в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовала N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 469,26 (МН ⁺).
	7.3.1131	N4-(4-Метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-этоксикарбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-этоксикарбонилметиленоксианилина в MeOH в трубке

		фтор-N2-[3-метоксикарбонил-метилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950295)	высокого давления при температуре 110°C на протяжении 24 часов с последующей водной обработкой образовала N4-(4-метокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 87,6%; МС (м/з): 455,26 (МН ⁺).
5	7.3.1132	N4-(4-Этоксид-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950296)	Раствор N4-(4-этоксид-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-этоксидкарбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в EtOH обрабатывали гидрохлоридом метиламина. Смесь перемешивали на протяжении 4 часов при температуре 100°C, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для образования белого сухого остатка N4-(4-этоксид-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 87,4%; МС (м/з): 468,29 (МН ⁺).
10	7.3.1133	N4-(4-карбоксидэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950344)	Смесь эквимоллярных частей 2-хлор-N4-(4-карбоксидэтиленоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксиданилина в MeOH в трубке высокого давления при температуре 110°C на протяжении 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин с последующей водной обработкой образовала N4-(4-карбоксидэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 97,8%; МС (м/з): 456,32 (МН ⁺).
15	7.3.1134	N4-(2,3-Дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950345)	Раствор N4-(4-метоксидкарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ТФМСК (трифторметансульфоксид) нагревали до 100°C на протяжении 2 часов. Водная обработка с последующей флэш-хроматографией на силикагеле образовывала белый сухой остаток N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 435,95 (МН ⁺).
20	7.3.1135	N4-(4-Метоксидкарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950346)	Раствор N4-(4-карбоксидэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeOH обрабатывали 4 М раствора HCl в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении часа при 22°C, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для получения белого сухого остатка N4-(4-метоксидкарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 85,2%; МС (м/з): 468,01 (МН ⁺).
25	7.3.1136	N4-(4-Гидроксидфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950347)	В результате реакции N4-(4-метоксидкарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и LiOH (10 эквивалентов) в MeOH:вода (1:1, об/об) на протяжении 1 часа при комнатной температуре с последующей обработкой водным раствором HCl образовался бледно-желтый остаток. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали для получения N4-(4-гидроксидфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 382,03 (МН ⁺).
30	7.3.1137	N4-(2,3-Дигидро-4-оксидбензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950348)	Смесь N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксидламина (20 эквивалентов) в пиридине при температуре 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(2,3-дигидро-4-оксидбензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 89,5%; МС (м/з): 451,00 (МН ⁺).
35	7.3.1138	N4-(4-Гидроксид-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950349)	Раствор N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в сухом MeOH обрабатывали цианборгидридом натрия. Смесь перемешивали на протяжении часа при 22°C, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для получения белого сухого остатка N4-(4-гидроксид-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 9,19 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,28-7,93 (м, 5H), 7,07 (т, 1H, J=7,2 Гц), 6,71 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,44 (д, 1H, J=2,6, 7,2 Гц), 5,31 (д, 1H, J=5,1 Гц), 4,14-4,59 (м, 3H), 4,30 (с, 2H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц), 1,82-2,03 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 440,15 (МН ⁺).
40	7.3.1139	N4-(2,3-Дигидро-4-О-метилосидбензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950356)	Смесь N4-(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и метоксидламина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(2,3-дигидро-4-оксидбензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 85,5%; МС (м/з): 465,10 (МН ⁺).
45	7.3.1140	N4-(4-Амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950368)	Смесь N4-(4-азидо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и Pd/C (10%) в MeOH гидрогенизировали при температуре 22°C на протяжении 6 часов под давлением 2,7 атм. Смесь отфильтровывали и выпаривали досуха для получения белого сухого остатка N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 9,60 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 3H), 8,00-8,10 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,29 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,11 (т, 1H, J=7,2 Гц), 6,82 (д, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (м, 1H), 4,23-4,46 (м, 3H), 4,31 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,09-2,29 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 97,6%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
	7.3.1141	N4-(3-Метилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метилами-	Смесь эквимоллярных частей 2-хлор-N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилени-оксиданилина в MeOH в трубке высокого

5		но)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950371)	давления, при 110°C в течение 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 10,16 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,15 (с, 1H), 7,91-8,07 (м, 2H), 7,70 (д, 1H, J=7,0 Гц), 7,49 (т, 1H, J=7,2 Гц), 7,08-7,21 (м, 3H), 6,56 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,30 (с, 3H), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,48 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93,8%; МС (м/з): 410,50 (МН ⁺).
10	7.3.1142	N4-(3-Фенилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950372)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметиленоксианилина в MeOH в трубке высокого давления, при 110°C в течение 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 86,0%; МС (м/з): 472,50 (МН ⁺).
15	7.3.1143	N4-(3-метилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950373)	Смесь N4-(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксиламина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-метилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 6,54-8,23 (м, 9H), 4,32 (с, 2H), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 425,28 (МН ⁺).
20	7.3.1144	N4-(3-Фенилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950374)	Смесь N4-(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и гидроксиламина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-фенилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 11,63 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 6,44-8,43 (м, 14H), 4,42 (с, 2H), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 3H); ЖХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 487,31 (МН ⁺).
25	7.3.1145	N2,N4-Бис(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950376)	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиридина и трех эквивалентов 3-ацетофенона в MeOH в трубке высокого давления, при 110°C в течение 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 93,1%; МС (м/з): 365,19 (МН ⁺).
30	7.3.1146	N2,N4-Бис(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950377)	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиридина и трех эквивалентов 3-бензофенона в MeOH в трубке высокого давления, при 110°C в течение 24 часов либо в EtOH при микроволновом нагреве до 175°C на 10-20 мин с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 95,7%; МС (м/з): 489,29 (МН ⁺).
35	7.3.1147	N2,N4-Бис(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950378)	Раствор N2,N4-бис(4-метоксикарбонилэтиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в ТФМСК нагревали до 100°C на протяжении 2 часов. Водная обработка с последующей флэш-хроматографией на силикагеле позволила получить белый сухой остаток N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 9,36 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,72-7,99 (м, 3H), 6,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,42-4,52 (м, 4H), 2,70-2,78 (м, 4H); ЖХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 484,50 (МН ⁺).
40	7.3.1148	N2,N4-Бис(3-метилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950379)	Смесь N2,N4-бис(3-метилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и гидроксиламина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-метилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 11,21 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 6,54-8,23 (м, 9H), 4,32 (с, 2H), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 3H), 2,47 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (МН ⁺).
45	7.3.1149	N2,N4-Бис(3-фенилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950380)	Смесь N2,N4-бис(3-фенилкарбонилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и гидроксиламина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-фенилкарбониллоксимфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 93,3%; МС (м/з): 486,05 (МН ⁺).
	7.3.1150	N2,N4-Бис(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950381)	Смесь N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и гидроксиламина (20 эквивалентов) в пиридине при 22°C на протяжении 16 часов с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(2,3-дигидро-4-оксим-бензипиран-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 98,1%; МС (м/з): 449,03 (МН ⁺).
	7.3.1151	N4-(4-Ацетилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в пиридине обрабатывали уксусным ангидридом при температуре 22°C на протяжении 16 часов. После водной обработки образовывался белый сухой остаток N4-(4-ацетилокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина.

5 10 15 20		(R950382)	ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 10,43 (ушир.с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,10-7,83 (м, 7H), 6,83 (д, 1H, J=7,4 Гц), 6,52 (д, 1H, J=7,2 Гц), 5,01 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,03-4,32 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,93-2,13 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (М-Н ⁺).
	7.3.1152	N4-(4-азидо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950383)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в сухом тетрагидрофуране обрабатывали 2 эквивалентами ДФА и ДБУ. Смесь перемешивали на протяжении 3 часов при 22°С, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для образования белого сухого остатка N4-(4-азидо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 10,09 (ушир.с, 1H), 9,83 (ушир.с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,97 (м, 1H), 7,11-7,61 (м, 6H), 6,82 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,62 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,78 (с, 2H), 4,03-4,33 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,93-2,13 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 463,07 (МН ⁺).
	7.3.1153	N4-(4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950385)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в тетрагидрофуране обрабатывали эфиром трехфтористого бора при 80°С на протяжении 8 часов. После водной обработки образовывался белый сухой остаток N4-(4-бензипиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 9,18 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (ушир.с, 1H), 5,86-7,48 (м, 9H) 4,73-4,74 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 2,62 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96,5%; МС (м/з): 420,07 (М-Н ⁺).
	7.3.1154	N4-(3-Гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950386)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксанилина в МеОН в трубке высокого давления, при 110°С в течение 24 часов либо в ЕтОН при микроволновом нагреве до 175°С на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-гидроксиметил-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 410,5 (МН ⁺).
25 30 35 40	7.3.1155	N4-(3-Амино-4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950388)	Смесь 2-хлор-N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3 эквивалентов 3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксанилина в МеОН в трубке высокого давления, при 110°С в течение 24 часов либо в ЕтОН при микроволновом нагреве до 175°С на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-амино-4-этоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 95,1%; МС (м/з): 427,18 (МН ⁺).
	7.3.1156	N4-(4-Этокс-3-гидроксисульфонилен)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950389)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в НОАс обрабатывали нитратом натрия, затем добавляли концентрированную соляную кислоту и двухлористую медь. Состав перемешивали на протяжении 2 часов при 22°С на протяжении 8 часов и очищали водной обработкой с последующей колоночной хроматографией на силикагеле для получения N4-(4-этокс-3-гидроксисульфонилен)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 82,3%; МС (м/з): 474,09 (М-Н ⁺).
	7.3.1157	N2,N4-Бис(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950391)	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиридина и трех эквивалентов 3-метоксикарбонил-4-трифторметоксанилина в МеОН в трубке высокого давления, при температуре 110°С в течение 24 часов либо в ЕтОН при микроволновом нагреве до 175°С на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N2,N4-бис(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 9,96 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,16-8,26 (м, 4H), 7,91 (дд, 1H, J=3,0, 7,2 Гц), 7,42 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,2 Гц), 3,77 (с, 3H), 3,75 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93,0%; МС (м/з): 565,37 (МН ⁺).
	7.3.1158	N4-(3-Метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950392)	Смесь эквимольных частей 2-хлор-N4-(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-аминопиридина и 3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксанилина в МеОН в трубке высокого давления, при нагреве до 110°С в течение 24 часов либо в ЕтОН при микроволновом нагреве до 175°С на 10-20 мин. с последующей водной обработкой образовывала белый сухой остаток N4-(3-метоксикарбонил-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 95,8%; МС (м/з): 510,41 (МН ⁺).
45	7.3.1159	N4-(4-Ацетиламино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950393)	Раствор N4-(4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин в сухом МеСН обрабатывали концентрированной серной кислотой. Смесь перемешивали на протяжении 3 часов при 22°С, выпаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле для получения белого сухого остатка N4-(4-ацетиламино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилеи оксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО): δ 10,46 (ушир.с, 1H), 9,52 (ушир.с, 1H), 7,98 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,12-7,73 (м, 7H), 6,66 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,49 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,75 (с, 2H), 4,03-4,32 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,143 (с, 3H), 1,90-2,11 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 393,06 (М-Н ⁺). ЖХ/МС: чистота: 96,2%; МС (м/з): 479,13 (М-Н ⁺).

5	7.3.1160	Гидрохлорид N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина (R950399)	Раствор N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина в MeOH обрабатывали одним эквивалентом 1 N водного раствора HCl. Прозрачный раствор выпаривали досуха и промывали полученный сухой остаток безводным ацетоном для получения белого сухого остатка гидрохлорида N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 98,2%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
	7.3.1161	Соль янтарной кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина (R950400)	Раствор N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина в MeOH обрабатывали одним эквивалентом янтарной кислоты. Прозрачный раствор выпаривали досуха, кристаллизовали полученный сухой остаток из сухого ацетона для получения белого сухого остатка соли янтарной кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 98,1%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
	7.3.1162	Соль малеиновой кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина (R950401)	Раствор N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина в MeOH обрабатывали одним эквивалентом малеиновой кислоты. Прозрачный раствор выпаривали досуха, кристаллизовали полученный сухой остаток из сухого ацетона для получения белого сухого остатка соли малеиновой кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
10			
15	7.3.1163	Соль фумаровой кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина (R950402)	Раствор N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина в MeOH обрабатывали одним эквивалентом фумаровой кислоты. Прозрачный раствор выпаривали досуха, кристаллизовали полученный сухой остаток из сухого ацетона для получения белого сухого остатка соли фумаровой кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
20	7.3.1164	Соль лимонной кислоты N4-(4-Амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина (R950403)	Раствор N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина в MeOH обрабатывали одним эквивалентом лимонной кислоты. Прозрачный раствор выпаривали досуха, кристаллизовали полученный сухой остаток из сухого ацетона для получения белого сухого остатка соли лимонной кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
25	7.3.1165	Соль HNO ₃ N4-(4-Амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина (R950404)	Раствор N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина в MeOH обрабатывали одним эквивалентом 1 N водного раствора HNO ₃ , прозрачный раствор выпаривали досуха, кристаллизовали полученный сухой остаток из сухого ацетона для получения белого сухого остатка соли азотной кислоты N4-(4-амино-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 98,2%; МС (м/з): 438,98 (МН ⁺).
30	7.4	Получение пролекарств	Приведенные в качестве примеров пролекарства со структурной формулой (II) синтезировались в соответствии с описанием, приведенным ниже.
35	7.4.1	N-2(4)-Ацетил-N2,N4-бис(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R926233)	Смесь N2,N4-бис(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, ацетил хлорида (4 эквивалента) и пиридина (4 эквивалента) в CH ₂ Cl ₂ перемешивали при комнатной температуре на протяжении 48 часов. После промывки водой, остаток обрабатывали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N-2(4)-ацетил-N2,N4-бис(3,4-этилендиоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,23 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,03 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,90-7,80 (м, 3H), 6,76 (м, 2H), 4,28 (ушир.с, 4H), 2,10 (с, 3H); ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): -42125; ЖХ/МС: время удерживания: 27,94 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
40	7.4.2	N2,N4-Бис(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950244)	N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, диметиламинопиридин (ДМАП) и ангидрид уксусной кислоты кипятили в пиридине в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток обрабатывали с помощью колонной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :Ацетон, 2:1) с получением N2,N4-бис(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 17,03 мин.; чистота: 87,0%; МС (м/з): 478,89 (МН ⁺).
45	7.4.3	N4-(3-N,N-Диацетиламинофенил)-N2-(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950245)	N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, диметиламинопиридин (ДМАП) и уксусный ангидрид кипятили в пиридине в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток обрабатывали с помощью колонной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :Ацетон, 2:1) с получением N4-(3-N,N-диацетиламинофенил)-N2-(3-N-ацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 19,27 мин.; чистота: 92,6%; МС (м/з): 521,01 (МН ⁺).
	7.4.4	N4-(3-N-Ацетиламинофенил)-N2-(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950246)	N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, диметиламинопиридин (ДМАП) и уксусный ангидрид кипятили в пиридине в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток обрабатывали с помощью колонной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :Ацетон, 2:1) с получением N4-(3-N-ацетиламинофенил)-N2-(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 18,89 мин.; чистота: 83,0%; МС (м/з): 520,97 (МН ⁺).

5	7.4.5	N2,N4-Бис(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламин (R950247)	N2,N4-Бис(3-аминофенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин, диметиламинопиридин (ДМАП) и уксусный ангидрид кипятили в пиридине в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток обрабатывали с помощью колонной хроматографии на силикагеле (CHCl ₃ :Ацетон, 2:1) с получением N2,N4-бис(3-N,N-диацетиламинофенил)-5-фтор-N2,N4-пиримидиндиацетиламина. ЖХ/МС: время удерживания: 21,51 мин.; чистота: 91,8%; МС (м/з): 563,00 (МН ⁺).
		Синтез анилинов	
10	7.4.6	3-Хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)нитробензол	Сухую реакционную колбу с магнитной мешалкой, оросительным конденсатором и вводом для N ₂ заполняли промышленным 2-хлор-4-нитрофенолом (3,48 г, 20 ммоль), K ₂ CO ₃ (3,03 г, 21,81 ммоль) и сухим ацетоном (100 мл) в атмосфере N ₂ . К этому добавляли метил бромацетат (1,72 мл, 18,18 ммоль) и кипятили в течение 6 часов. После охлаждения, реакционную смесь разбавляли ледяной водой (1 литр), полученную твердую фазу отфильтровывали, промывали водой (2 x 50 мл), и сушили с получением 3-хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)нитробензола. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,33 (д, 1H, J=3 Гц), 8,13 (дд, 1H, J=2,7 и 9,3 Гц), 6,87 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,84 (с, 2H), 3,83 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 287 (M+ ацетонитрил).
	7.4.7	3-Хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)анилин	К раствору 3-хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)нитробензола (1,00 г) в MeOH (50 мл) добавляли 0,050 г 10% Pd/C, подвергали дегазации и гидрогенизации с помощью шара, заполненного водородом (1 атм) в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через целитную прокладку, концентрировали, после чего обрабатывали полученный остаток ультразвуком в присутствии этилацетата и отфильтровывали. После концентрирования и сушки в условиях глубокого вакуума фильтрат превращался в 3-хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)анилин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,79 (д, 1H, J=9 Гц), 6,73 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,50 (дд, 1H, J=2,7 и 9,3 Гц), 4,60 (с, 2H), 3,80 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 216 (МН ⁺).
20	7.4.8	3-Хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)-нитробензол	Сухую реакционную колбу с магнитной мешалкой, вводом для N ₂ и резиновой мембраной заполняли 3-хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)нитробензолом (1,23 г, 5 ммоль) и CH ₂ Cl ₂ (50 мл) в атмосфере N ₂ . Реакционный раствор охлаждали до -78°C и к нему добавляли гидрид диизобутил-литий-алюминия (1,0 М в толуоле, 15 мл, 15 ммоль) на протяжении 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 1 часа, охлаждали быстрым погружением в насыщенный раствор соли Рошеля и снова перемешивали в течение 2 часов. После экстрагирования с помощью CH ₂ Cl ₂ , сушки на обезвоженном Na ₂ SO ₄ и выпаривания растворителя получали 3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)нитробензол. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,30 (д, 1H, J=3 Гц), 8,15 (дд, 1H, J=2,4 и 9 Гц), 7,02 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,25 (т, 2H, J=4,8 Гц), 4,07 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 92%.
	7.4.9	3-Хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)анилин	Аналогично получению 3-хлор-4-(метоксикарбонилметил-окси)анилина, в результате гидрогенизации 3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)нитробензола с помощью шара, заполненного водородом (1 атм) в присутствии 10% Pd/C в качестве катализатора получали 3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)анилин. ЖХ/МС: МС (м/з): 187 (М ⁺)
30	7.4.10	2-(N-Метиламинокарбонил)-5-нитробензофуран	Сухую реакционную колбу с магнитной мешалкой, резиновой мембраной и вводом для N ₂ заполняли 2-карбокси-5-нитробензофураном (2,07 г, 10 ммоль), N,N-диметилформамидом (ДМФ) (0,100 мл) и CH ₂ Cl ₂ (50 мл) в атмосфере N ₂ . Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к ней добавляли оксалил хлорид [(COCl) ₂] (2,65 мл, 30 ммоль) на протяжении 10 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, пока температура не поднималась от 0°C до комнатной температуры и раствор не становился прозрачным. Затем раствор концентрировали и сушили при условии глубокого вакуума до получения промежуточного хлорида кислоты. Полученный кислотный хлорид охлаждали до 0°C и к нему добавляли CH ₂ Cl ₂ (50 мл), пиридин (2,96 мл, 30 ммоль) и затем гидрохлорид метиламина (1,34 г, 20 ммоль). После перемешивания в течение 24 часов при комнатной температуре, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток помещали в воду (200 мл). Полученную твердую фазу отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили с получением 2-(N-метиламинокарбонил)-5-нитробензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,63 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,33 (дд, 1H, J=2,4 и 9,3 Гц), 7,60 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,59 (с, 1H), 3,07 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 221 (МН ⁺).
	7.4.11	(+)-5-Амино-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидро]бензофуран	Взвесь 2-(N-метиламинокарбонил)-5-нитробензофурана (1,5 г), 10% Pd/C (1,5 г), Na ₂ SO ₄ (1,5 г) в MeOH (200 мл) гидрогенизировали при 3,7 атм на протяжении 3 дней. Полученный раствор отфильтровывали через целитную прокладку и концентрировали с получением (+)-5-амино-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидро]бензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,65 (м, 2H), 6,53 (м, 1H), 5,01 (дд, 1H, J=6,0 и 6,6 Гц), 3,46 (дд, 1H, J=9,9 и 10,2 Гц), 3,18 (дд, 1H, J=6,0 и 4,2 Гц), 2,75 (д, 3H).
45	7.4.12	2-(N,N-Диметиламинокарбонил)-5-нитробензофуран	Аналогично получению 2-(N-метиламинокарбонил)-5-нитробензофурана, реакция 2-карбокси-5-нитробензофурана с оксалил хлоридом и затем диметиламин гидрохлоридом приводила к получению 2-(N,N-диметиламинокарбонил)-5-нитробензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,61 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,31 (дд, 1H, J=2,4 и 9,3 Гц), 7,63 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,40 (с, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,17 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 235 (МН ⁺).

5	7.4.13	(+)-5-Амино-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидро]бензофуран	Аналогично получению (+)-5-амино-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидро]бензофурана, гидрогенизация 2-(N,N-диметиламинокарбонил)-5-нитробензофурана приводила к образованию (+)-5-амино-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидро]бензофурана. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,44 (м, 2H), 6,27 (дд, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 5,42 (дд, 1H, J=6,5 и 7,5 Гц), 4,54 (ушир.д, J=5,4 Гц), 3,23 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,82 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 70%; МС (м/з): 207 (МН ⁺).
	7.4.14	2-[(1R,2S,5R)-Ментилоксикарбонил]-5-нитробензофуран	Аналогично получению 2-(N-метиламинокарбонил)-5-нитробензофурана, реакция 2-карбокси-5-нитробензофурана с оксалил хлоридом с последующей обработкой (1R,2S,5R)-(-)-ментолом приводила к получению 2-[(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил]-5-нитробензофурана. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,63 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,35 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,69 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,62 (с, 1H), 5,00 (дт, 1H, J=4,8 и 10,5 Гц), 2,14 (ушир.д, 1H, J=9,3 Гц), 1,95 (м, 1H), 1,76 (м, 2H), 1,56 (м, 3H), 1,11 (м, 2H), 0,94 (д, 3H), 0,93 (д, 3H), 0,82 (д, 3H, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99,67%.
10			
15	7.4.15	5-Амино-[2(R)-(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил]-2,3-дигидро]бензофуран	Аналогично получению (+)-5-амино-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидро]бензофурана, гидрогенизация 2-[(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил]-5-нитробензофурана приводила к образованию диастереомерной смеси 5-амино-[2-(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил]-2,3-дигидро]бензофурана, из которой изолировали 5-амино-[2(R)-(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил]-2,3-дигидро]бензофуран в виде кристаллического диастереоизомера с помощью способа диффузии растворителя * (CH ₂ Cl ₂ :н-гексаны) кристаллизации. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,77 (ушир.д, 1H), 6,73 (ушир.с, 1H), 6,68 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 5,11 (дд, 1H, J=6,9 и 7,5 Гц), 4,76 (дт, 4,5 и 11,1 Гц), 3,49 (дд, 1H, J=9,9 и 10,5 Гц), 3,25 (дд, 1H, J=7,2 и 7,8 Гц), 1,99 (ушир.д, 1H), 1,86 (дпт, 1H, J=3,0 и 6,9 Гц), 1,70 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,46 (м, 2H), 1,02 (м, 1H), 0,90 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,89 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,75 (д, 3H, J=6,9 Гц); МС (м/з): 318 (МН ⁺). * Способ диффузии растворителя: Органическую молекулу растворяли в минимальном количестве CH ₂ Cl ₂ и помещали контейнер в сосуд, содержащий антирастворитель (н-гексаны), закрывали крышкой во избежание потери растворителя, и оставляли до наступления равновесия, при котором наблюдалась кристаллизация. Полученные кристаллы выделяли путем декантации растворителя.
20			
25	7.4.16	3,5-Дихлор-4-метоксианилин	К промышленному раствору 3,5-дихлор-4-метоксинитробензола (1,00 г, 4,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,100 г), подвергали дегазации и гидрогенизации с помощью шара, заполненного водородом (1 атм) в течение 2 часов. После фильтрации через целит и концентрирования получали 3,5-дихлор-4-метоксианилин, который выделяли в виде 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлорида путем закисления эквивалентным количеством HCl (4M, диоксан). В альтернативном варианте, аналогичного превращения достигали за счет перемешивания 3,5-дихлор-4-метоксинитробензола (1,00 г, 4,5 ммоль) с раствором Na ₂ S ₂ O ₄ (3,91 г, 22,5 ммоль) и K ₂ CO ₃ (3,12 г, 22,5 ммоль) в MeOH:H ₂ O (50 мл, каждого) при комнатной температуре в течение 24 часов. В результате экстрагирования с помощью этил ацетата и последующего удаления растворителя получали 3,5-дихлор-4-метоксианилин. ЖХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 233 (М+ ацетонитрил).
30	7.4.17	4-Хлор-3-метоксианилин	К промышленному раствору 3,5-дихлор-4-метоксинитробензола (1,00 г, 4,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,100 г), подвергали дегазации и гидрогенизации с помощью шара, заполненного водородом (са. 1 атм) в течение 2 часов. После фильтрации через целит и концентрирования получали 3,5-дихлор-4-метоксианилин, который выделяли в виде 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлорида путем закисления эквивалентным количеством HCl (4M, диоксан). В альтернативном варианте, аналогичного превращения достигали за счет перемешивания 3,5-дихлор-4-метоксинитробензола (1,00 г, 4,5 ммоль) с Na ₂ S ₂ O ₄ (3,91 г, 22,5 ммоль) и K ₂ CO ₃ (3,12 г, 22,5 ммоль) в MeOH:H ₂ O (50 мл, каждого) при комнатной температуре в течение 24 часов. Экстрагирование с помощью этилацетата с последующим удалением растворителя приводило к получению 3,5-дихлор-4-метоксианилина. ЖХ/МС: чистота: 87%; МС (м/з): 233 (М+ ацетонитрил).
35			
40	7.4.18	4-Хлор-3,5-диметиланилин	Ко взвеси коммерчески доступного 4-хлор-3,5-диметилнитробензола (0,185 г, 1 ммоль) в EtOH: H ₂ O (5 мл, каждый) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (0,265 г, 5 ммоль) и порошок железа (0,280 г, 5 ммоль), перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре и затем 10 минут при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровывали через целитную прокладку, промывали этанолом и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разбавляли водой, насыщенной с хлоридом натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении с образованием требуемого 4-хлор-3,5-диметиланилина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 6,34 (с, 2H), 3,42 (ушир.с, 2H), 2,20 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 82%; MS: 156 (МН ⁺).
45	7.4.19	3,4,5-Триметиланилин	Аналогично гидрогенизации 3-(метоксикарбонилметиленокси)анилина, 3,4,5-триметиланилин получали гидрогенизацией серийно выпускаемого 3,4,5-триметилнитробензола. ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 136 (МН ⁺).
		Синтез продуктов моно-SNAr	
	7.4.20	N2-Хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленокси)-5-фтор-4-пиримидинамин	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,305 г, 1,8 ммоль) и 3-хлор-4-(метоксикарбонилметиленокси)анилина (0,332 г, 1,2 ммоль) перемешивали в растворе MeOH:H ₂ O (4 мл, каждого) при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут, оставляли при комнатной температуре на 30 минут с целью сублимации остаточного 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и полученную твердую фазу отфильтровывали с целью получения

		N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,07 (д, 1H, J=3 Гц), 7,66 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,53 (дд, 1H, J=2,1 и 9,3 Гц), 6,90 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,82 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 346 (МН ⁺).
7.4.21	N2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)анилином получали N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин. ЖХ/МС: чистота: 84%; МС (м/з): 318 (МН ⁺).
7.4.22	2-Хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,305 г, 1,8 ммоль) и 3-хлор-4-(метоксикарбонилметилениоксифенил)анилина (0,332 г, 1,2 ммоль) перемешивали в растворе MeOH:H ₂ O (4 мл, каждого) при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут, оставляли при комнатной температуре на 30 минут с целью сублимации остаточного 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и полученную твердую фазу отфильтровывали для получения N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,07 (д, 1H, J=3 Гц), 7,66 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,53 (дд, 1H, J=2,1 и 9,3 Гц), 6,90 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,82 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 346 (МН ⁺).
7.4.23	N2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)анилином получали N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин. ЖХ/МС: чистота: 84%; МС (м/з): 318 (МН ⁺).
7.4.24	2-Хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)анилином получали N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин. ЖХ/МС: чистота: 84%; МС (м/з): 318 (МН ⁺).
7.4.25	2-Хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с 4-хлор-3-метоксанилином получали 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-аминопиримидин. ЖХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 288 (МН ⁺).
7.4.26	2-Хлор-N4-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина с гидрохлоридом 3,5-дихлор-4-метоксанилина получали 2-хлор-N4-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 10,15 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=3,4 Гц), 7,86 (д, 2H, J=3,0 Гц); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 321 (МН ⁺).
7.4.27	N4-(2-Аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин	Смесь 2,6-диаминпиридина (0,109 г, 1 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,167 г, 1 ммоль) в MeOH (2 мл) встряхивали в герметично закрытой пробирке при 60°C в течении 48 часов. После концентрирования остаток подвергали абсорбции на силикагеле и обработке хроматографией (силикагель; CH ₂ Cl ₂ затем 1% 2N NH ₃ /MeOH в CH ₂ Cl ₂), после чего получали N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин. ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,16 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,46 (м, 2H), 6,32 (дд, 1H, J=3,9 и 5,1 Гц); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 240 (МН ⁺).
7.4.28	N4-[2-(N-Ацетиламино)пирид-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин	Сухую реакционную колбу с магнитной мешалкой, резиновой мембраной и вводом N ₂ заполняли N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамином (0,120 г, 0,5 ммоль) и CH ₂ Cl ₂ . Затем охлаждали до 0 °C и добавляли пиридин (0,100 мл, 1,0 ммоль) и затем ацетил хлорид (0,042 мл, 0,6 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали быстрым погружением в воду, экстрагировали с помощью CH ₂ Cl ₂ , осушали на обезвоженном Na ₂ SO ₄ и выпаривали растворитель с образованием N4-[2-(N-Ацетиламино)пирид-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина. ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 282 (МН ⁺).
7.4.29	2-Хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламинокарбонил)-аминопирид-6-ил]-2,4-пиримидинамин	Ко взвеси N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина (0,06 г, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (0,050 мл, 0,35 ммоль), 4-N,N-диметиламинопиридин (0,5 мг) и затем трифосген (0,037 г, 0,125 ммоль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, охлаждали быстрым погружением в водный раствор метиламина (40%, 2 мл), встряхивали в течение 5 минут и разводили водой. Водный раствор экстрагировали с помощью этил ацетата, выпаривали растворитель и подвергали остаток обработке хроматографией (силикагель; CH ₂ Cl ₂ затем 2-5% 2M NH ₃ /MeOH в CH ₂ Cl ₂) с образованием 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламинокарбонил)аминопирид-6-ил]-2,4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 10,34 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,45 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,68 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,52 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,1 Гц), 2,77 (д, 3H, J=3,3 Гц); ЖХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 297 (МН ⁺).
	Синтез продуктов Бис-SNAr	
7.4.30	N4-(4-Хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидинамин	Герметично закрытую пробирку заполняли 2-хлор-N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамином (0,109 г, 0,38 ммоль), 3-[N-(метиламино)карбонилметилениокси]анилином (0,068 г, 0,38 ммоль) и MeOH (2 мл) и нагревали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой, закисляли и

5	(R927042)	полученную твердую фазу отфильтровывали, сушили и очищали с помощью колонной хроматографии (силикагель, CH_2Cl_2 затем 2N NH_3/MeOH до концентрации 2-5% в CH_2Cl_2) с получением N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. В альтернативном варианте, полученную реакционную смесь разбавляли этил ацетатом, выделяли твердую фазу с помощью центрифуги и подвергали очистке как описано выше. При подобной обработке, основная часть непрореагировавшего моно-SNAG продукта и второй анилин уходят в этил ацетат, способствуя поддержанию желаемого бис-SNAG продукта в твердом виде. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,89 (ушир.с, 1H), 9,66 (ушир.с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,95 (ушир.д, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,33 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,26 (ушир.с, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,57 (ушир.д, 1H, J=7,8 Гц), 4,34 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,66 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 432 (MH^+).
10	7.4.31	N4-(3-Хлор-4-метоксикарбонил-метилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[N-(метиламино)карбонилметилениокси]анилином получали N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 81%; МС (м/з): 490 (MH^+).
15	7.4.32	Герметично закрытую пробирку заполняли N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (0,123 г, 0,25 ммоль), метиламин гидрохлоридом (0,084 г, 1,25 ммоль), диизопропилэтил амином (0,217 мл, 1,25 ммоль) и MeOH (4 мл) и нагревали при 100 °C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью этил ацетата (3 x 25 мл) и выпаривали органический растворитель. Полученный остаток очищали с помощью колонной хроматографии (силикагель, CH_2Cl_2 затем 2N NH_3/MeOH до 2% в CH_2Cl_2) с получением N4-[3-хлор-4-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,35 (ушир.с, 1H), 9,24 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,94 (ушир.д, 1H), 7,87 (ушир.д, 1H, J=4,2 Гц), 7,83 (т, 1H, J=2,4 Гц), 7,72 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,11 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,99 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,47 (дд, 1H, J=1,8 и 10,5 Гц), 4,53 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 2,66 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 489 (MH^+).
20	7.4.33	N4-[3-Хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R927047). Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N2-хлор-N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[N-(метиламино)карбонилметилениокси]анилином получали N4-[3-хлор-4-(2-гидроксиэтиленокси)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,31 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,94 (м, 1H), 7,80 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,68 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,29 (д, 1H, J=1,2 Гц), 7,10 (м, 2H), 6,46 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,04 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,71 (т, 2H, J=5,1 Гц), 2,62 (д, 3H, J=4,8 Гц); ЖХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 462 (MH^+).
25	7.4.34	N4-(3,5-Дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R927057). Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[N-(метиламино)карбонилметилениокси]анилином получали N4-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,80 (с, 1H), 9,60 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,98 (ушир.д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,20 (м, 3H), 6,56 (ушир.д, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=3,3 Гц); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 394 (MH^+).
30	7.4.35	N4-(2-Аминопирид-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R927080). Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[N-(метиламино)карбонилметилениокси]анилином получали N4-(2-аминопирид-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,96 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,58 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,40 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,27 (ушир.д, 1H, J=7,8 Гц), 4,47 (с, 2H), 2,82 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 384 (MH^+).
35	7.4.36	N4-[2-(N-Ацетиламино)пирид-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R927093). Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-[2-(N-Ацетиламино)пирид-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[N-(метиламино)карбонилметилениокси]анилином получали N4-[2-(N-ацетиламино)пирид-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,22 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,96 (м, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,38 (ушир.с, 1H), 7,29 (ушир.д, 1H, J=8,4 Гц), 7,11 (т, 1H, J=8,4 Гц), 6,49 (ушир.дд, 1H, J=8,4 Гц), 4,37 (с, 2H), 2,65 (д, 3H), 2,18 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 426 (MH^+).
40	7.4.37	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-гидрокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927044). Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-гидроксианилином получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-гидрокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,46 (с, 1H), 9,34 (с, 1), 9,22
45		

		(с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,66 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,10 (д, 1H, J=9,3 Гц), 3,82 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 430 (МН ⁺).
5	7.4.38	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927046) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-гидроксианилином получали N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,70 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,01 (т, 1H, J=3 Гц), 7,85 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 484 (МН ⁺).
10	7.4.39	N2-(3,5-Дихлор-4-гидроксифенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927048) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-гидроксианилином получали N2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,96 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,65 (с, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,25 (д, 1H, J=9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 472 (МН ⁺).
15	7.4.40	N2-(3,5-Дихлор-4-гидроксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927051) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-гидроксианилином получали N2-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,07 (ушир.с, 1H), 7,66 (ушир.с, 2H), 7,23 (ушир.д, 1H, J=8,1 Гц), 7,12 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, J=8,4 Гц), 1,39 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 464 (МН ⁺).
20	7.4.41	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927054) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлоридом получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,46 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3 Гц), 7,73 (с, 2H), 7,65 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,60 (д, 1H, J=2,1 и 8,7 Гц), 7,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 3,84 (с, 3H), 3,73 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 443 (МН ⁺).
25	7.4.42	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927055) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлоридом получали N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,77 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,00 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,84 (д, 1H, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,75 (д, 2H, J=1,5 Гц), 7,50 (ушир.д, 1H, J=9,3 Гц), 3,74 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 75%; МС (м/з): 499 (МН ⁺).
30	7.4.43	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927058) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлоридом получали N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 449 (МН ⁺).
35	7.4.44	N2-(3,5-Дихлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927056) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлоридом получали N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 478 (МН ⁺).
40	7.4.45	N2-(3,5-Дихлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927061) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлор-4-метоксианилин гидрохлоридом получали N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,95 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,74 (с, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 3,71 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 486 (МН ⁺).
45	7.4.46	N2-(3,5-Диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-3-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927050) Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-3-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,53 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,26 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,03 (т, 1H, J=2,4 Гц), 3,61 (с, 6H), 1,39 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 440 (МН ⁺).
	7.4.47	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате

		реакции 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,60 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,08 (т, 1H, J=3,0 Гц), 7,85 (м, 1H), 7,51 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,89 (т, 2H, J=2,4 Гц), 6,08 (т, 1H, J=2,4 Гц), 3,64 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 409 (МН ⁺).
5	7.4.48	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,74 (м, 2H), 7,08 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,90 (д, 2H, J=2,1 Гц), 6,05 (т, 1H, J=2,4 Гц), 3,84 (с, 3H), 3,63 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 405 (МН ⁺).
10	7.4.49	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,67 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,09 (т, 1H, J=1,2 Гц), 7,91 (дд, 1H, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,45 (ушир.д, 1H, J=9,0 Гц), 6,89 (д, 2H, J=1,8 Гц), 6,08 (с, 1H), 3,64 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 459 (МН ⁺).
15	7.4.50	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N4-[2-аминопирид-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,00 (ушир.с, 1H), 7,75 (ушир.д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,30 (ушир.с, 1H), 7,25 (ушир.с, 1H), 7,05 (ушир.с, 1H), 6,80 (ушир.с, 2H), 6,20 (м, 2H), 4,35 (ушир.с, 2H), 3,75 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
20	7.4.51	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,60 (ушир.с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,56 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,22 (м, 2H), 6,95 (ушир.д, 1H), 6,88 (дд, 1H, J=1,8 и 8,4 Гц), 6,82 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,52 (ушир.т, 1H), 6,25 (т, 1H, J=1,8 Гц), 3,74 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 380 (МН ⁺).
25	7.4.52	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-[2-(N-Ацетиламино)пирид-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N4-[2-(N-Ацетиламино)пирид-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 82%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
30	7.4.53	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлоранилином получали N2-(3,5-дихлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,74 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (д, 1H, J=8,7 Гц), 1,38 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 448 (МН ⁺).
35	7.4.54	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-метокси-5-трифторметиланилином получали N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,57 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,65 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,85 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,69 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,39 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 478 (МН ⁺).
40	7.4.55	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-амино-2,6-диметоксипиридином получали N2-(2,6-диметоксипирид-3-ил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,56 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,16 (дд, 1H, J=2,1 и 8,4 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,26 (д, 1H, J=8,4 Гц), 3,87 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 1,39 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
45	7.4.56	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N2-(2,6-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,74

		(с, 1H), 10,40 (ушир.с, 1H), 10,10 (ушир.с, 1H), 8,25 (ушир.д, 1H), 7,24 (дд, 1H, J=2,4 и 8,1 Гц), 7,14 (с, 1H), 7,09 (ушир.с, 2H), 6,92 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,68 (ушир.с, 1H), 2,16 (с, 6H), 1,40 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 408 (МН ⁺).
5	7.4.57	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N4-(2-аминопирид-6-ил)-N2-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927078). ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,33 (ушир.с, 1H), 7,78 (т, 1H, J=8,7 Гц), 7,29 (ушир.с, 2H), 6,77 (ушир.д, 1H, J=5,4 Гц), 6,61 (ушир.с, 1H), 6,47 (д, 1H, J=8,7 Гц), 2,22 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 325 (МН ⁺).
10	7.4.58	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,57 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,04 (д, 1H, J=2,7 Гц), 7,81 (дд, 1H, J=2,7 и 9,3 Гц), 7,52 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,22 (с, 2H), 6,54 (д, 1H, J=1,2 Гц), 2,17 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 377 (М ⁺).
15	7.4.59	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N2-(2,6-диметилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,11 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,26 (м, 3H), 7,18 (м, 1H), 6,78 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,49 (ушир.с, 1H), 4,21 (с, 4H), 2,16 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 367 (МН ⁺).
20	7.4.60	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидинамина, в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N2-(2,6-диметилфенил)-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,12 (ушир.с, 1H), 7,95 (ушир.с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,60 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,19 (т, 1H, J=2,7 Гц), 7,15 (с, 2H), 7,07 (дд, 1H, J=1,5 и 8,1 Гц), 6,93 (с, 1H), 6,86 (ушир.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,54 (м, 1H), 2,19 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 348 (МН ⁺).
25	7.4.61	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-[2-(N-ацетиламино)пирид-6-ил]-2-хлор-5-фтор-2,4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N4-[2-(N-ацетиламино)пирид-6-ил]-N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,23 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,99 (ушир.с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,55 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 80%; МС (м/з): 367 (МН ⁺).
30	7.4.62	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламино)карбониламинопирид-6-ил]-2,4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-N4-[2-(N-метиламино)карбониламинопирид-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,73 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,77 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,79 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,57 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,27 (с, 2H), 6,62 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,55 (с, 1H), 2,74 (д, 3H, J=4,2 Гц), 2,20 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 382 (МН ⁺).
35	7.4.63	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламино)карбониламинопирид-6-ил]-2,4-пиримидинамина, в результате реакции N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина с трифосгеном получали N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 405 (МН ⁺).
40	7.4.64	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-трифторметоксианилином получали N4-(2-аминопирид-6-ил)-N2-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,66 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=3,0 Гц), 8,12 (ушир.д, 1H), 7,65 (ушир.д, 1H, J=9,0 Гц), 7,39 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 6,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 5,84 (ушир.с, 2H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 415 (МН ⁺).
45	7.4.65	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-трифторметоксианилином получали N2-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,56 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=3,9 Гц), 8,05 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,60 (дд, 1H, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,34 (дд, 1H, J=1,2 и 9,0 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,22 (с, 4H); ЖХ/МС: чистота: 90%; МС (м/з): 457 (МН ⁺).
	7.4.66	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилениоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-метокси-

	(R927082)	анилином получали N4-(2-аминопирид-6-ил)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,23 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,09 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 7,86 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,46 (ушир.д, 1Н, J=9,6 Гц), 7,34 (м, 2Н), 7,02 (д, 1Н, J=9,0 Гц), 6,17 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 5,80 (м, 2Н), 3,78 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 361 (МН ⁺).
7.4.67	N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927084)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-метоксианилином получали N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,15 (с, 1Н), 9,12 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н, J=3,9 Гц), 7,80 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,48 (дд, 1Н, J=2,4 и 6,3 Гц), 7,26 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,16 (дд, 1Н, J=2,7 и 9,3 Гц), 7,00 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,79 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 4,22 (ушир.с, 4Н), 3,78 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 403 (МН ⁺).
7.4.68	N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R927091)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-метоксианилином получали N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (CDCl ₃): δ 8,25 (ушир.с, 1Н), 8,03 (ушир.с, 1Н), 7,89 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 7,82 (д, 1Н, J=2,7 Гц), 7,59 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,20 (м, 1Н), 7,15 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,02 (ушир.с, 1Н), 6,96 (дд, 1Н, J=2,1 и 8,4 Гц), 6,92 (м, 1Н), 6,84 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,52 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 380 (МН ⁺).
7.4.69	N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R927100)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламинокарбонил)аминопирид-6-ил]-2,4-пиримидинамина, в результате реакции N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина с трифосгеном и последующим быстрым охлаждением в метиламине получали N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-[N1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 88%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
7.4.70	N4-(2-Аминопирид-6-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R927083)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(2-аминопирид-6-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-гидроксианилином получали N4-(2-аминопирид-6-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,17 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н, J=3,0 Гц), 7,42 (м, 1Н), 7,35 (т, 1Н, J=7,8 Гц), 7,18 (ушир.с, 1Н), 7,14 (ушир.д, 1Н, J=7,2 Гц), 6,98 (т, 1Н, J=7,8 Гц), 6,31 (дд, 1Н, J=1,2 и 6,9 Гц), 6,17 (д, 1Н, J=7,5 Гц), 5,77 (м, 1Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 313 (МН ⁺).
7.4.71	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2[1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R927094)	Аналогично получению 2-хлор-5-фтор-N4-[2-(N-метиламинокарбонил)аминопирид-6-ил]-2,4-пиримидинамина, в результате реакции N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина с трифосгеном и последующим быстрым охлаждением в метиламине получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2[1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,09 (с, 1Н), 9,70 (д, 1Н, 4,2 Гц), 9,49 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 7,54 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,41 (т, 1Н, J=2,7 Гц), 7,30 (д, 1Н, J=2,7 Гц), 7,15 (с, 1Н), 6,81 (дд, 1Н, J=2,7 и 9,0 Гц), 6,72 (дд, 1Н), J=1,8 и 8,1 Гц), 6,54 (с, 1Н), 5,74 (д, 1Н, J=9,6 Гц), 3,62 (с, 3Н), 2,77 (д, 3Н, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
7.4.72	N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927097)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-метоксианилином получали N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-3-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,60 (с, 1Н), 9,31 (с, 1Н), 9,08 (с, 1Н), 8,04 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 7,81 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 7,45 (дд, 1Н, J=2,7 и 9,3 Гц), 7,23 (дд, 1Н, J=2,1 и 8,7 Гц), 7,16 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 6,93 (д, 1Н, J=9,0 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 3,76 (с, 3Н), 1,40 (с, 9Н); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 444 (МН ⁺).
7.4.73	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927059)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 6-амино-2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазином получали N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,64 (с, 1Н), 10,10 (с, 1Н), 9,72 (с, 1Н), 8,22 (д, 1Н, J=3,9 Гц), 8,10 (ушир.с, 1Н), 7,74 (ушир.д, 1Н, J=9,0 Гц), 7,52 (д, 1Н, J=9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 89%; МС (м/з): 448 (МН ⁺).
7.4.74	N2-(4-Хлор-3,5-диметилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927117)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 4-хлор-3,5-диметиланилином получали N2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,16 (ушир.с, 2Н), 8,04 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 7,45 (с, 2Н), 7,25 (м, 1Н), 6,80 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 4,21 (ушир.с, 4Н), 2,22 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 401 (МН ⁺).
7.4.75	N2-(4-Хлор-3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате

5	10	15	20		4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927118)	реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 4-хлор-3,5-диметиланилином получали N2-(4-хлор-3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,62 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,9 Гц), 7,46 (с, 2H), 7,26 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 7,18 (м, 1H), 6,89 (д, 1H, J=8,7 Гц), 2,20 (с, 6H), 1,40 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 441 (M ⁺).
				7.4.76	(+)-N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927049)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилепоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилепоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с (+)-5-амино-2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофураном получали (+)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,96 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,01 (д, 1H, J=4,5 Гц), 7,56 (м, 1H), 7,49 (ушир.с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,23 (м, 2H), 6,67 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,04 (дд, 1H, J=5,7 и 6,6 Гц), 3,58 (дд, 1H), 3,11 (дд, 1H, J=5,7 и 6,6 Гц), 2,59 (д, 3H, J=4,5 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 487 (M ⁺).
				7.4.77	(+)-N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927052)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилепоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилепоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с (+)-5-амино-2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофураном получали (+)-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,24 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=3,3 Гц), 7,74 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,64 (дд, 1H, J=2,1 и 9,0 Гц), 7,49 (с, 1H), 7,19 (д, 1H, 8,7 Гц), 7,10 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,54 (дд, 1H, J=8,7 и 7,8 Гц), 3,84 (с, 3H), 3,30 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,86 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 458 (M ⁺).
				7.4.78	(+)-N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927053)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилепоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилепоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с (+)-5-амино-2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофураном получали (+)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-N2-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,59 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,09 (с, 1H), 7,83 (ушир.д, 1H, J=8,7 Гц), 7,48 (м, 2H), 7,20 (ушир.д, 1H, J=8,4 Гц), 6,67 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,58 (д, 1H, J=8,1 Гц), 3,30 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,86 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 512 (M ⁺).
25	30	35	40	7.4.79	(+)-N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-[2-(N-метиламинометилепоксифенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927045)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-[2-(N-морфолино)этиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате восстановления (+)-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[2-(N-метиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина смесью боран:метил сульфид получали (+)-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[2-(N-метиламинометилепоксифенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,22 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,78 (т, 1H, J=3,0 Гц), 7,64 (м, 1H), 7,43 (ушир.с, 1H), 7,16 (дд, 1H, J=2,4 и 10,5 Гц), 7,08 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,57 (д, 1H, J=8,1 Гц), 4,77 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,11 (дд, 1H, J=9,3 и 8,7 Гц), 2,85 (дд, 1H, J=7,5 Гц), 2,66 (м, 2H), 2,30 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 429 (M ⁺); 430 (M ⁺).
				7.4.80	5-Фтор-N2-[2(R)-{(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил}-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R927062)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилепоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилепоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(4-изопропоксифенил)-4-пиримидинамина с 5-амино-[2(R)-{(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил}-2,3-дигидробензофураном получали 5-фтор-N2-[2(R)-{(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил}-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-N4-(4-изопропоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 563 (M ⁺).
				7.4.81	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2(R)-{(1R,2S, R)-ментилоксикарбонил}-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R927063)	Аналогично получению N4-(3-хлор-4-метоксикарбонилметилепоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилепоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина с 5-амино-[2(R)-{(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил}-2,3-дигидро]бензофураном получали N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2(R)-{(1R,2S,5R)-ментилоксикарбонил}-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 612 (M ⁺).
45	45				Формулировка солей с использованием Бис-SNAr продуктов	
				7.4.82	N2-(3,5-Диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовая соль п-толуол-сульфоновой кислоты (R927070)	Сухую реакционную колбу с магнитной мешалкой, резиновой мембраной и вводом N ₂ заполняли N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамином (0,220 г, 0,5 ммоль) и MeOH (15 мл). К этой суспензии добавляли моногидрат п-толуол-сульфоновой кислоты (0,095 г, 0,5 ммоль) при 0 °С на протяжении 2-3 минут. По завершении добавления моногидрата п-толуол-сульфоновой кислоты, суспензия превращалась в прозрачный раствор. Ее дополнительно перемешивали в течение 5 минут, концентрировали с использованием ротационного испарителя и производили рекристаллизацию остатка из раствора EtOH:EtOAc:н-гексанов (1:1:5 мл; объем/объем) с получением N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты. В альтернативном варианте, остаток помещали в EtOH и осаждали с помощью н-гексанов или этилового эфира с получением N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-

5		3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты в виде аморфной твердой массы. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,60 (с, 1Н), 10,07 (ушир.с, 1Н), 9,60 (ушир.с, 1Н), 8,15 (д, 1Н, J=5,1 Гц), 7,44 (дд, 2Н, J=1,2 и 6,0 Гц), 7,28 (м, 1Н), 7,16 (м, 1Н), 7,10 (дд, 2Н, J=1,2 и 6,0 Гц), 6,85 (с, 1Н, J=8,4 Гц), 6,74 (т, 2Н, 2,8 Гц), 6,19 (т, 1Н, J=2,8 Гц), 3,64 (с, 6Н), 2,28 (с, 3Н), 1,41 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 (МН ⁺ для исходной базы).
	7.4.83	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с метан-сульфоновой кислотой получали N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовую соль метан-сульфоновой кислоты. ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 440 (МН ⁺ для исходной базы).
10		
15	7.4.84	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с бензол-сульфоновой кислотой получали N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовую соль бензол-сульфоновой кислоты. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1Н), 10,00 (ушир.с, 1Н), 9,57 (ушир.с, 1Н), 8,15 (д, 1Н, J=4,5 Гц), 7,57 (м, 2Н), 7,28 (м, 3Н), 7,16 (ушир.с, 1Н), 6,86 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 7,76 (ушир.с, 1Н), 6,17 (д, 1Н, J=2,1 Гц), 3,64 (с, 6Н), 1,41 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 (МН ⁺ для исходной базы).
	7.4.85	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с соляной кислотой (4М, диоксан) получали гидрохлорид N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 (МН ⁺ для исходной базы).
20		
25	7.4.86	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с DL-камфор-сульфоновой кислотой получали N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовую соль DL-камфор-сульфоновой кислоты. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,59 (с, 1Н), 10,10 (ушир.с, 1Н), 9,65 (ушир.с, 1Н), 8,17 (д, 1Н, J=4,5 Гц), 7,27 (м, 1Н), 7,15 (ушир.с, 1Н), 6,86 (д, 1Н, J=8,4Н), 6,74 (д, 1Н, J=2,1 Гц), 6,19 (м, 1Н), 3,64 (с, 6Н), 2,89 (д, 1Н, J=11,7 Гц), 2,66 (м, 1Н), 2,48 (м, 2Н), 2,40 (д, 1Н, J=14,7 Гц), 2,23 (дт, 1Н, J=3,3 и 18,3 Гц), 1,94 (м, 1Н), 1,85 (м, 2Н), 1,41 (с, 6Н), 1,25 (м, 2Н), 1,05 (с, 3Н), 0,75 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 440 (МН ⁺ для исходной базы).
30		
35	7.4.87	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N2-(3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с п-толуол-сульфоновой кислотой получали N2-(3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовую соль п-толуол-сульфоновой кислоты. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,65 (с, 1Н), 9,95 (ушир.с, 1Н), 9,40 (ушир.с, 1Н), 8,13 (д, 1Н, J=4,8 Гц), 7,45 (д, 2Н, J=7,8 Гц), 7,26 (м, 1Н), 7,14 (ушир.с, 1Н), 7,09 (д, 2Н, J=7,8 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,63 (ушир.с, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 2,16 (с, 6Н), 1,40 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 408 (МН ⁺ для исходной базы).
	7.4.88	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N2-(3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина с бензол-сульфоновой кислотой получали N2-(3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовую соль бензол-сульфоновой кислоты. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,67 (с, 1Н), 10,12 (ушир.с, 1Н), 9,55 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н, J=4,8 Гц), 7,57 (м, 2Н), 7,28 (м, 4Н), 7,11 (ушир.с, 3Н), 6,90 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 6,66 (ушир.с, 1Н), 1,40 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 408 (МН ⁺ для исходной базы).
40		
45	7.4.89	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина с п-толуол-сульфоновой кислотой получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовую соль п-толуол-сульфоновой кислоты. ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 384 (МН ⁺ для исходной базы).
	7.4.90	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-4Н-бенз[1,4-оксазин-3-оксо-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина с п-толуол-сульфоновой кислотой получали N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминовую соль п-толуол-сульфоновой кислоты. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,99 (ушир.с, 1Н), 9,79 (ушир.с, 1Н), 8,14 (д, 1Н, J=4,8 Гц), 7,97 (ушир.д, 1Н,

		J=5,1 Гц), 7,44 (дд, 2H, J=2,4 и 9,0 Гц), 7,25 (м, 1H), 7,14 (м, 5H), 6,80 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,64 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 2,64 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,28 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 426 (МН ⁺ ; для исходной базы).
	Синтез анилинов и моно SNAg продуктов	
7.4.91	2-Изопропокси-5-нитропиридин	Раствор 2-бром-5-нитропиридина (1,0 г, 4,9 ммоль), т-бутоксид калия (6,9 мл, 6,9 ммоль, 1N раствор в ТГФ), и изопропилового спирта (75 мл) нагревали при 75°С в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток размешивали в воде и обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение нескольких минут. Продукт реакции получали в виде желто-коричневой твердой массы путем фильтрации. 1H ЯМР (CDCl3): δ 9,06 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=3,0 и 9,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,43 (квинтет, J=5,7 Гц, 1H), и 1,37 (д, J=6,3 Гц, 1H).
7.4.92	5-Амино-2-изопропокси-пиридин	Аналогично получению этил-4-аминофеноксиацетата, проводили гидрогенизацию 2-изопропокси-5-нитропиридина с целью получения 5-амино-2-изопропокси-пиридина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 7,65 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=3,0 и 8,7 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,13 (квинтет, J=6,6 Гц, 1H), 3,20 (ушир.с, 2H), и 1,32 (д, J=6,6 Гц, 6H).
7.4.93	2-Хлор-5-фтор-N4-(2-изопропокси-пиридин-5-ил)-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 5-амино-2-изопропокси-пиридин вступали в реакцию с образованием 2-хлор-5-фтор-N4-(2-изопропокси-пиридин-5-ил)-4-пиримидинамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 8,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,81 (ушир.с, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,27 (квинтет, J=6,6 Гц, 1H), и 1,35 (д, J=6,6 Гц, 6H).
7.4.94	3-Хлор-4-(N-морфолино) нитробензол	Смесь 2-хлор-4-фторнитробензола (1,36 г, 7,72 ммоль) и морфолина (8,0 мл, 90 ммоль) нагревали при 80°С в течение 3 часов. Реакционную смесь вливали в воду (150 мл) и после фильтрации получали продукт в виде желтой твердой массы. 1H ЯМР (CDCl3): δ 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=3,0 и 9,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,91-3,87 (м, 4H), и 3,23-3,19 (м, 4H).
7.4.95	3-Хлор-4-(N-морфолино) анилин	К раствору 3-хлор-4-(N-морфолино)нитробензола (1,0 г, 4,1 ммоль) в смеси этанол/вода (70 мл, 2:1) добавляли порошок железа (1,4 г, 25 ммоль) и затем NH4Cl (0,46 г, 8,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 10 минут и нагревали при 70°С в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровывали через целит и фильтровальный пакет промывали метанолом. В результате концентрирования фильтрата в вакууме получали твердую массу белого цвета, которую затем растворяли в этил ацетате и промывали водным раствором NaHCO3 и рассолом. Органический слой затем высушивали (MgSO4), отфильтровывали, и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде твердой массы белого цвета. 1H ЯМР (CDCl3): δ 6,98-6,91 (м, H), 6,82 (ушир.с, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 4H), и 3,02-2,90 (м, 4H).
7.4.96	2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 3-хлор-4-(N-морфолино)анилин вступали в реакцию с образованием 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=2,7 и 8,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,92 (ушир.с, 1H), 3,99-3,92 (м, 4H), и 3,21-3,14 (м, 4H).
7.4.97	3-Хлор-4-изопропоксинитробензол	Аналогично получению 2-изопропокси-5-нитропиридина, 3-хлор-4-фторнитробензол вступал в реакцию с изопропанолом и т-бутоксидом калия с образованием 3-хлор-4-изопропоксинитробензола. 1H ЯМР (CDCl3): δ 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=3,0 и 8,7 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,71 (квинтет, J=6,0 Гц, 1H), и 1,43 (д, J=6,0 Гц, 6H).
7.4.98	3-Хлор-4-изопропоксианилин	Аналогично получению 3-хлор-4-(N-морфолино)анилина, 3-хлор-4-изопропоксинитробензол восстанавливали с образованием 3-хлор-4-изопропоксианилина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 6,80 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=3,0, 8,7 Гц, 1H), 4,92 (ушир.с, 2H), 4,24 (квинтет, J=5,7 Гц, 1H), и 1,18 (д, J=5,7 Гц, 6H).
7.4.99	2-Хлор-N4-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 3-хлор-4-изопропоксианилин вступали в реакцию с образованием 2-хлор-N4-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 8,04 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=3,0 и 8,7 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 4,52 (квинтет, J=6,0 Гц, 1H), 1,37 (д, J=6,0 Гц, 6H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): -158,12; ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 317 (МН ⁺).
7.4.100	5-Амино-2-(N,N-диметиламинометил)-бензофуран	Комплекс боран-метил сульфида (4,0 мл, 43 ммоль) добавляли ко взвеси 2-[(N,N-диметиламино)карбонил]-5-нитробензофурана (1,0 г, 43 ммоль) в обезвоженном ТГФ (10 мл). Реакционную смесь нагревали в условиях кипения и конденсации в течение 3 ч. После охлаждения, растворитель удаляли в вакууме с получением гелевидной массы. Затем по каплям аккуратно добавляли охлажденный (0°С) метанол (50 мл) и полученную смесь нагревали при 80°С в течение 30 мин с образованием прозрачного раствора желтого цвета. Растворитель удаляли в вакууме и полученную твердую массу помещали в метанол (50 мл) с добавлением HCl (1,5 мл, 4N в диоксане). После нагрева при 80 °С в течение 30 мин растворитель удаляли при пониженном давлении с получением аморфной твердой массы. Эту твердую массу растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли аммиак (2N в метаноле) для достижения щелочной среды. После разведения раствора дихлор-метаном (50 мл) образовывался осадок, после фильтрования и концентрирования которого получали сырой 2-(N,N-диметиламинометил)-5-нитробензофуран в виде жидкого масла желтого цвета (1,0 г), которое использовали без дополнительной очистки. Ко взвеси сырого 2-(N,N-диметиламинометил)-5-нитробензофурана (1,0 г) в метаноле (после дегазации, 60 мл) добавляли Na2S2O4 (0,50 г) и 10% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь

5		перемешивали в атмосфере H_2 в течение 10 ч. Твердую массу удаляли путем фильтрации через целитный® фильтр, и фильтровальный пакет промывали несколько раз метанолом. В результате концентрирования получали маслянистую жидкость темно-желтого цвета. Продукт, 5-амино-2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран, получали после очистки с помощью колонной хроматографии на силикагеле (мобильная фаза: от 0% до 5% метанол (с содержанием 2N NH_3)/дихлорметан). 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,24 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,91 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,76 (дд, 1H, J=2,4 и 8,7 Гц), 6,65 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,48 (с, 6H).
	Бис-SNAr и последующие реакции	
10	7.4.101	(+) N2-(2-Карбоксил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926957) Реакцию между N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамином и гидроксидом лития (LiOH) проводили в смеси ТГФ: H_2O при комнатной температуре, после чего закисыли водным раствором 2N HCl и получали N2-(2-карбоксил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,62 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,11 (дд, J=3,6 и 7,5 Гц, 2H), 7,81 (дд, J=3,0 и 9,3 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,22 (дд, J=2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,21-5,13 (м, 1H), 3,48 (дд, J=10,5 и 15,6 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=6,0 и 15,6 Гц, 1H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 486 (MH^+).
15	7.4.102	(+) N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926958) Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, рацемический N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин и рацемический 2,3-дигидроксипропил амин вступали в реакцию с образованием смеси двух рацематов N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=2,4 и 4,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=3,0 и 9,3 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,18-5,11 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 1H), 3,21 (дд, J=7,2 и 13,5 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,15, -60,23; ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 559 (MH^+).
20	7.4.103	(+) N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926959) Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, рацемический N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин и этаноламин вступали в реакцию с образованием (+) N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,65-8,05 (м, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,68 (дд, J=3,0 и 9,3 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,31 (дд, J=1,2 и 8,7 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,18-5,10 (м, 1H), 3,64-3,21 (м, 7H); 19F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -169,19, -60,24; ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 529 (MH^+).
25	7.4.104	(+) N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гидроксиэтил-N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926960) Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, рацемический N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин и N-метилэтанолламин вступали в реакцию с образованием (+) N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гидроксиэтил-N-метиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 543 (MH^+).
30	7.4.105	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-изопропиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R926961) Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, рацемический N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин и изопропил амин вступали в реакцию с образованием (+) N4-(3-хлор-4-трифторметоксифенил)-5-фтор-N2-[2-(N-изопропиламино)карбонил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 526 (MH^+).
35	7.4.106	5-Фтор-N4-(2-изопропокси-пиридин-5-ил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926962) Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-5-фтор-N4-(2-изопропокси-пиридин-5-ил)-4-пиримидинамин с 3-(N-метиламино)карбонилметиленоксианилин в изопропанол получали 5-фтор-N4-(2-изопропокси-пиридин-5-ил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,34 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,60-8,56 (м, 1H), 8,07 (д, 3,6 Гц, 1H), 8,02-7,92 (м, 2H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=2,1 и 8,1 Гц, 1H), 5,17 (квинтет, J=6,3 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,63 (д, J=3,9 Гц, 3H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 6H); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 427 (MH^+).
40	7.4.107	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926963) Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин и этаноламин вступали в реакцию с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2-гидроксиэтиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=2,1 и 8,7 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,62-6,56 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,62 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,40 (т, J=5,7 Гц, 2H); 19F ЯМР (282 МГц, CD_3OD): -168,65; ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 462 (MH^+).
45	7.4.108	(+) N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)-кар- Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин и рацемический

5		бонилметиленоксибензил-2,4-пиримидиндиамин (R926964)	2,3-дигидроксипропил амин вступали в реакцию с образованием (+) N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-2,3-дигидроксипропиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,35 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,70 (дд, J=2,4 и 9,0 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,48 (дд, J=2,4 и 9,0 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,55-3,21 (м, 5H), 3,08-2,98 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 493(MH ⁺).
	7.4.109	N2,N4-Бис(4-бензилокси-3-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926965)	Аналогично получению N2,N4-бис(3-гидроксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 3-хлор-4-бензилоксианилин вступали в реакцию с образованием N2,N4-бис(4-бензилокси-3-хлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,43 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=2,1 и 5,4 Гц, 2H), 7,62 (дд, J=2,4 и 9,6 Гц, 1H), 7,48-7,29 (м, 1H), 7,17 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,12 (с, 2H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 562 (MH ⁺).
10	7.4.110	N4-(4-Бензилокси-3-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926966)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции N4-(4-бензилокси-3-хлорфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-[(N-метиламино)карбонилметиленокси]анилином получали N4-(4-бензилокси-3-хлорфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,64 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=2,7 и 8,7 Гц, 1H), 7,48-7,07 (м, 9H), 6,52 (дд, J=1,8 и 8,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 2,62 (д, J=4,8 Гц, 3H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 509(MH ⁺).
15	7.4.111	N4-(3-Хлор-4-метоксибензил)-N2-[3-(N-циклопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926967)	Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин, N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин и циклопропиламин вступали в реакцию с образованием N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-N2-[3-(N-циклопропиламино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,88 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,65 (дд, J=2,4 и 8,1 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 4H), 6,57-6,52 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,69-2,61 (м, 1H), 0,63-0,56 (м, 2H), 0,47-0,43 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 459 (MH ⁺).
20	7.4.112	N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926968)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилином получали N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,49 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,07 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,46 (ушир.с, 1H), 7,18 (ушир.с, 1H), 7,09 (д, J=9,0, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 410 (MH ⁺).
25	7.4.113	N4-(3-Хлор-4-метоксибензил)-N2-[3-(N-циклобутиламино)карбонил-метиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926969)	Аналогично получению N4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-морфолино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксибензил)-2,4-пиримидиндиамин и циклобутиламин вступали в реакцию с образованием N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-N2-[3-(N-циклобутиламино)карбонилметиленоксибензил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,52 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=2,4 и 9,6 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,50 (дд, J=2,4 и 8,1 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,24 (кв., 8,1 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 473(MH ⁺).
30			
35	7.4.114	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926970)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметоксианилином получали N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксибензил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,92 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,05 (т, J=2,4 Гц, 1H), 3,61 (с, 6H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): -164,56, -76,64; ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 448 (MH ⁺).
	7.4.115	N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926971)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилином получали N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,95 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 2,07 (с, 3H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): -165,46, -76,51; ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 453 (MH ⁺).
40	7.4.116	N4-(3-Хлор-4-метоксибензил)-N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926972)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-хлор-4-метокси-5-метиланилином получали N4-(3-хлор-4-метоксибензил)-N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,4, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 424 (MH ⁺).
	7.4.117	N4-(3-Хлор-4-изопропоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин (R926973)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-изопропоксибензил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-(N-метиламино)карбонилметиленоксианилином получали N4-(3-хлор-4-изопропоксибензил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксибензил]-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (ДМСО-d6): δ

		9,30 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,69 (дд, J=3,0 и 8,7 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,49-6,44 (м, 1H), 4,57 (квинтет, J=6,0 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 2,63 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,26 (д, J=6,0 Гц, 6H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 461 (МН ⁺).
5	7.4.118	Аналогично получению N4-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-(N-метиламино)карбонилметиленоксианилином получали N4-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,01 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,89-6,84 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 447(МН ⁺).
10	7.4.119	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 6-аминоиндолом получали N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,99 (д, J=2,4, 1H), 7,91 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=3,0 и 8,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=1,8 Гц, 1H), 6,40 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): -169,48; ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 390 (МН ⁺).
15	7.4.120	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 6-аминоиндолом получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,82 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,05 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,30 (ушир.с, 1H), 3,81 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 384 (МН ⁺).
20	7.4.121	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 6-аминоиндолом получали N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,91 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,09 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,84 (ушир.с, 1H), 7,68 (дд, J=3,0 и 9,3 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,32-6,28 (м, 1H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 427 (МН ⁺).
25		
30	7.4.122	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран вступали в реакцию с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-5-ил]-5-фтор-4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,27 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,35 (ушир.с, 1H), 7,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 2,21 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 443 (МН ⁺).
35	7.4.123	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-5-ил]-5-фтор-4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 483 (МН ⁺).
40	7.4.124	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран вступали в реакцию с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[2-(N,N-диметиламинометил)бензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,99 (ушир.с, 1H), 7,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,26 (дд, J=1,8 и 8,7 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,38 (с, 6H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): -47438; ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 445 (М-1).
45	7.4.125	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 12,07 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,20 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,52 (ушир.с, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).
	7.4.126	Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,81 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,24 (с, 1H),

		8,81 (с, 1H), 8,03 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,81 (ушир.с, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,83 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 419 (МН ⁺).
5	7.4.127	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926983) Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(N,N-диметиламинокарбонил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,09 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,52-7,39 (м, 3H), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 3,43-3,27 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,85 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 501(МН ⁺).
10	7.4.128	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926984) Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-метокси-5-трифторметиланилин вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,92 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,71 (ушир.с, 1H), 3,70 (с, 3H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): -163,55, -76,50, -61,83; ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН ⁺).
15	7.4.129	N2-(3,5-Дихлорфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926985) Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-дихлоранилин вступали в реакцию с образованием N2-(3,5-дихлорфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,95 (ушир.с, 1H), 9,65 (д, J=3,3 Гц, 2H), 8,19 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,27 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,99 (т, J=1,8 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): -163,24, -76,23; ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 457 (МН ⁺).
20	7.4.130	N4-[3-Хлор-4-(N-морфолино)фенил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926986) Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-диметоксианилин вступали в реакцию с образованием N4-[3-хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-N2-(3,5-диметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,80 (ушир.с, 1H), 9,53 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,81 (ушир.с, 2H), 6,16-6,11 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 4H), 3,63 (с, 6H), 2,96-2,91 (м, 4H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 460 (МН ⁺).
25	7.4.131	N4-[3-Хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926987) Аналогично получению 5-фтор-N4-(3-гидроксифенил)-N2-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-[3-хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-метокси-5-трифторметиланилин вступали в реакцию с образованием N4-[3-хлор-4-(N-морфолино)фенил]-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,53 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,72 (ушир.с, 1H), 3,76-3,70 (м, 7H), 2,95-2,91 (м, 4H); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): -163,57, -61,62; ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 498 (МН ⁺).
30	7.4.132	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R926989) Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-3-оксо-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин вступали в реакцию с моногидратом п-толуол-сульфоновой кислоты с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,91 (ушир.с, 1H), 9,65 (ушир.с, 1H), 8,16 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,02-7,94 (м, 1H), 7,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,7 и 9,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,22-7,06 (м, 6H), 6,63-6,56 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,63 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H).
35	7.4.133	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926990) Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-дихлоранилином получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,68 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,16 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,13 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,01 (т, J=2,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 415 (МН ⁺).
40	7.4.134	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R926991) Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,5-диметиланилином получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,10 (ушир.с, 1H), 9,79 (ушир.с, 1H), 8,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,4 и 9,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (ушир.с, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,16 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 374 (МН ⁺).
45	7.4.135	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926992) Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3-метокси-5-трифторметиланилином получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,52 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,14 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,7 и 9,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 444 (МН ⁺).

5	7.4.136	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926993)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,4,5-триметиланилином получали N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,23 (ушир.с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 8,04 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 2H), 7,22 (с, 2H), 7,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 2,03 (с, 3H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 388 (МН ⁺).
	7.4.137	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926994)	Аналогично получению N4-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, в результате реакции 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 3,4,5-триметиланилином получали N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметилфенил)-2,4-пиримидиндиамин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,57 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,1 и 8,4 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 3H), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,11 (с, 6H), 2,02 (с, 3H), 1,40 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 422 (МН ⁺).
10	7.4.138	5-Фтор-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R926995)	Ко взвеси 5-фтор-N4-[(1H)-индол-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (0,045 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,025 мл, 0,12 ммоль), 4-N,N-диметиламинопиридин (0,5 мг) и затем дифосген (8,5 мкм, 0,071 ммоль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, охлаждали быстрым погружением в водный раствор метиламина (40%, 1,5 мл), перемешивали в течение 5 минут и разводили водой. Водный раствор экстрагировали с помощью этил ацетата, выпаривали растворитель и обрабатывали остаток с помощью хроматографии (силикагель; CH ₂ Cl ₂ затем 2-5% 2М NH ₃ /MeOH в CH ₂ Cl ₂) с образованием 5-фтор-N4-[1-(N-метиламинокарбонил)индол-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,90 (ушир.с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 9,49-9,42 (м, 1H), 8,08 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,40 (ушир.с, 1H), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=1,5 и 8,7 Гц, 1H), 6,49 (т, J=2,4 Гц, 1H), 6,41-6,36 (м, 1H), 6,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,69 (с, 6H), 2,47 (д, J=4,2 Гц, 3H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
		Синтез Анилинов	
20	7.4.139	2-Хлор-6-метил-4-нитрофенол	К суспензии серийно выпускаемого 6-метил-4-нитрофенола (5 г, 32,6 ммоль) в воде (300 мл) при комнатной температуре добавляли N-хлорсукцинимид (8,7 г, 32,6 ммоль) и затем водный раствор гидроксида калия 5N (13 мл, 65,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, полученную реакционную смесь закисляли 2N HCl (pH >2) и экстрагировали с помощью этил ацетата (3 x 200 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, осушали (Na ₂ SO ₄), концентрировали и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc:н-гексаны 15: 85; объем/объем) с образованием 2-хлор-6-метил-4-нитрофенола (3,7 г, 60%). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,84 (1H, с), 8,20 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,13 (1H, дт, J=2,7 Гц, J=0,6 Гц), 2,39 (3H, с); ЖХ/МС: чистота: 96,69%.
	7.4.140	4-Амино-2-хлор-6-метилфенол	2-Хлор-6-метил-4-нитрофенол (2,5 г, 13,32 ммоль) растворяли в ледяном AcOH (22 мл), и добавляли порошок железа (2,23 г, 40 ммоль). Смесь нагревали до 90°C при механическом перемешивании в течение 2 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc (200 мл). Смесь отфильтровывали через целитную прокладку. Фильтрат промывали рассолом, осушали (Na ₂ SO ₄) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле в присутствии CH ₂ Cl ₂ с получением 4-амино-2-хлор-6-метилфенола (1,03 г, 50%). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,02 (1H, д, J=0,9 Гц), 6,47 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,38 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,74 (2H, с), 2,16 (3H, с).
25	7.4.141	3-Хлор-4-метокси-5-метилнитробензол	К раствору 2-хлор-6-метил-4-нитрофенола (1,2 г, 6,5 ммоль) в ацетоне (10 мл), добавляли карбонат калия (1,34 г, 9,75 ммоль) и затем диметил сульфат (1,33 мл, 7,8 ммоль). Смесь перемешивали в условиях кипения и конденсации в течение 2 часов. Затем добавляли гидроксид аммония (1 мл) и смесь нагревали при условиях кипения и конденсации на протяжении 30 минут. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток вливали в воду, насыщенную хлоридом натрия и полученную твердую массу отфильтровывали для получения требуемого 3-хлор-4-метокси-5-метилнитробензола (1,1 г, 84%). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,28 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,24 (1H, дт, J=2,7 Гц, J=0,75 Гц), 3,95 (3H, д, J=0,9 Гц), 2,48 (3H, д, J=0,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%.
	7.4.142	3-Хлор-4-метокси-5-метиланилин	3-Хлор-4-метокси-5-метилнитробензол (1,1 г, 5,4 ммоль) растворяли в ледяном AcOH (9 мл) и добавляли порошок железа (0,917 г, 16,4 ммоль). Смесь нагревали до 90°C при механическом перемешивании в течение 2 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc (200 мл). Смесь отфильтровывали через целитную прокладку. Фильтрат промывали рассолом, осушали (Na ₂ SO ₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле в присутствии CH ₂ Cl ₂ и получали 3-хлор-4-метокси-5-метиланилин. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,51 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,41 (1H, дд, J=1,8 Гц, J=0,9 Гц), 5,11 (2H, с), 3,68 (3H, д, J=0,9 Гц), 2,21 (3H, с); ЖХ/МС: чистота: 95%.
40	7.4.143	(+) 2-Этоксикарбонил-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	Смесь фторида калия (KF) (1,8 г, 32,4 ммоль), ДМФ (10 мл), диэтил-2-бром-2-метилмалоната (3,2 г, 12,9 ммоль), и 4-нитро-2-аминофенола (2 г, 12,9 ммоль) перемешивали в течение 16 часов, после чего вливали в воду, и экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракт промывали рассолом, осушали и концентрировали с получением требуемого (+)
45			

		2-этоксикарбонил-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина, который рекристаллизовывали из EtOH (2,2 г, 62%). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,47 (1H, c), 7,99 (1H, дд, J=9 Гц, J=2,7 Гц), 7,85 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,23 (2H, кв., J=7 Гц), 1,85 (3H, c), 1,17 (3H, т, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 281 (МН ⁺).
5	7.4.144	(+) 6-Амино-2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин Раствор (+) 2-этоксикарбонил-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина (0,5 г, 1,78 ммоль) в метаноле гидрогенизировали при 2 атм в течение 1 часа в присутствии 10% Pd/C (0,05 г, 10% по весу). После фильтрации через целитную прокладку, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (+) 6-амино-2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,73 (1H, c), 6,76 (1H, д, J=12 Гц), 6,23-6,20 (2H, м), 5,0 (2H, c), 4,16 (2H, кв., J=6,9 Гц), 1,69 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=6,9 Гц); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 251 (МН ⁺).
10	7.4.145	3,5-Диметил-4-метоксинитробензол К раствору 2,6-диметил-4-нитрофенола (1 г, 5,9 ммоль) в ацетоне (9 мл), добавляли карбонат калия (1,22 г, 8,85 ммоль) и затем диметил сульфат (0,68 мл, 7,1 ммоль). Смесь перемешивали в условиях кипения и конденсации в течение 2 часов. Затем добавляли гидроксид аммония (1 мл) и нагревали смесь в условиях кипения и конденсации в течение дополнительных 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток вливали в воду, насыщенную хлоридом натрия и полученную твердую массу отфильтровывали с получением требуемого 3,5-диметил-4-метоксинитробензола. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,06 (2H, c), 3,84 (3H, c), 2,42 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 91%.
15	7.4.146	3,5-Диметил-4-метоксианилин Раствор 3,5-диметил-4-метоксинитробензола (0,83 г, 4,5 ммоль) в метаноле гидрогенизировали при 2 атм в течение 1 часа в присутствии 10% Pd/C (0,1 г, 10% по весу). После фильтрации через целитную прокладку растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3,5-диметил-4-метоксианилина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,28 (2H, c), 4,69 (2H, ушир.с), 3,60 (3H, д, J=0,9 Гц), 2,16 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 100%.
20	7.4.147	N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин R940358 К раствору 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина (0,1 г, 0,3 ммоль) в (2 мл) добавляли 4-амино-2-хлор-6-метилфенол (0,146 г, 0,9 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100 °С в течение 24 часов. Полученную реакционную смесь разбавляли H ₂ O (10 мл), закисляли 2N HCl (pH >2), насыщали хлоридом натрия и полученную твердую массу отфильтровывали с получением требуемого N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. Очистку можно проводить путем фильтрации через силикагельную засыпку используя 1-5% раствор MeOH в CH ₂ Cl ₂ или путем кристаллизации используя соответствующие растворители. В альтернативном варианте, N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин получали в результате реакции эквимольного количества 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-3-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина с 4-амино-2-хлор-6-метилфенолом в MeOH в сосуде давления при 110°C в течение 24 часов, или в EtOH с использованием микроволнового нагрева при 175°C в течение 30-60 мин и последующего удаления воды. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,78 (1H, c), 10,00 (1H, c), 9,58 (1H, c), 8,91 (1H, c), 8,23 (1H, д, J=4,8 Гц), 7,57 (1H, c), 7,37 (1H, дд, J=8,7 Гц, J=2,1 Гц), 7,27 (2H, м), 6,98 (1H, д, J=8,7 Гц), 2,22 (3H, c), 1,50 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 444 (МН ⁺).
30		
35	7.4.148	N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин R940361 Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метокси-5-метиланилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,72 (1H, c), 9,55 (1H, c), 9,35 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=4,2 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,36 (1H, м), 7,28 (1H, м), 7,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,76 (3H, c), 2,25 (3H, c), 1,50 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 98,99%; МС (м/з): 458 (МН ⁺).
40	7.4.149	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин R940363 Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,71 (1H, c), 9,64 (1H, c), 9,42 (1H, c), 8,24 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,09 (1H, c), 8,01 (1H, c), 7,66 (1H, д, J=9 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,37 (2H, м), 7,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 1,50 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 96,09%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
45	7.4.150	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин R940364 Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,07 (1H, c), 9,73 (1H, c), 9,40 (1H, c), 8,29 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,12 (1H, c), 8,00 (1H, c), 7,78 (1H, дд, J=8,7 Гц, J=2,4 Гц), 7,60 (1H, c), 7,36 (2H, м); ЖХ/МС: чистота: 94,39%; МС (м/з): 428 (МН ⁺).
	7.4.151	(+) 2-Хлор-N4-(2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин Реакционную колбу с магнитной мешалкой, резиновой мембраной и вводом N ₂ заполняли (+) 6-амино-2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазином (0,45 г, 1,8 ммоль), MeOH (4 мл), H ₂ O (2 мл) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидином (0,36 г, 2,2 ммоль).

5

		Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, разводили H ₂ O (50 мл), закисляли 2N раствором HCl (6 мл) и обрабатывали ультразвуком. Полученную твердую фазу отфильтровывали, промывали H ₂ O и осушали. Полученную массу подвергали рекристаллизации из смеси EtOAc:н-гексаны с целью образования (+) 2-хлор-N4-(2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,21 (1H, c), 10,05 (1H, c), 8,39 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,41-7,34 (2H, м), 7,13 (1H, д, J=9 Гц), 4,20 (2H, кв., J=7,2 Гц), 1,78 (3H, c), 1,17 (3H, т, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).

10

7.4.152	(+) N4-(2-Этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметилениокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-(метоксикарбонилметилениокси)анилин вступали в реакцию с образованием (+) N4-(2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(метоксикарбонилметилениокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамина.

15

7.4.153	5-Фтор-N4-[2-метил-2-(N-метиламинокарбонил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина R940365	Смесь N4-(2-этоксикарбонил-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (0,069 г, 1,3 ммоль), гидрохлорида метиламина (0,088 г, 1,3 ммоль) и диизопропилэтиламина (230 мкл, 1,3 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали в сосуде давления при 90 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой (20 мл), и полученную твердую фазу отфильтровывали, промывали водой и сушили. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (CH ₂ Cl ₂ : MeOH; 95:5 объем/объем) с целью получения требуемого 5-фтор-N4-[2-метил-2-(N-метиламинокарбонил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,80 (1H, c), 9,44 (1H, c), 9,21 (1H, c), 8,22 (1H, м), 8,18 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,06 (1H, м), 7,51-7,41 (3H, м), 7,31 (1H, м), 7,20 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,11 (1H, д, J=9 Гц), 5,57 (1H, дд, J=8,1 Гц, J=2,7 Гц), 4,46 (2H, c), 2,74 (3H, д, J=4,8 Гц), 2,62 (3H, д, J=4,8 Гц), 1,72 (3H, c); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 510 (МН ⁺).

20

7.4.154	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(N1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина R940366	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-N1-метилиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(N1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,74 (1H, c), 9,48 (1H, c), 9,42 (1H, c), 8,24 (1H, д, J=3,6 Гц), 8,16 (1H, c), 7,94 (1H, c), 7,63 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,4 Гц, J=2,4 Гц), 7,36-7,32 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=9 Гц), 3,86 (3H, c), 1,50 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 96,80%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).

25

7.4.155	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина R940367	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 12,04 (1H, c), 10,64 (1H, c), 9,61 (1H, c), 9,12 (1H, c), 8,17 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,54 (1H, дд, J=9 Гц, J=2,7 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,32-7,26 (3H, м), 6,87 (1H, д, J=9,3 Гц), 1,46 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 92,68%; МС (м/з): 487 (МН ⁺).

30

35

7.4.156	N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина R940368	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-1-метилиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 12,09 (1H, c), 9,71 (1H, c), 9,49 (1H, c), 8,31 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,18 (1H, c), 7,95 (1H, c), 7,72-7,69 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=9 Гц), 7,59 (1H, м), 7,36 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,85 (3H, c); ЖХ/МС: чистота: 94,55%; МС (м/з): 442 (МН ⁺).

40

7.4.157	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина R940371	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,20 (1H, c), 9,39 (1H, c), 9,34 (1H, c), 8,22 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,90 (1H, c), 7,62-7,54 (2H, м), 7,47 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,08 (1H, д, J=9 Гц), 3,87 (3H, c), 1,53 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 97,92%; МС (м/з): 445 (МН ⁺).

45

7.4.158	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина R940372	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-диметоксианилин вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,15 (1H, c), 9,34 (1H, c), 9,30 (1H, c), 8,23 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,7 Гц, J=3,9 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,02 (2H, c), 6,16 (1H, c), 3,75 (6H, c), 1,53 (6H, c); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 441 (МН ⁺).
7.4.159	N2-(3,4-Дихлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,4-дихлоранилин всту-

	фтор-2,4-пиримидиндиамин R940373	пали в реакцию с образованием N2-(3,4-дихлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,20 (1Н, с), 9,68 (1Н, с), 9,54 (1Н, с), 8,27 (1Н, д, J=3,6 Гц), 8,14 (1Н, д, J=2,1 Гц), 7,64 (1Н, дд, J=8,7 Гц, J=2,1 Гц), 7,53-7,47 (3Н, м), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 449 (М ⁺).
5	7.4.160	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,16 (1Н, с), 9,48 (1Н, с), 9,28 (1Н, с), 8,27 (1Н, д, J=3,3 Гц), 8,17 (1Н, с), 7,98 (1Н, с), 7,84 (1Н, м), 7,65 (1Н, д, J=9 Гц), 7,47 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,36 (1Н, д, J=8,7 Гц), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 421 (МН ⁺).
10	7.4.161	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-трет-бутиланилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-трет-бутилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,16 (1Н, с), 9,27 (1Н, с), 9,23 (1Н, с), 8,22 (1Н, д, J=3,6 Гц), 7,74 (1Н, м), 7,70 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1Н, с), 7,44 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,205 (1Н, т, J=7,9 Гц), 7,01 (1Н, д, J=7,8 Гц), 1,53 (6Н, с), 1,33 (9Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 437 (МН ⁺).
15	7.4.162	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-аминофенол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,16 (1Н, с), 9,29 (1Н, с), 9,25 (1Н, с), 9,23 (1Н, с), 8,20 (1Н, д, J=3,6 Гц), 7,74 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,44 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,23 (1Н, т, J=1,25 Гц), 7,16 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,04 (1Н, т, J=7,9 Гц), 6,40 (1Н, дд, J=6,9 Гц, J=1,2 Гц), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 397 (МН ⁺).
20	7.4.163	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-фтор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,20 (1Н, с), 9,42 (1Н, с), 9,35 (1Н, с), 8,21 (1Н, д, J=3,6 Гц), 7,75 (1Н, дд, J=14,4 Гц, J=2,4 Гц), 7,56 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,46 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,37 (1Н, д, J=9,6 Гц), 7,08 (1Н, т, J=9,3 Гц), 3,85 (3Н, с), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).
25		
30	7.4.164	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлоранилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,10 (1Н, с), 9,50 (1Н, с), 9,43 (1Н, с), 8,16 (1Н, д, J=3,3 Гц), 7,85 (1Н, т, J=1,95 Гц), 7,47 (2Н, д, J=8,7 Гц), 7,38 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,18 (1Н, т, J=8,1 Гц), 6,89 (1Н, дд, J=7,8 Гц, J=2,1 Гц, J=1,2 Гц), 1,43 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 415 (МН ⁺).
35	7.4.165	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-дихлоранилин вступали в реакцию с образованием N2-(3,5-дихлорфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,10 (1Н, с), 9,66 (1Н, с), 9,49 (1Н, с), 8,19 (1Н, м), 7,70 (2Н, м), 7,39 (2Н, м), 6,99 (1Н, т, J=1,95 Гц), 1,42 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 450 (МН ⁺).
40	7.4.166	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-1-метилиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,22 (1Н, с), 9,60 (1Н, с), 9,43 (1Н, с), 8,29 (1Н, д, J=3,6 Гц), 8,13 (1Н, с), 7,95 (1Н, с), 7,72 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,64 (1Н, д, J=9 Гц), 7,47 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,34 (1Н, дд, J=8,7 Гц, J=1,8 Гц), 3,19 (3Н, с), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 435 (МН ⁺).
45	7.4.167	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-трифторметоксифенил-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,24 (1Н, с), 9,76 (1Н, с), 9,60 (1Н, с), 8,28 (1Н, д, J=3,6 Гц), 8,14 (1Н, д, J=2,4 Гц), 7,70 (1Н, дд, J=9 Гц, J=2,7 Гц), 7,54-7,43 (3Н, м), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 94,6%; МС (м/з): 499 (МН ⁺).

5	7.4.168	N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940391	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метокси-5-метиланилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,20 (1Н, с), 9,24 (1Н, с), 9,40 (1Н, с), 8,23 (1Н, дд, J=3,3 Гц, J=0,9 Гц), 7,76 (1Н, д, J=2,7 Гц), 7,61 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,47 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,42 (1Н, д, J=2,7 Гц), 3,76 (3Н, д, J=1,2 Гц), 2,27 (3Н, с), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 459 (МН ⁺).
10	7.4.169	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметил-ен-оксифенил)-2,4-пиримидиндиамин R940392	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-(метоксикарбонилметил-ен-оксифенил)анилин вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-метоксикарбонилметил-ен-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,16 (1Н, с), 9,36 (1Н, с), 9,34 (1Н, с), 8,23 (1Н, д, J=3,3 Гц), 7,69 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,47 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,42 (1Н, с), 7,37 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,17 (1Н, т, J=8,1 Гц), 6,53 (1Н, дд, J=8,4 Гц, J=2,4 Гц), 4,78 (2Н, с), 3,79 (3Н, с), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 94,69%; МС (м/з): 469 (МН ⁺).
15	7.4.170	N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940393	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 4-амино-2-хлор-6-метилфенол вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,19 (1Н, д, J=1,5 Гц), 9,05 (1Н, с), 8,64 (1Н, с), 8,10 (1Н, д, J=3,9 Гц), 7,62 (1Н, д, J=2,7 Гц), 7,36 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,31 (1Н, м), 7,27 (1Н, д, J=2,7 Гц), 6,87 (1Н, д, J=8,4 Гц), 4,31 (4Н, с), 2,22 (3Н, с); ЖХ/МС: чистота: 96,98%; МС (м/з): 403 (МН ⁺).
20	7.4.171	N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940394	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 4-амино-2-хлор-6-метилфенол вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,16 (1Н, с), 9,27 (1Н, с), 9,15 (1Н, с), 8,67 (1Н, с), 8,19 (1Н, д, J=3,6 Гц), 7,64 (2Н, м), 7,42 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,29 (1Н, д, J=2,7 Гц), 2,22 (3Н, с), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 97,69%; МС (м/з): 444 (МН ⁺).
25	7.4.172	N2-(3,5-Диметил-4-метокси-фенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940395	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-диметил-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3,5-диметил-4-метокси-фенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 11,16 (1Н, с), 9,23 (1Н, с), 9,11 (1Н, с), 8,19 (1Н, д, J=3,6 Гц), 7,69 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,44 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,33 (2Н, с), 3,68 (3Н, с), 2,23 (6Н, с), 1,53 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 99%; МС (м/з): 439 (МН ⁺).
30	7.4.173	N2-(3,5-Диметил-4-метокси-фенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940396	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-диметил-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3,5-диметил-4-метокси-фенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,06 (1Н, с), 9,85 (1Н, с), 8,25 (1Н, д, J=4,8 Гц), 7,33 (1Н, д, J=2,4 Гц), 7,24 (2Н, с), 7,20 (1Н, д, J=2,7 Гц), 6,91 (1Н, д, J=8,4 Гц), 4,32 (4Н, с), 3,71 (3Н, с), 2,25 (6Н, с); ЖХ/МС: чистота: 96,69%; МС (м/з): 397 (МН ⁺).
35	7.4.174	N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин R940397	Аналогично получению N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-5-метил-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,88 (2Н, ушр.с), 8,26 (1Н, д, J=4,2 Гц), 7,64 (1Н, с), 7,41 (1Н, с), 7,30-7,28 (1Н, м), 7,25-7,20 (1Н, м), 6,92 (1Н, д, J=10,2 Гц), 4,32 (4Н, с), 3,79 (3Н, с), 2,29 (3Н, с); ЖХ/МС: чистота: 94,81%; МС (м/з): 417 (МН ⁺).
40	7.4.175	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метил-ен-оксифенил]-N4-[3-(N-морфолино)карбонил-4-трифторметокси-фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950411)	Раствор N4-(3-карбокси-4-трифторметокси-фенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметил-ен-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМФ обрабатывали БПФ (бромотрис-пирролидин-фосфоний-гексафторфосфат) и морфолином. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 22°C и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметил-ен-оксифенил]-N4-[3-(N-морфолино)карбонил-4-трифторметокси-фенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,62 (с, 1Н), 9,29 (с, 1Н), 7,77-8,17 (м, 7Н), 7,12 (т, 1Н, J=8,1 Гц), 6,48 (м, 1Н), 4,36 (с, 2Н), 3,02-4,36 (м, 8Н), 2,64 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 92,9%; МС (м/з): 565,34 (МН ⁺).
45	7.4.176	N4-[3-(N-2-Аминоэтиламино)карбонил-3-трифторметокси-фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метил-ен-оксифенил]-2,4-пиримидинди-	Раствор N4-(3-карбокси-4-трифторметокси-фенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметил-ен-оксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ДМФ обрабатывали БПФ (бромотрис-пирролидин-фосфоний-гексафторфосфат) и 1,2-диаминэтаном. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 22 °C и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением N4-[3-(N-2-аминоэтиламино)карбонил-3-трифторметокси-фенил]-5-фтор-

	мин (R950406)	N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 538,5 (МН ⁺).
5	7.4.177	5-Фтор-N4-[3-(N-метиламино)карбонил-4-трифторметоксифенил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950407)
10	7.4.178	5-Фтор-N4-(3-[N-(2-(N-метиламино)этиленамино)карбонил-4-трифторметоксифенил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950408)
15	7.4.179	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-N4-[3-(N-пиперидинкарбонил-4-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R950409) 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-N4-[3-(N-пиперидинкарбонил-4-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамина (R950409)
20	7.4.180	(R)-N4-(3-[N-(1,2-Дигидроксипропиламино)-карбонил-4-трифторметоксифенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950410)
25	7.4.181	(+) 4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-6-нитро-1-бензопиран
30	7.4.182	(+) N4-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-2,4-пиримидинамин
35		
40	7.4.183	(+) N4-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950405)
45	7.4.184	(+) 4-(N-трет-Бутоксикарбонил-N-метил)амино-6-нитро-1-бензопиран

		бледно-желтого цвета. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,98 (дд, 1H, J=3,4, 9,3 Гц), 7,90 (ушир.с, 1H), 6,82 (д, 1H, J=9,3 Гц), 5,65 (ушир.с, 1H), 4,18-4,44 (м, 2H), 1,98-2,06 (м, 2H), 2,55 (с, 3H).
5	7.4.185	Смесь (+) N4-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил-N-метил)амино-6-нитро-1-бензопирана и Pd/C (10%) в MeOH гидрогенизировали при 22 °C в течение 3 часов (2,7 атм). Смесь отфильтровывали и концентрировали до сухого состояния с получением 6-амино-4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метил)амино-1-бензопирана в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Полученный (+) 6-амино-4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метил)амино-1-бензопиран вступал в реакцию с 2,4-дихлор-5-фтор-пиримидином в MeOH при 70 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой и полученный осадок отфильтровывали с получением (+) N4-[4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-2,4-пиримидинамина в виде твердой массы бледно-желтого цвета. ЖХ/МС: чистота: 88,0%; МС (м/з): 408,14 (М ⁺).
10	7.4.186	Раствор эквимольного количества (+) N4-[4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина в MeOH нагревали в герметично закрытой пробирке в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты при 110 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и твердую массу изолировали путем фильтрации с получением (+) 5-фтор-N4-[4-(N-метил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950412). ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,62 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 3H), 8,01-8,12 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,39(м, 1H), 7,27 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,11 (т, 1H, J=7,2 Гц), 6,86 (д, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (м, 1H), 4,20-4,46 (м, 3H), 4,31 (с, 3H), 2,64 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,55 (с, 3H), 2,05-2,19 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 94,8%; МС (м/з): 451,17 (М ⁺).
15		
20	7.4.187	Раствор эквимольного количества (+) N4-[4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина в MeOH нагревали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 7 дней. После удаления воды получали (+) N4-[4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,22-10,34 (м, 2H), 8,23 (д, 1H, J=5,1 Гц), 7,99 (д, 1H, J=4,2 Гц), 6,98-7,56 (м, 3H), 6,74 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,65 (д, 1H, J=7,8 Гц), 5,41 (ушир.с, 1H), 5,18 (ушир.с, 1H), 4,15-4,36 (м, 5H), 2,63 (с, 3H), 1,90-2,20 (м, 2H), 1,44 (с, 9H); ЖХ/МС: чистота: 97,3%; МС (м/з): 551,25 (М ⁺).
25	7.4.188	Раствор 4-гидрокси-6-нитро-1-бензопирана в обезвоженном ацетонитриле обрабатывали концентрированной серной кислотой. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 22°C с получением (+) 4-(N-ацетил)амино-6-нитро-1-бензопирана в виде осадка бледно-коричневого цвета, который затем отфильтровывали и высушивали. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,13 (д, 1H, J=2,8 Гц), 8,04 (дд, 1H, J=2,8, 8,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,7 Гц), 5,87 (ушир.с, 1H), 5,17-5,24 (м, 1H), 4,25-4,39 (м, 2H), 2,04-2,26 (м, 2H), 2,08 (с, 3H).
30	7.4.189	Раствор (+) 4-(N-Ацетил)амино-6-нитро-1-бензопирана кипятили в концентрированной HCl на протяжении 16 часов. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и переводили в щелочную смесь, добавляя карбонат калия. Добавляли воду, водную фазу экстрагировали с помощью метилен хлорида и сушили над сульфатом магния. После удаления летучих компонентов при пониженном давлении получали (+) 4-амино-6-нитро-1-бензопиран в виде твердой массы желтого цвета, которую использовали в следующих операциях без дополнительной очистки. ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,23 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,96 (дд, 1H, J=3,0, 9,0 Гц), 6,80 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,04-4,41 (м, 3H), 1,78-2,14 (м, 2H).
35	7.4.190	Раствор (+)-4-амино-6-нитро-1-бензопирана в этаноле с водой обрабатывали L-(-)-винной кислотой и нагревали с получением прозрачного раствора. Смесь выдерживали на протяжении 3 дней при 22°C, полученный осадок отфильтровывали и тщательно промывали этанолом с получением энантиомерно чистой (S)-4-амино-6-нитробензо-1-пирановой (L)-(+)-соли винной кислоты. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,44 (д, 1H, J=2,7 Гц), 8,08 (дд, 1H, J=2,7, 9,3 Гц), 7,01 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,32-4,39 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 1,90-2,26 (м, 2H).
40	7.4.191	Раствор (+)-4-амино-6-нитробензопирана в этаноле с водой обрабатывали D-(-)-винной кислотой и нагревали до получения прозрачного раствора. Смесь выдерживали на протяжении 3 дней при 22 °C и полученный осадок отфильтровывали и тщательно промывали этанолом с получением энантиомерно чистой (R)-4-амино-6-нитро-1-бензопирановой (D)-(-)-соли винной кислоты. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,44 (д, 1H, J=2,7 Гц), 8,08 (дд, 1H, J=2,7, 9,3 Гц), 7,01 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,32-4,39 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 1,90-2,26 (м, 2H).
45	7.4.192	Раствор (S)-4-амино-6-нитро-1-бензопирана в диоксане с водой обрабатывали бензил-хлорформатом и бикарбонатом натрия. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °C и разводили гексаном. Далее смесь отфильтровывали, и тщательно промывали полученную твердую массу гексаном и сушили в вакууме с целью получения (S)-4-(N-бензилоксикарбонил)амино-6-нитро-1-бензопирана в виде твердой массы бледно-желтого цвета. Полученный материал растворяли в EtOH и обрабатывали порошком железа и хлорида аммония. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 85 °C и отфильтровывали с получением прозрачного раствора, который затем разбавляли водой. Водную фазу экстра-

5		гировали с помощью дихлорметана и органическую фазу осушали над сульфатом магния. После удаления летучих компонентов при пониженном давлении получали (S)-6-амино-4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Реакцию (S)-6-амино-4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопирана с 2,4-дихлор-5-фторпиримидином в MeOH вели в течение 2 часов при 70 °C с последующим добавлением воды и фильтрацией полученного остатка, в результате чего получали (S)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин в виде твердой массы бледно-желтого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,87 (с, 1H), 9,23 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,85 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,25-7,45 (м, 7H), 6,77 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,08 (с, 2H), 4,78 (ушир.с, 1H), 4,19 (с, 2H), 1,93-2,06 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 97,2%; МС (м/з): 429,4 (MH ⁺).
10	7.4.193	(R)-2-Хлор-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин (R950413)
15		Раствор (R)-4-амино-6-нитро-1-бензопирана в диоксане с водой обрабатывали бензил-хлорформатом и бикарбонатом натрия. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °C и разводили гексаном. Смесь отфильтровывали, и полученную твердую массу тщательно промывали гексаном и сушили в вакууме с получением (R)-4-(N-бензилоксикарбонил)амино-6-нитро-1-бензопирана в виде твердой массы бледно-желтого цвета. Полученный полуфабрикат растворяли в EtOH и обрабатывали порошком железа и хлоридом аммония. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 85 °C и отфильтровывали с получением прозрачного раствора, который затем разбавляли водой. Водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана, и органическую фазу осушали над сульфатом магния. После удаления летучих компонентов при пониженном давлении получали (R)-6-амино-4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. Реакцию (R)-6-амино-4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопирана с 2,4-дихлор-5-фторпиримидином в MeOH вели в течение 2 часов при 70 °C после чего разводили водой и отфильтровывали полученный остаток с целью образования (R)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамина в виде твердой массы бледно-желтого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,87 (с, 1H), 9,23 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,85 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,25-7,45 (м, 7H), 6,77 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,08 (с, 2H), 4,78 (ушир.с, 1H), 4,19 (с, 2H), 1,93-2,06 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 96,1%; МС (м/з): 429,4 (MH ⁺).
20		
25	7.4.194	(S)-N4-[4-(N-Бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин (R950417)
		(S)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин и эквимольное количество 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенила растворяли в MeOH и нагревали в герметично закрытой пробирке при 110 °C в течение 24 часов. После удаления воды получали (S)-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,83 (ушир.с, 1H), 9,58 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,94 (м, 1H), 7,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,56 (м, 1H), 7,11-7,36 (м, 8H), 6,72 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,56 (м, 1H), 5,04 (м, 2H), 4,79 (м, 1H), 4,17-4,30 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 1,91-2,08 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 93,6%; МС (м/з): 571,26 (M ⁺).
30	7.4.195	(R)-N4-[4-(N-Бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин (R950418)
		(R)-2-хлор-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-4-пиримидинамин и эквимольное количество 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенила растворяли в MeOH и нагревали в герметично закрытой пробирке при 110 °C в течение 24 часов. После удаления воды получали (R)-N4-[4-(N-бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,83 (ушир.с, 1H), 9,58 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,94 (м, 1H), 7,80 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,56 (м, 1H), 7,11-7,36 (м, 8H), 6,72 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,56 (м, 1H), 5,04 (м, 2H), 4,79 (м, 1H), 4,17-4,30 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 1,91-2,08 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 92,5%; МС (м/з): 571,26 (M ⁺).
35	7.4.196	(S)-N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин (R950420)
40		(S)-N4-[4-(N-Бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин и Pd/C 10% (содержание воды 50%) размешивали в виде суспензии в MeOH и гидрогенизировали в реакторе производства компании Парр (Parr) в течение 14 часов (22 °C, 2,7 атм). Суспензию отфильтровывали с помощью целита и промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,60 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 3H), 8,00-8,10 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,29 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,11 (т, 1H, J=7,2 Гц), 6,82 (д, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (м, 1H), 4,23-4,46 (м, 3H), 4,31 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,09-2,29 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 98,1%; МС (м/з): 437,20 (M ⁺).
45	7.4.197	(R)-N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин (R950421)
		(R)-N4-[4-(N-Бензилоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиаминамин и Pd/C 10% (содержание воды 50%) размешивали в виде суспензии в MeOH и гидрогенизировали в реакторе производства компании Парр (Parr) в течение 14 часов (22 °C, 2,7 атм). Суспензию отфильтровывали с помощью целита и промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,60 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 3H), 8,00-8,10 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,29 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,11 (т, 1H, J=7,2 Гц), 6,82 (д, 1H, J 7,0 Гц), 6,46 (м, 1H), 4,23-4,46 (м, 3H), 4,31 (с, 3H), 2,63 (д, 3H, J=4,8 Гц), 2,09-2,29 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 98,6%; МС (м/з): 437,20 (M ⁺).

5	7.4.198	(+) N4-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950422)	Смесь эквимольных количеств (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 6-аминоиндазола в МеОН перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 92,7%; МС (м/з): 490,23 (М ⁺).
	7.4.199	(+) N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950423)	(+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси МеОН-вода с получением (+) N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 89,0%; МС (м/з): 390,21 (М ⁺).
	7.4.200	(+) N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950424)	Смесь эквимольных количеств (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,5-дихлор-4-метоксианилиновой соли соляной кислоты в МеОН перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,42 (с, 1Н), 9,33 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,76 (с, 2Н), 7,61 (м, 1Н), 7,36 (д, 1Н, J=2,7, 8,4 Гц), 6,78 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 3,72-4,23 (м, 3Н), 3,72 (с, 3Н), 1,85-2,18 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 97,3%; МС (м/з): 448,12 (М ⁺).
	7.4.201	(+) N4-[4-(N-трет-Буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950425)	Смесь эквимольных количеств (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,5-диметоксианилина в МеОН перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,24 (с, 1Н), 8,96 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,61 (м, 1Н), 7,28 (м, 2Н), 6,91 (с, 2Н), 6,68 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,03 (м, 1Н), 4,68 (м, 1Н), 4,17 (м, 2Н), 1,80-2,05 (м, 2Н), 1,41 (с, 9Н); ЖХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 510,24 (М ⁺).
25	7.4.202	(+) N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950426)	(+) N4-[4-(N-трет-Буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси МеОН-вода с получением N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 93,1%; МС (м/з): 410,23 (М ⁺).
30	7.4.203	(+) N4-[4-(N-трет-Буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950427)	Смесь эквимольных количеств (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-хлор-4-метоксианилина в МеОН перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 93,7%; МС (м/з): 514,21 (М ⁺).
35	7.4.204	(+) N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950428)	(+) N4-[4-(N-трет-Буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси МеОН-вода с получением (+) N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 91,4%; МС (м/з): 414,13 (М ⁺).
40	7.4.205	(+) N4-[4-(N-трет-Буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950429)	Смесь эквимольных количеств (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3,4-дихлоранилина в МеОН перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 86,7%; МС (м/з): 518,17 (М ⁺).
45	7.4.206	(+) N4-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950430)	(+) N4-[4-(N-трет-буксокарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси МеОН-вода с получением (+) N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 88,3%; МС (м/з): 418,16 (М ⁺).

5	7.4.207	(+) N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950432)	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и (+) 6-амино-4-(N-трет-буксоксикарбонил)амино-1-бензопирана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N2-[4-(N-трет-буксоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 97,2%; МС (м/з): 510,3 (М ⁺).
	7.4.208	(+) N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950433)	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и (+) 6-амино-4-(N-трет-буксоксикарбонил)амино-1-бензопирана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+) N2-[4-(N-трет-буксоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,51 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,06 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,82 (м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,43 (м, 1H), 7,32 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,25 (м, 1H), 6,67 (д, 1H, J=8,7 Гц), 4,12-4,65 (м, 3H), 1,84-1,99 (м, 2H), 1,40 (с, 9H); ЖХ/МС: чистота: 97,2%; МС (м/з): 518,3 (М ⁺).
	7.4.209	N2-[4(R,S)-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N4-[2-(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950434)	Смесь эквимольных количеств (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамина и (+) 6-амино-4-(N-трет-буксоксикарбонил)амино-1-бензопирана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 24 часов при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-[4-(R,S)-(N-трет-буксоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N4-[2-(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 89,3%; МС (м/з): 537,42 (МН ⁺).
	7.4.210	(+) N2-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950436)	(+) N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением (+) N2-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,4%; МС (м/з): 410,17 (М ⁺).
25	7.4.211	(+) N2-(4-Амино-1-бензопиран-6-ил)-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950437)	(+) N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением (+) N2-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,51 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,07 (д, 1H, J=3,6 Гц), 7,45-7,81 (м, 2H), 7,30 (д, 1H, J=2,4, 9,0 Гц), 6,62 (д, 1H, J=8,7 Гц), 3,78-4,20 (м, 3H), 1,73-2,05 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 420,29 (М ⁺ , 100).
30	7.4.213	N2-[4(R,S)-Амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N4-(2(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950438)	N2-[4(R,S)-(N-трет-Бутоксикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N4-(2(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением N2-[4(R,S)-амино-1-бензопиран-6-ил]-5-фтор-N4-(2(S)-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 97,9%; МС (м/з): 435,37 (М ⁺).
35	7.4.214	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950439)	Смесь 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 5 эквивалентов (R,R)-1,2-диаминциклогексана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-[(1R,2R)-2-аминоциклогекс-1-ил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 94,6%; МС (м/з): 360,20 (М ⁺).
40	7.4.215	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-N4-(3,5-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950440)	Смесь N4-(3,4-дихлорфенил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 5 эквивалентов (R,R)-1,2-диаминциклогексана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-[(1R,2R)-2-аминоциклогекс-1-ил]-N4-(3,5-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,49 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,02, 7,44-7,54 (м, 3H), 6,81 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,31 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 1,15-1,98 (м, 8H); ЖХ/МС: чистота: 98,3%; МС (м/з): 368,07 (М ⁺ , 100).
45	7.4.216	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-5-фтор-N4-[(2S)-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950441)	Смесь (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамина и 5 эквивалентов (R,R)-1,2-диаминциклогексана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-[(1R,2R)-2-аминоциклогекс-1-ил]-5-фтор-N4-[(2S)-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 91,8%; МС (м/з): 385,15 (М ⁺).

5

7.4.217	(R,R)-N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-(2-аминоциклогексан-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950442)	Смесь N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 5 эквивалентов (R,R)-1,2-диаминциклогексана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (R,R)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-(2-аминоциклогексан-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин ЖХ/МС: чистота: 92,1%; МС (м/з): 411,14 (М ⁺).
7.4.218	N2-((1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил)-5-фтор-N4-[(2R,S)-2-(2-гидроксипропил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950443)	Смесь (+)-2-хлор-N4-[2-(2-гидроксипропил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-4-пиримидинамина и 5 эквивалентов (R,R)-1,2-диаминциклогексана в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-((1R,2R)-2-аминоциклогекс-1-ил)-5-фтор-N4-[(2R,S)-2-(2-гидроксипропил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 86,1%; МС (м/з): 415,17 (М ⁺).
7.4.219	N4-(3,5-Диметоксифенил)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950444)	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-[(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонил]анилина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N4-(3,5-диметоксифенил)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 89,1%; МС (м/з): 481,19 (М ⁺).
7.4.220	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950445)	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-[(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонил]анилина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 93,2%; МС (м/з): 489,12 (М ⁺).

20

25

7.4.221	(S)-N2-[4-(2-N,N-Диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950446)	Смесь эквимольных количеств (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамина и 4-[(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонил]анилина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (S)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 506,15 (М ⁺).
7.4.222	N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-[4-(N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950447)	Смесь эквимольных количеств N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 1-амино-4-(N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилбензола в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-[4-(N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 11,32 (с, 1Н), 9,96 (с, 1Н), 9,70 (с, 1Н), 9,55 (с, 1Н), 8,66 (м, 1Н), 7,67-8,24 (м, 7Н), 3,59 (м, 2Н), 3,17 (м, 6Н), 1,53 (с, 6Н), 1,22 (т, 6Н, J=7,2 Гц); ЖХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 532,21 (М ⁺).
7.4.223	(+)-N2-[4-(2-N,N-Диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-N4-[(2-гидроксипропил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950448)	Смесь эквимольных количеств (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[(2-гидроксипропил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-4-пиримидинамина и 4-[(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонил]анилина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (+)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-N4-[(2-гидроксипропил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 93,7%; МС (м/з): 536,17 (М ⁺).
7.4.224	N2-[4-(2-N,N-Диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950449)	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидинамина и 4-[(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонил]анилина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: чистота: 86,8%; МС (м/з): 528,18 (М ⁺).

30

35

40

45

7.4.225	N2-(4-Аминокарбонилфенил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950450)	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 4-аминокарбониланилина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N2-(4-аминокарбонилфенил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,34 (с, 1Н), 10,14 (с, 1Н), 8,30 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,75 (д, 2Н, J=9,0 Гц), 7,62 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 7,25-7,35 (м, 2Н), 6,90 (м, 2Н), 6,35 (м, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 3,70 (с, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 382,16 (М ⁺).

[illegible]

		6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 89,2%; МС (м/з): 515,18 (М ⁺).
5	7.4.236	N2-(4-Аминотилебенфенил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением N2-(4-аминотилебенфенил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,2%; МС (м/з): 368,20 (М ⁺).
10	7.4.237	N2-(4-Аминотилебенфенил)-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением N2-(4-аминотилебенфенил)-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94,0%; МС (м/з): 376,06 (М ⁺).
15	7.4.238	(S)-N2-(4-Аминотилебенфенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением (S)-N2-(4-аминотилебенфенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94,7%; МС (м/з): 393,15 (М ⁺).
20	7.4.239	N2-(4-Аминотилебенфенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением N2-(4-аминотилебенфенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 92,3%; МС (м/з): 419,49 (М ⁺).
25	7.4.240	N2-(4-Аминотилебенфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина помещали в дихлорметан и обрабатывали трифторуксусной кислотой. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22 °С и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали бикарбонатом натрия и и кристаллизовали из смеси MeOH-вода с получением N2-(4-аминотилебенфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 93,9%; МС (м/з): 415,3 (М ⁺).
30	7.4.241	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-N,N-диэтиламинопропиламина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N4-(3,5-диметоксифенил)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 378,33 (МН ⁺).
35	7.4.242	Смесь эквимольных количеств 2-хлор-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-N,N-диэтиламинопропиламина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 386,18 (МН ⁺).
40	7.4.243	Смесь эквимольных количеств (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидинамина и 3-N,N-диэтиламинопропиламина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением (S)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 86,3%; МС (м/з): 403,34 (МН ⁺).
40	7.4.244	Смесь эквимольных количеств N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина и 3-N,N-диэтиламинопропиламина в MeOH перемешивали в герметично закрытой пробирке на протяжении 3 дней при 100 °С. После удаления воды получали твердую массу коричневого цвета, которую затем очищали с помощью колонной хроматографии на силикагеле с получением N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: чистота: 95,9%; МС (м/з): 429,51 (МН ⁺).
45	7.4.245	(+)-5-Фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-N4-[4-(N-п-толуолсульфонил)амино-1-бензопиран-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина (R950493) Раствор (+)-N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в ТГФ:ДМФ обрабатывали п-толуолсульфонил хлоридом и триэтиламино. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °С и разводили гексаном. Реакционную смесь отфильтровывали, и полученную твердую массу осушали и обрабатывали с помощью колонной хроматографии для получения (+)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-N4-[4-(N-п-толуолсульфонил)амино-1-

			бензопиран-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,24 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,01 (д, 1H, J=2,4 Гц), 8,16 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,63-8,05 (м, 4H), 7,21-7,37 (м, 5H), 7,08 (т, 1H, J=7,8 Гц), 6,69 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,46 (д, 1H, J=6,9 Гц), 4,40 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,88-2,08 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 94,0%; МС (м/з): 591,16 (М ⁺).
5	7.4.246	(+)-2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метансульфонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-4-пиримидинамин	Раствор (+)-4-амино-6-нитро-1-бензопирана в ДМФ обрабатывали триэтиламино и метансульфонил хлоридом. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°С и разводили дихлорметаном. После удаления воды получали ожидаемый (+)-4-(N-метансульфонил)амино-6-нитро-1-бензопиран в виде твердой массы желтого цвета. Эту твердую массу и Pd/C (10%) размешивали в виде суспензии в MeOH и гидрогенизировали смесь при 22°С в течение 3 часов (2,7 атм). Смесь отфильтровывали и концентрировали до сухого состояния с получением (+)-4-(N-метансульфонил)амино-6-амино-1-бензопирана в виде маслянистой жидкости коричневого цвета, который затем реагировал с 2,4-дихлор-5-фторпиримидином в MeOH в течение 2 часов при 70°С. Смесь разбавляли водой и полученный осадок отфильтровывали с получением (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метансульфонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-4-пиримидинамина в виде твердой массы бледно-желтого цвета. ЖХ/МС: чистота: 91,3%; МС (м/з): 373,02 (МН ⁺).
10	7.4.247	(+)-5-Фтор N4-[4-(N-метансульфонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950494)	Раствор эквимольных количеств (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метансульфонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-4-пиримидинамина и 3-(N-метиламино)карбонилметилениоксианилина растворяли в MeOH и нагревали в герметично закрытой пробирке при 110°С в течение 24 часов. После удаления воды получали (+)-5-фтор N4-[4-(N-метансульфонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,33 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,94 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,66 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,22-7,62 (м, 3H), 7,09 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,72 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,45 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,17 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,75-2,16 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 95,6%; МС (м/з): 515,05 (М ⁺).
15			
20	7.4.248	(+)-N4-[4-N-(N,N-Диметиламинометиленикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950416)	Раствор (+)-N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и N,N-диаминглицина в ДМФ обрабатывали БПФ и затем диизопропилэтиламино. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22°С и разводили гексаном. Смесь отфильтровывали, и полученную твердую массу осушали и обрабатывали с помощью колонной хроматографии с получением (+)-N4-[4-N-(N,N-диметиламинометиленикарбонил)амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: чистота: 95,6%; МС (м/з): 522,26 (М ⁺).
25	7.4.249	(+)-N4-[4-N-(N,N-Диметиламинометиленикарбонил)-N-метиламино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R950419)	Раствор (+)-N4-(4-амино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина и N,N-диаминглицина в ДМФ обрабатывали БПФ и затем диизопропилэтиламино. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 22°С и разводили гексаном. Смесь отфильтровывали, и полученную твердую массу осушали и обрабатывали с помощью колонной хроматографии с получением (+)-N4-[4-N-(N,N-диметиламинометиленикарбонил)-N-метиламино-1-бензопиран-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина в виде твердой массы белого цвета. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 2 ротамера): δ 9,28 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,01-8,04 (14H), 6,74 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,45 (м, 2H), 5,80 (м, 1H), 5,51 (м, 1H), 4,08-4,31 (м, 8H), 3,15-3,39 (м, 4H), 3,32 (с, 6H), 3,30 (с, 3H), 3,27 (м, 3H), 2,64 (с, 6H), 1,90-2,12 (м, 4H); ЖХ/МС: чистота: 94,3%; МС (м/з): 536,30 (М ⁺).
30	7.4.250	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина (R945356)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (100 мг, 0,6 ммоль) и циклопропиламин (50 мг) вступали в реакцию с образованием 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-морфолиноанилин (150 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклопропил-5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl3): δ 0,63 (м, 2H), 0,88 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 3,10 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,86 (т, J=4,8 Гц, 4H), 5,16 (с, 1H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J=3,6 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl3): δ -169,88; ЖХ/МС: время удерживания: 7,13 мин.; чистота: 91,61%; МС (м/з): 330,26 (МН ⁺).
35			
40	7.4.251	N2-Циклопропил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина (R945357)	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (300 мг, 1,8 ммоль) и 4-морфолиноанилин (200 мг) вступали в реакцию при комнатной температуре с образованием 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклопропиламин (200 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-циклопропил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl3): δ 0,52 (м, 2H), 0,77 (м, 2H), 2,69 (м, 1H), 3,12 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,85 (т, J=4,8 Гц, 4H), 5,16 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J=3,6 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CDCl3): δ -170,72; ЖХ/МС: время удерживания: 6,77 мин.; чистота: 88,87%; МС (м/з): 330,22 (МН ⁺).
45	7.4.252	N2-Циклобутил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина (R945358)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклобутиламин (200 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-циклобутил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (CDCl3): δ 1,68-1,90 (м, 4H),

		2,34-2,43 (м, 2H), 3,14 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,87 (т, J=4,8 Гц, 4H), 4,32 (м, J=7,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,78 (д, J=3,6 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCI3): δ - 171,07; ЖХ/МС: время удерживания: 8,05 мин.; чистота: 79,69%; МС (м/з): 344,22 (MH ⁺).
5		3-(Метоксикарбонилметиленокси)нитробензол (2 г), циклопропиламин (1 г) и триэтиламин (1 мл) растворяли в метаноле (10 мл) и нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C на протяжении ночи. Реакционный раствор затем разводили водным раствором 1N HCl (80 мл). Белый остаток собирали с помощью фильтрации, промывали водой и осушали с получением 3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленокси)нитробензола. 1H ЯМР (CDCl3): δ 0,60 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 2,80 (м, J=3,6 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 6,61 (ушир., 1H, NH), 7,23 (ддд, J=0,6 и 2,7 и 8,4 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,77 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,90 (ддд, J=0,9 и 2,1 и 8,1 Гц, 1H). 3-(N-Циклопропиламинокарбонилметиленокси)нитробензол восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 2,7 атм в течение 2 часов. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленокси)анилина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 0,38 (м, 2H), 0,58 (м, 2H), 2,56 (м, J=3,6 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 6,08 (м, 2H), 6,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,83 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,09 (ушир., 1H, NH). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленокси)анилин (200 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-[3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 0,55 (м, 2H), 0,81 (м, 2H), 2,77 (м, J=3,6 Гц, 1H), 3,14 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,87 (т, J=4,8 Гц, 4H), 4,40 (с, 2H), 6,52 (ддд, J=0,9 и 2,4 и 8,1 Гц, 1H), 6,61 (ушир., 1H, NH), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (дт, J=0,9 и 8,1 Гц, 1H), 7,11 (ушир., 1H, NH), 7,18 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,92 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCI3): δ - 166,86; ЖХ/МС: время удерживания: 8,57 мин.; чистота: 88,55%; МС (м/з): 479,31 (MH ⁺).
10	7.4.253	
15		
20	7.4.254	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-[(4-морфолинофенил)аминокарбонилметиленокси]анилин (200 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию в метаноле с получением 5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметиленоксифенил)-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 3,15 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (т, J=4,8 Гц, 4H), 4,55 (с, 2H), 6,55 (ддд, J=0,9 и 2,7 и 8,1 Гц, 1H), 6,76 (ушир., 1H, NH), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,06 (ддд, J=0,9 и 2,1 и 8,4 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (ушир., 1H, NH), 7,33 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,90 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCI3): δ - 167,19; ЖХ/МС: время удерживания: 9,32 мин.; чистота: 97,10%; МС (м/з): 454,27 (MH ⁺).
25		
30	7.4.255	Аналогично получению 3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленокси)нитробензола, 3-(метоксикарбонилметиленокси)нитробензол (2 г) и циклобутиламин (1 г) вступали в реакцию с получением 3-(N-циклобутиламинокарбонилметиленокси)нитробензола. 1H ЯМР (CDCl3): δ 1,69-1,80 (м, 2H), 1,88-2,02 (м, 2H), 2,34-2,44 (м, 2H), 4,50 (м, J=8,7 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 6,62 (ушир., 1H, NH), 7,26 (ддд, J=0,9 и 3,6 и 9,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (ддд, J=0,9 и 2,1 и 8,4 Гц, 1H). 3-(N-Циклобутиламинокарбонилметиленокси)нитробензол восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 2,7 атм в течение 2 часов. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 3-(N-циклобутиламинокарбонилметиленоксифенил)анилина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 1,60-1,70 (м, 2H), 1,80-1,93 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,36 (м, J=8,4 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 6,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,85 (ушир., 1H, NH), 6,99 (т, J=8,1 Гц, 1H). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-циклобутиламинокарбонилметиленоксифенил)анилин (200 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-[3-(N-циклобутиламинокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CDCl3): δ 1,65-1,76 (м, 2H), 1,84-1,97 (м, 2H), 2,29-2,39 (м, 2H), 3,12 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,86 (т, J=4,8 Гц, 4H), 4,37 (с, 2H), 4,46 (кв., J=8,1 Гц, 1H), 6,54 (ддд, J=0,9 и 2,4 и 8,4 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=3,0 и 5,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,04 (ддд, J=0,9 и 2,4 и 7,8 Гц, 1H), 7,16 (ушир., 1H, NH), 7,17 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,40 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,92 (д, J=3,3 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 МГц, CDCI3): δ - 167,01; ЖХ/МС: время удерживания: 9,54 мин.; чистота: 88,80%; МС (м/з): 493,34 (MH ⁺).
35		
40	7.4.256	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленокси)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклопропил-N2-[3-(N-циклопропиламинокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CD3OD): δ 0,55 (м, 2H), 0,72-0,79 (м, 4H), 0,89-0,96 (м, 2H), 2,72 (м, J=3,6 Гц, 1H), 3,03 (м, J=3,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 6,82 (ддд, J=0,9 и 2,1 и 8,4 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=1,8 и 7,8 Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,80 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,20 (ушир., 1H, NH); 19F ЯМР (282 МГц, CD3OD): δ - 164,97; ЖХ/МС: время удерживания: 7,47 мин.; чистота: 97,25%; МС (м/з): 358,23 (MH ⁺).
45	7.4.257	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-циклобутиламинокарбонилметиленоксифенил)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклопропил-N2-[3-(N-циклобутиламинокарбонилметиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1H ЯМР (CD3OD): δ 0,72 (м, 2H), 0,87-0,94 (м, 2H), 1,68-1,79 (м,

		2Н), 1,97-2,11 (м, 2Н), 2,23-2,33 (м, 2Н), 2,99 (м, J=3,6 Гц, 1Н), 4,39 (м, J=8,1 Гц, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 6,77 (ддд, J=0,9 и 2,4 и 7,8 Гц, 1Н), 7,18 (ддд, J=0,9 и 1,8 и 8,1 Гц, 1Н), 7,29 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,19 (ушир., 1Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD): δ - 166,31; ЖХ/МС: время удерживания: 8,72 мин.; чистота: 97,16%; МС (м/з): 372,24 (МН ⁺).
5		
10	7.4.258	3-(Метоксикарбонилметилениокси)нитробензол (2 г), 4-морфолиноанилин (1 г) и триэтиламин (1 мл) растворяли в метаноле (10 мл) и нагревали при 100°C на протяжении 3 дней. Реакционный раствор затем разводили 1N водным раствором HCl (80 мл) и этил ацетатом (60 мл). Белый осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой и осушали с получением 3-[(4-морфолинофенил)аминокарбонилметилениокси] нитробензола. 1Н ЯМР (DMCO-d6): δ 3,24 (с, 4Н), 3,85 (с, 4Н), 4,85 (с, 2Н), 7,27 (м, 2Н), 7,48 (дд, J=2,4 и 8,4 Гц, 1Н), 7,57-7,63 (м, 3Н), 7,80-7,86 (м, 2Н), 10,22 (ушир., 1Н, NH). 3-[(4-Морфолинофенил)аминокарбонилметилениокси]нитробензол восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 2,7 атм в течение 2 часов. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 3-[(4-морфолинофенил)аминокарбонилметилениокси]анилина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 3,12 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,86 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 4,54 (с, 2Н), 6,31-6,38 (м, 3Н), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,09 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 8,19 (ушир., 1Н, NH). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-[(4-морфолинофенил)аминокарбонилметилениокси]анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклопропил-5-фтор-N2-[3-(4-морфолинофенил)аминокарбонилметилениокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,64-0,69 (м, 2Н), 0,88-0,96 (м, 2Н), 2,87 (м, J=3,3 Гц, 1Н), 3,12 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,86 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 4,61 (с, 2Н), 6,60 (ддд, J=0,9 и 2,4 и 8,1 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,11 (дд, J=1,8 и 8,1 Гц, 1Н), 7,23 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,75 (т, J=2,7 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 8,16 (ушир., 1Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,10; ЖХ/МС: время удерживания: 9,03 мин.; чистота: 99,97%; МС (м/з): 479 (МН ⁺).
15		
20	7.4.259	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(метиламинокарбонилметилениокси)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (DMCO-d6): δ 2,17 (с, 3Н), 2,62 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 4,35 (с, 2Н), 6,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,14 (м, 2Н), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,41 (т, J=3,3 Гц, 1Н), 7,54 (т, J=3,3 Гц, 1Н), 7,94 (ушир., 1Н), 8,12 (д, J=4,2 Гц, 1Н), 8,98 (ушир., 1Н), 9,55 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, DMCO-d6): δ - 167,17; ЖХ/МС: время удерживания: 8,56 мин.; чистота: 95,27%; МС (м/з): 432,15 (МН ⁺).
25		
30	7.4.260	Аналогично получению 3-(N-циклопропиламинокарбонилметилениокси)нитробензола, 5-фтор-N2-(3-метоксикарбонилметилениокси)фенил]-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина (30 мг) и метиламин (30 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениокси]фенил]-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (DMCO-d6): δ 2,63 (д, J=4,5 Гц, 3Н), 3,04 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 4,32 (с, 2Н), 6,46 (дд, J=7,8 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,08 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,60 (дд, J=3,3 и 8,7 Гц, 2Н), 7,94 (ушир., 1Н), 8,02 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 9,12 (ушир., 1Н), 9,15 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, DMCO-d6): δ - 167,17; ЖХ/МС: время удерживания: 7,88 мин.; чистота: 99,47%; МС (м/з): 453,21 (МН ⁺).
35		
40	7.4.261	1-(4-Нитрофенил)пиперазин (1 г), метил хлорформат (1 мл) и триэтиламин (1 мл) вступали в реакцию при комнатной температуре в дихлорметане (10 мл) на протяжении ночи. После экстракции между этил ацетатом и водой, органический слой выпаривали и рекристаллизовали из смеси дихлорметана и гексанов с получением 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)нитробензола в виде твердой массы желтого цвета. Эту массу восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 4 атм в течение 1 ч. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)анилина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,94 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,59 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,70 (с, 3Н), 6,62 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,78 (д, J=9,0 Гц, 2Н). Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (300 мг, 1,8 ммоль) и 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)анилин (300 мг) вступали в реакцию с образованием 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(метиламинокарбонилметилениокси)анилин (150 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (DMCO-d6): δ 2,63 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 3,04 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,50 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,61 (с, 3Н), 4,32 (с, 2Н), 6,46 (дд, J=2,1 и 7,8 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,08 (т, J=5,1 Гц, 1Н), 7,24 (дд, J=0,9 и 8,4 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,95 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,13 (с, 1Н, NH), 9,17 (с, 1Н, NH); 19F ЯМР (282 МГц, DMCO-d6): δ - 164,93; ЖХ/МС: время удерживания: 8,50 мин.; чистота: 94,49%; МС (м/з): 510,28 (МН ⁺).
45		
	7.4.262	Аналогично получению 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)нитробензола, N-метил-4-нитроанилин (1 г) и ацетил хлорид (1 мл) вступали в реакцию с образованием N-ацетил-N-метил-4-нитроанилина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,03 (с, 3Н), 3,35 (с, 3Н), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 8,28 (д, J=9,0 Гц, 2Н). N-Ацетил-N-метил-4-нитроанилин восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 4 атм в течение 1 ч. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 4-(N-ацетил-N-ме-

5		тиламино)анилина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,80 (с, 3Н), 3,14 (с, 3Н), 6,63 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 2Н). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(N-ацетил-N-метиламино)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N4-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,67 (м, 2Н), 0,83-0,97 (м, 2Н), 1,88 (с, 3Н), 2,85 (м, J=3,3 Гц, 1Н), 3,24 (с, 3Н), 5,31 (ушир., 1Н), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,36 (ушир., 1Н), 7,73 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,78 (д, J=3,3 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,13; ЖХ/МС: время удерживания: 6,65 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 316,22 (МН ⁺).
10	7.4.263	Аналогично получению 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)нитробензола, 1-(4-нитрофенил)пиперазин (1 г) и ацетил хлорид (1 мл) вступали в реакцию с образованием 4-(4-Ацетилпиперазин)нитробензола. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,16 (с, 3Н), 3,46 (ушир., 4Н), 3,68 (ушир., 2Н), 3,80 (ушир., 2Н), 6,84 (д, J=9,6 Гц, 2Н), 8,15 (д, J=9,6 Гц, 2Н). 4-(4-Ацетилпиперазин)нитробензол восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 4 атм в течение 1 ч. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 4-(4-ацетилпиперазин)анилина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,10 (с, 3Н), 2,97 (п, J=4,8 Гц, 4Н), 3,58 (т, J=4,8 Гц, 2Н), 3,72 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 6,64 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,78 (д, J=8,4 Гц, 2Н). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(4-ацетилпиперазин)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-N4-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,66 (м, 2Н), 0,90 (м, 2Н), 2,14 (с, 3Н), 2,84 (м, J=3,3 Гц, 1Н), 3,10 (п, J=5,1 Гц, 4Н), 3,62 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,77 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 5,33 (ушир., 1Н), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,43 (ушир., 1Н), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,95; ЖХ/МС: время удерживания: 6,79 мин.; чистота: 93,14%; МС (м/з): 371,50 (МН ⁺).
15		
20	7.4.264	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамина (R945371) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклопропил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,65 (м, 2Н), 0,88 (м, 2Н), 2,84 (м, J=3,3 Гц, 1Н), 3,07 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,63 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,73 (с, 3Н), 5,29 (ушир., 1Н), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,38 (ушир., 1Н), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 169,13; ЖХ/МС: время удерживания: 7,86 мин.; чистота: 91,63%; МС (м/з): 387,20 (МН ⁺).
25	7.4.265	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина (R945372) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилин (200 мг) и 2-хлор-N4-циклопропил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклопропил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленокси]фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,66 (м, 2Н), 0,91 (м, 2Н), 2,87 (м, 1Н), 2,90 (д, J=5,1 Гц, 3Н), 4,50 (с, 2Н), 5,32 (ушир., 1Н), 6,52 (дд, J=0,9 и 2,4 и 7,8 Гц, 1Н), 6,60 (ушир., 1Н), 7,13 (дд, J=1,2 и 8,1 Гц, 1Н), 7,20 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,31 (ушир., 1Н), 7,61 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,24; ЖХ/МС: время удерживания: 6,78 мин.; чистота: 89,65%; МС (м/з): 332,19 (МН ⁺).
30	7.4.266	N2-Циклопропил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-4-пиримидинамин (R945373) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклопропиламин (150 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-циклопропил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,60 (м, 2Н), 0,81 (м, 2Н), 2,72 (м, J=3,3 Гц, 1Н), 3,13 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,64 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,73 (с, 3Н), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,76 (д, J=3,0 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 168,70; ЖХ/МС: время удерживания: 7,59 мин.; чистота: 92,07%; МС (м/з): 387,27 (МН ⁺).
35	7.4.267	N2-Циклобутил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамина (R945374) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклобутиламин (150 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-циклобутил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,68-1,78 (м, 2Н), 1,82-1,92 (м, 2Н), 2,33-2,43 (м, 2Н), 3,12 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,64 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,74 (с, 3Н), 4,31 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 5,42 (ушир., 1Н), 6,69 (ушир., 1Н), 6,93 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,76 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl ₃): δ - 170,64; ЖХ/МС: время удерживания: 8,34 мин.; чистота: 82,53%; МС (м/з): 401,28 (МН ⁺).
40		
45	7.4.268	N4-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945375) Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (300 мг, 1,8 ммоль) и 4-(N-ацетил-N-метиламино)анилин (300 мг) вступали в реакцию с образованием N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклопропиламин (150 мг) и N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,66 (м, 2Н), 0,85 (м, 2Н), 1,90 (с, 3Н), 2,74 (м, 1Н), 3,27 (с, 3Н), 7,22 (д, 2Н), 7,84 (д, 3Н); ЖХ/МС: время удерживания: 5,91 мин.; чистота: 79,74%; МС (м/з): 316,23 (МН ⁺).
	7.4.269	N2,N4-Бис(циклопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945376) В процессе получения N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, наблюдалось образование сопутствующего продукта N2,N4-бис(циклопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,49-0,59 (м, 4Н),

		0,73-0,84 (м, 4Н), 2,67-2,79 (м, 2Н), 5,04 (ушир., 1Н), 5,14 (ушир., 1Н), 7,73 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 171,76; ЖХ/МС: время удерживания: 2,63 мин.; чистота: 96,91%; МС (м/з): 209,16 (МН ⁺).
5	7.4.270	Аналогично получению N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-метиламино)карбонилметиленоксианилин (150 мг) и N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 1,89 (с, 3Н), 2,89 (д, J=5,1 Гц, 3Н), 3,26 (с, 3Н), 4,47 (с, 2Н), 6,59 (дд, J=2,4 и 8,1 Гц, 1Н), 7,12-7,24 (м, 4Н), 7,30 (ушир., 1Н), 7,35 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 8,01 (д, J=3,0 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 165,91; ЖХ/МС: время удерживания: 7,94 мин.; чистота: 89,78%; МС (м/з): 439,50 (МН ⁺).
10	7.4.271	В процессе получения N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, наблюдалось образование сопутствующего продукта N2,N4-бис(3-метиламинокарбонилметиленокси-фенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 2,87 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 2,90 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 4,46 (с, 2Н), 4,54 (с, 2Н), 6,53 (дд, J=0,9 и 2,4 и 7,8 Гц, 2Н), 6,69 (дд, J=0,9 и 2,7 и 8,1 Гц, 2Н), 6,82 (д, J=1,2 и 7,8 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,19-7,30 (м, 3Н), 7,65 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 8,04 (ушир., 1Н), 8,12 (т, J=2,1 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 167,11; ЖХ/МС: время удерживания: 7,93 мин.; чистота: 96,85%; МС (м/з): 455,50 (МН ⁺).
15	7.4.272	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклобутиламин (150 мг) и N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 1,70-1,97 (м, 4Н), 1,89 (с, 3Н), 2,36-2,45 (м, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 4,33 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 5,13 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,87 (ушир., 1Н), 7,16 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,86 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 170,61; ЖХ/МС: время удерживания: 7,03 мин.; чистота: 93,04%; МС (м/з): 330,16 (МН ⁺).
20	7.4.273	В процессе получения N4-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, наблюдалось образование сопутствующего продукта N2,N4-бис(циклобутил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 1,64-1,96 (м, 8Н), 2,32-2,46 (м, 4Н), 4,31 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 4,50 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 4,99 (ушир., 2Н), 7,63 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 172,68; ЖХ/МС: время удерживания: 8,35 мин.; чистота: 96,68%; МС (м/з): 237,20 (МН ⁺).
25	7.4.274	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (300 мг, 1,8 ммоль) и 4-(4-ацетилпиперазин)анилин (300 мг) вступали в реакцию с образованием N4-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклопропиламин (150 мг) и N4-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-N2-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 0,73 (м, 2Н), 0,84 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,76 (м, J=3,3 Гц, 1Н), 3,23 (п, J=5,4 Гц, 4Н), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,82 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 6,98 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,45 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 9,70 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 166,00; ЖХ/МС: время удерживания: 6,50 мин.; чистота: 93,56%; МС (м/з): 371,24 (МН ⁺).
30	7.4.275	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, циклобутиламин (150 мг) и N4-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N4-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 1,69-1,88 (м, 2Н), 2,07-2,37 (м, 4Н), 2,18 (с, 3Н), 3,25 (п, J=5,4 Гц, 4Н), 3,68 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,83 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 4,27 (м, J=7,2 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 7,40 (ушир., 1Н), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,62 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 9,69 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 166,57; ЖХ/МС: время удерживания: 7,23 мин.; чистота: 89,04%; МС (м/з): 385,25 (МН ⁺).
35	7.4.276	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (400 мг, 2,4 ммоль) и циклобутиламин (200 мг) вступали в реакцию при комнатной температуре с образованием 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(N-ацетил-N-метиламино)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамин (100 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDC13): δ 1,75-2,02 (м, 4Н), 1,88 (с, 3Н), 2,41-2,51 (м, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 4,53 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 5,17 (д, J=6,3 Гц, 1Н), 7,06 (ушир., 1Н), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,78 (д, J=3,3 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDC13): δ - 168,52; ЖХ/МС: время удерживания: 7,41 мин.; чистота: 97,56%; МС (м/з): 330,19 (МН ⁺).
40	7.4.277	цис/транс-4-аминоциклогексанол гидрохлорид (10 г), ди-трет-бутил дикарбонат (20 г) и бикарбонат натрия (20 г) растворяли в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Раствор экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл) и органический слой выпаривали с получением 4-трет-бутоксикарбониламино-циклогексанола. цис/транс-4-трет-бутоксикарбониламиноци-
45	7.4.277	цис/транс-4-аминоциклогексанол гидрохлорид (10 г), ди-трет-бутил дикарбонат (20 г) и бикарбонат натрия (20 г) растворяли в ТГФ (50 мл) и воде (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Раствор экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл) и органический слой выпаривали с получением 4-трет-бутоксикарбониламино-циклогексанола. цис/транс-4-трет-бутоксикарбониламиноци-

5		клогексанол (10 г) растворяли в дихлорметане (100 мл). п-Толуолсульфонил хлорид (10 г), ДМАП (5 г) и триэтиламин (10 мл) добавляли в раствор. Раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь промывали 1N водным раствором HCl (3 x 100 мл), осушали и выпаривали с получением цис/транс-О-п-толуолсульфонил-4-трет-бутоксикарбонил-аминоциклогексанола. цис/транс-О-п-толуолсульфонил-4-трет-бутоксикарбонил-аминоциклогексанол (10 г), 2-хлор-4-нитрофенол (10 г) и карбонат калия (10 г) нагревали при 60°C в ДМФ (50 мл) в течение 4 ч. Раствор разбавляли этил ацетатом (100 мл) и промывали водой (3 x 100 мл). Органический слой осушали, выпаривали с получением 4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлорнитробензола, который восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 4 атм в течение 1 ч. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлоранилина. Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлоранилин вступали в реакцию с образованием N4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлорфенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилин и N4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлорфенил]-2-хлор-5-фтор-4-пиримидинамин вступали в реакцию с получением N4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлорфенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 12,83 мин.; чистота: 96,20%; МС (м/з): 615,32 (M ⁺).
10	нил)-2,4-пиримидиндиамин (R945384)	
15		
20	7.4.278	N2-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945385)
25	7.4.279	N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945386)
30	7.4.280	N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945387)
35	7.4.281	N2-[3-(N-Циклобутиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945389)
40	7.4.282	N2-[3-(N-Циклопропиламино)карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945390)
45	7.4.283	N2-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945391)

		1Н), 11,14 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 164,84; ЖХ/МС: время удерживания: 7,29 мин.; чистота: 88,46%; МС (м/з): 479,27 (МН ⁺).
5	7.4.284	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)анилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 2,98 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,48 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,60 (с, 3Н), 4,62 (с, 2Н), 6,83 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 164,84; ЖХ/МС: время удерживания: 8,61 мин.; чистота: 83,00%; МС (м/з): 495,25 (МН ⁺).
10	7.4.285	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-циклопропиламинокарбонилметилениоксифенил)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклобутил-N2-[3-(N-циклопропиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 0,58 (м, 2Н), 0,80-0,90 (м, 2Н), 1,78-1,89 (м, 2Н), 1,94-2,07 (м, 2Н), 2,43-2,53 (м, 2Н), 2,78 (м, J=3,6 Гц, 1Н), 4,49 (с, 2Н), 4,56 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 5,30 (ушир., 1Н), 6,53 (дд, J=0,9 и 2,7 и 8,1 Гц, 1Н), 6,66 (ушир., 1Н), 7,01 (дд, J=1,2 и 8,1 Гц, 1Н), 7,21 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,39 (ушир., 1Н), 7,55 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=3,6 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): δ - 168,10; ЖХ/МС: время удерживания: 8,29 мин.; чистота: 86,71%; МС (м/з): 372,24 (МН ⁺).
15	7.4.286	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,4-дихлоранилин (100 мг) и 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклобутил-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,65-1,77 (м, 2Н), 2,07-2,20 (м, 2Н), 2,24-2,33 (м, 2Н), 4,42 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,12 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 8,99 (ушир., 1Н), 10,49 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,52; ЖХ/МС: время удерживания: 13,61 мин.; чистота: 89,20%; МС (м/з): 327,10 (МН ⁺).
20		
25	7.4.287	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-хлор-4-метоксианилин (100 мг) и 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,63-1,75 (м, 2Н), 2,08-2,31 (м, 4Н), 3,83 (с, 3Н), 4,40 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,34 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,10 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 9,17 (ушир., 1Н), 10,32 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,93; ЖХ/МС: время удерживания: 9,87 мин.; чистота: 90,17%; МС (м/з): 323,15 (МН ⁺).
30	7.4.288	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(N-циклобутиламинокарбонилметилениоксифенил)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклобутил-N2-[3-(N-циклобутиламино)карбонилметилениоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 1,56-1,88 (м, 6Н), 1,96-2,09 (м, 2Н), 2,13-2,31 (м, 4Н), 4,28 (м, J=8,1 Гц, 1Н), 4,32 (с, 2Н), 4,40 (м, J=8,1 Гц, 1Н), 6,62 (дд, J=1,2 и 2,1 и 8,1 Гц, 1Н), 7,09-7,20 (м, 3Н), 7,59 (д, J=4,8 Гц, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, CDCl3): δ - 162,52; ЖХ/МС: время удерживания: 9,39 мин.; чистота: 94,65%; МС (м/з): 386,26 (МН ⁺).
35	7.4.289	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,5-дихлор-4-метоксианилин (100 мг) и 2-хлор-N4-циклобутил-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-циклобутил-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,63-1,76 (м, 2Н), 2,07-2,33 (м, 4Н), 3,78 (с, 3Н), 4,41 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 7,81 (с, 2Н), 8,08 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,82 (ушир., 1Н), 10,21 (ушир., 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 163,16; ЖХ/МС: время удерживания: 13,63 мин.; чистота: 92,88%; МС (м/з): 357,10 (МН ⁺).
40	7.4.290	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,4-дихлоранилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,63 (с, 2Н), 7,39-7,42 (м, 3Н), 7,52 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,46 (с, 1Н), 9,59 (с, 1Н), 11,17 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,48; ЖХ/МС: время удерживания: 13,30 мин.; чистота: 90,24%; МС (м/з): 421,07 (МН ⁺).
45	7.4.291	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-хлор-4-метоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,76 (с, 3Н), 4,62 (с, 2Н), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,47 (м, 2Н), 7,80 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,12 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 9,27 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 163,98; ЖХ/МС: время удерживания: 10,38 мин.; чистота: 91,61%; МС (м/з): 417,14 (МН ⁺).
	7.4.292	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,5-дихлор-4-метоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-

		(R945400)	6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,72 (с, 3Н), 4,55 (с, 2Н), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,75 (с, 2Н), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,48 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,65.
5	7.4.293	N2-(3,5-Диметоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945401)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3,5-диметоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,64 (с, 6Н), 4,62 (с, 2Н), 6,06 (т, J=2,4 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=2,4 Гц, 2Н), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 9,24 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 163,28; ЖХ/МС: время удерживания: 10,41 мин.; чистота: 97,00%; МС (м/з): 413,19 (МН ⁺).
10	7.4.294	5-Фтор-N2-(3-фтор-4-метоксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945402)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3-фтор-4-метоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(3-фтор-4-метоксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,75 (с, 3Н), 4,62 (с, 2Н), 6,99 (т, J=9,3 Гц, 1Н), 7,26 (дд, J=2,4 и 9,0 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=2,7 и 14,4 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,24 (с, 1Н), 9,32 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 163,98, - 134,90; ЖХ/МС: время удерживания: 9,84 мин.; чистота: 93,66%; МС (м/з): 401,18 (МН ⁺).
15	7.4.295	цис/транс-N4-[4-(4-Аминоциклогексилокси)-3-хлорфенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945403)	цис/транс-N4-[4-(4-трет-Бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлорфенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин обрабатывали в условиях кислотной среды (трифторуксусной кислотой) с получением цис/транс-N4-[4-(4-аминоциклогексилокси)-3-хлорфенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин. ЖХ/МС: время удерживания: 7,06 мин.; чистота: 92,49%; МС (м/з): 513,43 (М ⁺).
20	7.4.296	5-Фтор-N2-(4-метоксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945404)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-метоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(4-метоксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,69 (с, 3Н), 4,63 (с, 2Н), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 175,00; ЖХ/МС: время удерживания: 8,85 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 383,25 (МН ⁺).
25	7.4.297	N2-(3,4-Этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945405)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3,4-этилендиоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,16 (кв., J=2,1 Гц, 4Н), 4,62 (с, 2Н), 6,67 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 6,98 (дд, J=2,4 и 9,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 174,73; ЖХ/МС: время удерживания: 8,94 мин.; чистота: 97,69%; МС (м/з): 411,26 (МН ⁺).
30	7.4.298	5-Фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(4-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945406)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-трифторметоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(4-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,64 (с, 2Н), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 8,14 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,38 (с, 1Н), 9,45 (с, 1Н), 11,18 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 173,29, - 68,81; ЖХ/МС: время удерживания: 12,95 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 437,25 (МН ⁺).
35	7.4.299	N2-(4-Этоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945407)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-этоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(4-этоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3Н), 3,94 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 6,77 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,04 (с, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 11,14 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 175,00; ЖХ/МС: время удерживания: 9,87 мин.; чистота: 90,82%; МС (м/з): 397,28 (МН ⁺).
40	7.4.300	N2-(4-Бутоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945408)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-бутоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(4-бутоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 0,93 (т, J=7,5 Гц, 3Н), 1,42 (герт, J=7,5 Гц, 2Н), 1,66 (п, J=6,9 Гц, 2Н), 3,89 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 4,62 (с, 2Н), 6,78 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,04 (с, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 11,14 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 175,02; ЖХ/МС: время удерживания: 12,12 мин.; чистота: 95,36%; МС (м/з): 425,31 (МН ⁺).
45	7.4.301	5-Фтор-N2-(4-феноксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945409)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-феноксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(4-феноксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,60 (с, 2Н), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 4Н), 7,05 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,32 (м,

		3Н), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 8,10 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,27 (с, 2Н), 11,14 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 174,19; ЖХ/МС: время удерживания: 12,69 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 445,27 (МН ⁺).
5	7.4.302	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-бензилоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(4-бензилоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,62 (с, 2Н), 5,03 (с, 2Н), 6,86 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,31-7,51 (м, 9Н), 8,06 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 170,56; ЖХ/МС: время удерживания: 12,02 мин.; МС (м/з): 459,33 (МН ⁺).
10	7.4.303	цис/транс-N4-[3-Хлор-4-[4-(N-этиламино)-циклогексилокси]фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (R945411)
15		цис/транс-4-[4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексилокси]-3-хлорнитробензол (5 г) обрабатывали ТФА (10 мл) и дихлорметаном (10 мл) с целью получения цис/транс-4-[4-(амино)циклогексилокси]-3-хлорнитробензола. На последний наносили ацетил хлорид в дихлорметане и триэтиламин с получением цис/транс-4-[4-(ацетиламино)циклогексилокси]-3-хлорнитробензола. Полученное соединение затем кипятили в присутствии гидрид бора-метил сульфидного комплекса в ТГФ в течение 1 ч с получением цис/транс-3-хлор-4-[4-(N-этиламино)циклогексилокси]нитробензола. Потом восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 4 атм в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением цис/транс-3-хлор-4-[4-(N-этиламино)циклогексилокси]анилина. Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и цис/транс-3-хлор-4-[4-(N-этиламино)циклогексилокси]анилин вступали в реакцию с образованием цис/транс-2-хлор-N4-[3-хлор-4-[4-(N-этиламино)циклогексилокси]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамина. Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-(метиламинокарбонилметиленокси)анилин и цис/транс-2-хлор-N4-[3-хлор-4-[4-(N-этиламино)циклогексилокси]фенил]-5-фтор-4-пиримидинамин вступали в реакцию с получением цис/транс-N4-[3-хлор-4-[4-(N-этиламино)циклогексилокси]фенил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 7,65 мин.; чистота: 78,88%; МС (м/з): 544 (МН ⁺).
20		
25	7.4.304	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-морфолиноанилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,00 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,71 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 4,62 (с, 2Н), 6,81 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 175,15; ЖХ/МС: время удерживания: 8,08 мин.; чистота: 92,97%; МС (м/з): 438,32 (МН ⁺).
30	7.4.305	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-изопропоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,22 (д, J=6,3 Гц, 6Н), 4,48 (п, J=6,0 Гц, 1Н), 4,62 (с, 2Н), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 175,03; ЖХ/МС: время удерживания: 10,52 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 411,32 (МН ⁺).
35	7.4.306	N4-(2,2-Дифтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (118 мг, 0,25 ммоль) помещали в ацетонитрил (4 мл) и метанол (4 мл) при 0°С и добавляли водный раствор (4 мл) моногидрата п-толуол-сульфоновой кислоты (47,5 мг, 0,25 ммоль). Реакционный раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 5 минут и подвергали лиофилизации до достижения сухого состояния. Полученную твердую массу рекристаллизовали из смеси метанола с этил ацетатом с получением N4-(2,2-дифтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина соли п-толуол-сульфоновой кислоты в виде твердой массы белого цвета. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 2,28 (с, 3Н), 2,63 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 4,33 (с, 2Н), 6,58 (п, J=3,0 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,22 (с, 1Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,53 (дд, J=2,4 и 8,7 Гц, 1Н), 7,95 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,19 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 9,60 (с, 1Н), 10,11 (с, 1Н), 11,98 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,01, - 76,80; ЖХ/МС: время удерживания: 9,80 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 475,32 (МН ⁺).
40		
45	7.4.307	Аналогично получению N4-(2,2-дифтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина соли п-толуол-сульфоновой кислоты, N4-[2,2-дифтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина (118 мг, 0,25 ммоль) и бензолсульфоновая кислота (60 мг) вступали в реакцию с получением N4-(2,2-дифтор-2Н-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина соли бензол-сульфоновой кислоты в виде твердой массы белого цвета. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 2,63 (д, J=4,5 Гц, 3Н), 4,33 (с, 2Н), 6,56 (дт, J=2,4 и 6,9 Гц, 1Н), 7,10-7,37 (м, 8Н), 7,52-7,59 (м, 3Н), 7,96 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 9,53 (с, 1Н), 10,03 (с, 1Н), 11,98 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-

		d6): δ - 162,30, - 76,83; ЖХ/МС: время удерживания: 9,79 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 475,34 (МН ⁺).
5	7.4.308	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945416). 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,43 (с, 6Н), 2,99 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,49 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,61 (с, 3Н), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 11,08 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 164,38; ЖХ/МС: время удерживания: 10,24 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 523,45 (МН ⁺).
10	7.4.309	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945417). 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,43 (с, 6Н), 1,73 (с, 3Н), 3,08 (с, 3Н), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 9,40 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,87; ЖХ/МС: время удерживания: 10,03 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 452,26 (МН ⁺).
15		
20	7.4.310	Аналогично получению 4-(4-метоксикарбонилпиперазин)нитробензола, N-этил-4-нитроанилин (1 г) и ацетил хлорид (1 мл) вступали в реакцию с образованием N-ацетил-N-этил-4-нитроанилина. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,94 (с, 3Н), 3,81 (кв., J=7,2 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 8,30 (д, J=8,7 Гц, 2Н). N-Ацетил-N-этил-4-нитроанилин восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 2,7 атм в течение 1 ч. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 4-(N-ацетил-N-этиламино)анилина. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 1,09 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,82 (с, 3Н), 3,68 (кв., J=7,2 Гц, 2Н), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 2Н). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(N-ацетил-N-этиламино)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(N-ацетил-N-этиламино)фенил]-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 0,97 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,43 (с, 6Н), 1,68 (с, 3Н), 3,56 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 7,06 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,13 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 9,40 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,90; ЖХ/МС: время удерживания: 10,51 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 466,25 (МН ⁺).
25		
30	7.4.311	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(4-ацетилпиперазин)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(4-ацетилпиперазин)фенил]-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина (R945419). 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,43 (с, 6Н), 2,03 (с, 3Н), 2,96 (т, J=5,1 Гц, 2Н), 3,03 (т, J=4,8 Гц, 2Н), 3,56 (м, 4Н), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 11,08 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 164,40; ЖХ/МС: время удерживания: 8,70 мин.; чистота: 97,70%; МС (м/з): 507,55 (МН ⁺).
35	7.4.312	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(N-ацетил-N-метиламино)анилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(N-ацетил-N-метиламино)фенил]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,74 (с, 3Н), 3,09 (с, 3Н), 4,64 (с, 2Н), 7,13 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 8,13 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 9,39 (с, 1Н), 11,16 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 171,37; ЖХ/МС: время удерживания: 9,14 мин.; чистота: 91,43%; МС (м/з): 424,50 (МН ⁺).
40	7.4.313	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 4-(N-ацетил-N-этиламино)анилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-[4-(N-ацетил-N-этиламино)фенил]-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 0,98 (т, J=6,9 Гц, 3Н), 1,69 (с, 3Н), 3,57 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 9,40 (с, 1Н), 11,16 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 171,36; ЖХ/МС: время удерживания: 9,26 мин.; чистота: 91,13%; МС (м/з): 438,27 (МН ⁺).
45	7.4.314	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,4-диметоксианилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,64 (с, 3Н), 3,68 (с, 3Н), 4,63 (с, 2Н), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,20-7,23 (м, 2Н), 7,33 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 9,16 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,45; ЖХ/МС: время удерживания: 8,35 мин.; чистота: 94,21%; МС (м/з): 413,30 (МН ⁺).

5	7.4.315	N4-(2,2-Диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945423)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-морфолиноанилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,43 (с, 6Н), 2,99 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 4Н), 6,80 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,00 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 11,09 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 173,16; ЖХ/МС: время удерживания: 9,59 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 466,28 (МН ⁺).
	7.4.316	N2-[3-(N-Циклобутиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945424)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3-(циклобутиламинокарбонилметилениоксифенил)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-[3-(N-циклобутиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,42 (с, 6Н), 1,57-1,66 (м, 2Н), 1,90-2,04 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 4,25 (кв., J=8,4 Гц, 1Н), 4,33 (с, 2Н), 6,46 (дд, J=1,8 и 8,1 Гц, 1Н), 7,08 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,25 (дд, J=8,4 Гц, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,12 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 9,26 (с, 1Н), 11,06 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 171,41; ЖХ/МС: время удерживания: 11,46 мин.; чистота: 97,65%; МС (м/з): 508,45 (МН ⁺).
15	7.4.317	5-Фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945426)	1-(4-Нитрофенил)пиперазин (1 г), йодометан (0,3 мл) и гидрид натрия(500 мг) в ТГФ (10 мл) вступали в реакцию на протяжении ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой. Желтый осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой с получением 4-(4-метилпиперазин)нитробензола в виде твердой массы желтого цвета. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 2,45 (с, 3Н), 2,69 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,52 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 6,83 (д, J=9,3 Гц, 2Н), 8,12 (д, J=9,3 Гц, 2Н). 4-(4-Метилпиперазин)нитробензол восстанавливали при условии гидрогенолиза используя 10% Pd-C в метаноле при 2,7 атм в течение 1 ч. Катализатор затем отфильтровывали. Фильтрат выпаривали с получением 4-(4-метилпиперазин)анилина. 1Н ЯМР (CDCl3): δ 2,47 (с, 3Н), 2,75 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 3,16 (т, J=5,1 Гц, 4Н), 6,65 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 6,81 (д, J=8,7 Гц, 2Н). Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-(4-метилпиперазин)анилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 2,85 (с, 3Н), 3,16 (м, 2Н), 3,48 (м, 4Н), 3,69 (м, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,08 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 11,16 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,68; ЖХ/МС: время удерживания: 5,67 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
	7.4.318	N4-(2,2-Диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945427)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 4-(4-метилпиперазин)анилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,43 (с, 6Н), 2,71 (с, 3Н), 3,16 (ушир., 8Н), 6,84 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,96; ЖХ/МС: время удерживания: 7,08 мин.; чистота: 91,96%; МС (м/з): 479,25 (МН ⁺).
	7.4.319	N2-(3,5-Диметилфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945432)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3,5-диметиланилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 2,17 (с, 6Н), 4,62 (с, 2Н), 6,52 (с, 1Н), 7,22 (с, 2Н), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 9,19 (с, 1Н), 11,14 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,16; ЖХ/МС: время удерживания: 11,34 мин.; чистота: 90,04%; МС (м/з): 381,23 (МН ⁺).
40	7.4.320	N2-(3,5-Диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945433)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3,5-диметиланилин (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,5-диметилфенил)-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,42 (с, 6Н), 2,16 (с, 6Н), 6,51 (с, 1Н), 7,23 (с, 2Н), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 11,08 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,19; ЖХ/МС: время удерживания: 13,05 мин.; чистота: 95,71%; МС (м/з): 409,30 (МН ⁺).
	7.4.321	5-Фтор-N2-(3-изопропилфенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945434)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамин, 3-изопропиланилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(3-изопропилфенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,15 (д, J=6,9 Гц, 6Н), 2,74 (п, J=6,9 Гц, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 6,76 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,10 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 11,15 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,02; ЖХ/МС: время удерживания: 12,40 мин.; чистота: 92,20%; МС (м/з): 395,28 (МН ⁺).

5	7.4.322	N2-(3-Хлор-4-метилфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945439)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-хлор-4-метиланилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3-хлор-4-метилфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 2,22 (с, 3Н), 4,63 (с, 2Н), 7,13 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,38 (м, 2Н), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,31 (с, 1Н), 9,33 (с, 1Н), 11,13 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 171,47; ЖХ/МС: время удерживания: 12,66 мин.; чистота: 94,85%; МС (м/з): 401,13 (МН ⁺).
	7.4.323	5-Фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945440)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-метокси-5-трифторметиланилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфенил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 3,74 (с, 3Н), 4,63 (с, 2Н), 6,72 (с, 1Н), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 8,18 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 9,55 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 170,42; ЖХ/МС: время удерживания: 13,14 мин.; чистота: 86,65%; МС (м/з): 451,30 (МН ⁺).
	7.4.324	5-Фтор-N2-(индол-6-ил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945443)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 6-аминоиндол (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением 5-фтор-N2-(индол-6-ил)-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,62 (с, 2Н), 6,30 (с, 1Н), 7,17 (м, 2Н), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 8,10 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 9,11 (с, 1Н), 10,84 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,73; ЖХ/МС: время удерживания: 8,52 мин.; чистота: 81,74%; МС (м/з): 392,30 (МН ⁺).
20	7.4.325	N4-(2,2-Диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945444)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 6-аминоиндол (100 мг) и 2-хлор-N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,42 (с, 6Н), 6,30 (с, 1Н), 7,18 (м, 2Н), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 8,10 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 10,84 (с, 1Н), 11,04 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 172,86; ЖХ/МС: время удерживания: 9,91 мин.; чистота: 98,01%; МС (м/з): 420,18 (МН ⁺).
	7.4.326	N2-(3,5-Дихлорфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945454)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,5-дихлоранилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,5-дихлорфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,62 (с, 2Н), 6,99 (т, J=1,8 Гц, 1Н), 7,38 (с, 2Н), 7,70 (д, J=2,1 Гц, 2Н), 8,19 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,52 (с, 1Н), 9,66 (с, 1Н), 11,17 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 170,19; ЖХ/МС: время удерживания: 14,05 мин.; чистота: 85,53%; МС (м/з): 421,21 (МН ⁺).
	7.4.327	N2-(3-Бромфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945455)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-броманилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3-бромфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,63 (с, 2Н), 7,02 (дд, J=0,9 и 1,8 и 7,8 Гц, 1Н), 7,13 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J=0,9 и 8,1 Гц, 1Н), 7,99 (т, J=1,8 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,40 (с, 1Н), 9,47 (с, 1Н), 11,17 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 170,91; ЖХ/МС: время удерживания: 12,31 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 431,20 (МН ⁺).
40	7.4.328	N2-(3-трет-Бутилфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945456)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3-трет-бутиланилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3-трет-бутилфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 1,23 (с, 9Н), 4,62 (с, 2Н), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,11 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,63 (д, J=9,9 Гц, 1Н), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,12 (с, 1Н), 9,16 (с, 1Н), 11,12 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 171,99; ЖХ/МС: время удерживания: 13,16 мин.; чистота: 93,03%; МС (м/з): 409,29 (МН ⁺).
	7.4.329	N2-(3,4-Дифторфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945458)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 3,4-дифторанилин (100 мг) и 2-хлор-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин (50 мг) вступали в реакцию с получением N2-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N4-(2Н-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. 1Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 4,63 (с, 2Н), 7,27 (м, 2Н), 7,38 (с, 2Н), 7,88 (дд, J=2,7 и 8,1 и 14,1 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 9,46 (с, 1Н), 9,48 (с, 1Н), 11,17 (с, 1Н); 19F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d6): δ - 162,44, - 148,50, - 138,13; ЖХ/МС: время удерживания: 11,63 мин.; чистота: 84,89%; МС (м/з): 389,25 (МН ⁺).
		Синтез анилинов	
45	7.4.330	(S)-2-Метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	В раствор 2-амино-4-нитрофенола (6,6 г) в ДМФ (100 мл) при 0 °С единовременно добавляли твердую массу 95% NaH (1 г). Раствор перемешивали при 0 °С в течение 20 минут и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем единовременно добавляли (S)-(-)-метил-2-хлорпропионат (5 г) и нагревали реакционную смесь с применением ороси-

5			тельного конденсатора при 85 °С на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разделяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали три раза водой и один раз рассолом, после чего осушали над MgSO ₄ , отфильтровывали и уменьшали объем до примерно 15 мл за счет выпаривания с помощью ротационного испарителя. Остаток обрабатывали с помощью хроматографии с EtOAc/гексанами в изократном отношении 1:4. Очищенные порции объединяли и выпаривали и полученный полуфабрикатный материал рекристаллизовали из смеси EtOAc/гексаны с образованием (S)-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,82 (дд, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 4,90 (кв., 1Н), 1,42 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 209 (МН ⁺).
10	7.4.331	(S)-6-Амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	К раствору (S)-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина (2,5 г) в 250 мл EtOH/EtOAc (1:1; объем/объем) добавляли 500 мг 10% Pd/C (производства компании Degussa) и гидрогенизировали реакционную смесь в реакторе компании Парр (Parr) при 3,4 атм в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровывали через засыпку целита, выпаривали и сушили в вакууме с образованием 2,3 г (S)-6-Амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,60 (д, 1Н), 6,12 (м, 2Н), 4,40 (кв., 1Н), 1,32 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 179 (МН ⁺).
15	7.4.332	(R)-2-Метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	Аналогично получению (S)-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина, в результате реакции (R)-(+)-метил-2-хлорпропионата с 2-амино-4-нитрофенолом получали (R)-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,82 (дд, 1Н), 7,76 (д, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 4,90 (кв., 1Н), 1,42 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 209 (МН ⁺).
	7.4.333	(R)-6-Амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	Аналогично получению (S)-6-амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина, в результате гидрогенизации (R)-2-метил-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина получали (R)-6-амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,60 (д, 1Н), 6,12 (м, 2Н), 4,40 (кв., 1Н), 1,32 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 179 (МН ⁺).
20	7.4.334	7-Амино-4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин	Соединение готовили в соответствии с процедурой, приведенной в публикации: J. Med Chem, 2002, 45(16), 3394-3405.
25	7.4.335	(+)-2-(2-Гидроксиэтил)-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	В раствор 2-Амино-4-нитрофенола (16,5 г) в ДМФ (100 мл) при 0 °С единовременно добавляли твердую массу 95% NaN (3 г). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 20 минут и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем в реакционную смесь добавляли 2-бромбутиролкетон (13,8 мл) и грели при 85°С на протяжении ночи с использованием оросительного конденсатора. Реакционную смесь концентрировали до примерно 25 мл и разводили 25 мл MeOH. Перемешивая, добавляли 400 мл деионизированной воды и осаждали, а затем собирали продукт реакции с помощью фильтрации и сушили в воронке в течение 4 ч, в результате чего получали (+)-2-(2-гидроксиэтил)-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,82 (дд, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 4,90 (м, 1Н), 4,70 (т, 1Н), 3,8 (м, 2Н), 1,96 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 100%; МС (м/з): 239 (МН ⁺).
30	7.4.336	(+)-6-Амино-2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин	Раствор (+)-2-(2-гидроксиэтил)-6-нитро-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина (1 г) в EtOH/EtOAc (100 мл; 1:1 объем/объем) гидрогенизировали при 3,4 атм в присутствии 200 мг 10% Pd/C (производства компании Degussa), в результате чего получали (+)-6-амино-2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 6,60 (д, 1Н), 6,12 (м, 2Н), 4,58 (т, 1Н), 4,40 (м, 1Н), 3,57 (м, 2Н), 1,76 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 209 (МН ⁺).
35	7.4.337	(S)-2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (S)-6-амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина получали (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,2 (д, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 6,95 (д, 1Н), 4,62 (кв., 1Н), 1,41 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 309 (МН ⁺).
	7.4.338	N2-хлор-5-фтор-N4-(2-(R)-метил-1,4-бензоксазин-3-он-6-ил)-пиримидинамин	
40	7.4.339	(R)-2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (R)-6-амино-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина получали (R)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,2 (д, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 6,95 (д, 1Н), 4,62 (кв., 1Н), 1,41 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 309 (МН ⁺).
45	7.4.340	(+)-2-Хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, в результате реакции 2,4-дихлор-5-фторпиримидина и (+)-6-амино-2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазина получали (+)-2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-4-пиримидинамин. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,2 (д, 1Н), 7,22 (м, 2Н), 6,95 (д, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 3,56 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 339 (МН ⁺).
	7.4.341	2-Хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 7-амино-4,4-диметил-2Н,4Н-1,3-диоксо-изохинолин вступали в реакцию с образованием 2-хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,38 (д, 1Н), 8,05 (м, 2Н),

		7,78 (д, 1H), 1,47 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 335 (МН ⁺).
5	7.4.342	(S)-5-Фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909317) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, (S)-2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3-(N-метиламинокарбонилметилениоксифенил)анилин вступали в реакцию с образованием (S)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1H), 7,23 (м, 4H), 7,04 (т, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,53 (дд, 1H), 4,61 (кв., 2H), 4,37 (с, 2H), 2,61 (д, 3H), 1,40 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 453 (МН ⁺)
10	7.4.343	N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)-карбонилметилениоксифенил]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909318) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-(N-метиламинокарбонилметилениоксифенил)анилин вступали в реакцию с образованием N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,30 (дд, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,43 (дд, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,44 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 479 (МН ⁺).
15	7.4.344	(R)-5-Фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909317) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, (R)-2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3-(N-метиламинокарбонилметилениоксифенил)анилин вступали в реакцию с образованием (R)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1H), 7,23 (м, 4H), 7,04 (т, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,53 (дд, 1H), 4,61 (кв., 2H), 4,37 (с, 2H), 2,61 (д, 3H), 1,40 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 96%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).
20	7.4.345	N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909320) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-гидрокси-5-метиланилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,22 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,62 (м, 3H), 1,50 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 456 (МН ⁺).
25	7.4.346	(S)-N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909321) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием (S)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,12 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,22 (м, 3H), 6,97 (м, 1H), 4,61 (кв., 1H), 3,78 (с, 3H), 1,40 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 430 (МН ⁺).
30	7.4.347	(R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R909322) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, (R)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием (R)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,12 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,22 (м, 3H), 6,97 (м, 1H), 4,61 (кв., 1H), 3,78 (с, 3H), 1,40 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 97%; МС (м/з): 430 (МН ⁺).
35	7.4.348	N2-(3,5-Диметоксифенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R909323) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-диметоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,18 (д, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,75 (м, 3H), 3,30 (с, 6H), 1,52 (с, 6H); ЖХ/МС: чистота: 91%; МС (м/з): 452 (МН ⁺).
40	7.4.349	(S)-N2-(3,5-Дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908946) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, (S)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3,5-дихлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием (S)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,07 (д, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 4,61 (кв., 1H), 3,75 (с, 3H), 1,21 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (МН ⁺).
45	7.4.350	(R)-N2-(3,5-Дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908947) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, (R)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3,5-дихлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием (R)-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,07 (д, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,09 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 4,61 (кв., 1H), 3,75 (с, 3H), 1,21 (д, 3H); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 465 (МН ⁺).
	7.4.351	(+)-N2-(3,5-Диметоксифенил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R908950) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-4-пиримидинамин и 3,5-диметоксианилин вступали в реакцию с образованием (+)-N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1H), 7,23 (м, 2H), 6,95 (м, 3H), 6,02 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,60 (м, 7H), 1,90 (м, 2H); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з):

		456 (МН ⁺).
5	7.4.352	(+)-N2-(3-Хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R908951) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием (+)-N2-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-фтор-N4-[2-(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,41 (м, 1Н), 7,20 (м, 2Н), 6,97 (м, 2Н), 4,61 (м, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 3,50 (м, 2Н), 1,90 (м, 2Н); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 460 (МН ⁺).
10	7.4.353	(с,S)-N2,N4-Бис-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R908952) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, (S)-2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и (S)-6-амино-2-метил-4Н-бенз[1,4]оксазин вступали в реакцию с образованием (с,S)-N2,N4-бис-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1Н), 7,23 (м, 2Н), 7,15 (м, 1Н), 7,04 (м, 1Н), 6,92 (м, 2Н), 4,58 (м, 2Н), 1,38 (м, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 451 (МН ⁺).
15	7.4.354	(S)-N2-(3,5-Диметоксибензил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908953) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, (S)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3,5-диметоксианилин вступали в реакцию с образованием (S)-N2-(3,5-диметоксибензил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1Н), 7,23 (м, 1Н), 7,19 (м, 1Н), 6,95 (м, 3Н), 6,05 (м, 1Н), 4,61 (кв., 1Н), 3,60 (с, 6Н), 1,40 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
20	7.4.355	(R)-N2-(3,5-Диметоксибензил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908954) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, (R)-N2-хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-4-пиримидинамин и 3,5-диметоксианилин вступали в реакцию с образованием (R)-N2-(3,5-диметоксибензил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,04 (д, 1Н), 7,23 (м, 1Н), 7,19 (м, 1Н), 6,95 (м, 3Н), 6,05 (м, 1Н), 4,61 (кв., 1Н), 3,60 (с, 6Н), 1,40 (д, 3Н); ЖХ/МС: чистота: 98%; МС (м/з): 426 (МН ⁺).
25	7.4.356	N2-(3,5-Дихлор-4-метоксибензил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R908955) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-дихлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3,5-дихлор-4-метоксибензил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,22 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 8,02 (дд, 1Н), 7,62 (м, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 1,50 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 491 (МН ⁺).
30	7.4.357	N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-N2-(индазол-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R908956) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-N2-(индазол-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,28 (м, 2Н), 8,17 (м, 2Н), 8,05 (м, 2Н), 7,95 (с, 1Н), 7,62 (м, 3Н), 7,23 (м, 1Н), 1,48 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 432 (МН ⁺).
35	7.4.358	N4-(3,3-Диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R908586) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-N4-(3,3-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3,5-диметиланилин вступали в реакцию с образованием N4-(3,3-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(3,5-диметилфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,02 (д, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 6,80 (м, 1Н), 6,77 (м, 1Н), 6,60 (м, 1Н), 6,50 (м, 1Н), 3,75 (с, 2Н), 2,15 (с, 6Н), 1,15 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 95%; МС (м/з): 394 (МН ⁺).
40	7.4.359	N2-(3-Хлор-4-метоксибензил)-N4-(3,3-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R908587) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-N4-(3,3-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 3-хлор-4-метоксианилин вступали в реакцию с образованием N2-(3-хлор-4-метоксибензил)-N4-(3,3-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,01 (д, 1Н), 7,81 (м, 1Н), 7,58 (м, 1Н), 6,97 (м, 1Н), 6,80 (м, 2Н), 6,60 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 3,74 (с, 2Н), 1,15 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 94%; МС (м/з): 430 (МН ⁺).
45	7.4.360	N4-(3,3-Диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908591) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-N4-(3,3-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(индазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,19 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,58 (м, 1Н), 7,22 (м, 1Н), 6,97 (м, 1Н), 6,64 (м, 1Н), 3,77 (с, 2Н), 1,15 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 92%; МС (м/з): 406 (МН ⁺).
	7.4.361	N4-(3,3-Диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(N1-метилиндазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R908592) Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксибензил)-2,4-пиримидиндиамина, N2-хлор-N4-(3,3-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-N1-метилиндазол вступали в реакцию с образованием N4-(3,3-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(N1-метилиндазол-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,16 (с, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,22 (м, 1Н), 6,97 (м, 2Н), 6,64 (м, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 3,77 (с, 2Н), 1,15 (с, 6Н); ЖХ/МС: чистота: 93%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).

7.4.362	(R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовая соль толуол-сульфоновой кислоты (R908580)	Аналогично получению N2-(3,5-диметоксифенил)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты, в результате реакции (R)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина с моногидритом п-толуол-сульфоновой кислотой получали (R)-N2-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовую соль толуол-сульфоновой кислоты.
5	Получение Амининдазолинов	
10	7.4.363	1-(2-Этоксикарбонилэтил)-5-нитроиндазолин и 2-(2-этоксикарбонилэтил)-5-нитроиндазолин
15	7.4.364	5-Амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин
20	7.4.365	5-Амино-2-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин
25	7.4.366	1-Метил-6-нитроиндазолин и 2-метил-6-нитроиндазолин
30	7.4.367	6-Амино-1-метилиндазолин
35	7.4.368	6-Амино-2-метилиндазолин
40	7.4.369	2-Хлор-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-пиримидинамин
45	7.4.370	2-Хлор-N4-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин
	7.4.371	2-Хлор-N4-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин
	7.4.372	N4-(2,6-Диметоксипирид-3-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-

		фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935381)	диметоксипирид-3-ил)- N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,08 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,67 (с, 1H), 7,42 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,34 (д, 1H, J=9,4 Гц), 6,46 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,51 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,96 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,91 (с, 1H), 3,83 (с, 1H), 2,85 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,05 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,94 мин.; чистота: 90%; МС (м/з): 482 (МН ⁺).
5			
10	7.4.373	N4-(4-Хлорфенил)-5-фтор-N2-[1-[2-(N-метиламино)карбонилэтил]-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935382)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-хлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-[1-[2-(N-метиламино)карбонилэтил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,44 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,07 (с, 1H), 7,85 (д, 2H, J=9,4 Гц), 7,82 (дд, 2H, J=2,9 и 8,8 Гц), 7,52 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,46 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,34 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,53 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,63 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,49 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,58 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 440 (МН ⁺).
15	7.4.374	N4-(4-Хлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935383)	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(4-хлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин вступал в реакцию с гидридом диизобутил-литий-алюминия с образованием N4-(4-хлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,44 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=4,2 Гц), 8,07 (с, 1H), 7,85 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,82 (дд, 2H, J=2,9 и 8,8 Гц), 7,52 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,46 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,56 (т, 1H, J=5,2 Гц), 4,39 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,35 (кажущийся кв., 2H, J=6,4 Гц), 1,93 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,85 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
20	7.4.375	N4-(3,4-Дифторфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935384)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дифторфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,30 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,66 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,47-7,32 (м, 3H), 4,60 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,90 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,45 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 457 (МН ⁺).
25	7.4.376	N4-(3,4-Дифторфенил)-5-фтор-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935385)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дифторфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонилэтил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,49 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,08-8,00 (кажущийся с, 2H), 2,87 (с, 1H), 7,83 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,56-7,49 (м, 3H), 7,36 (дд, 1H, J=8,8 и 20,1 Гц), 4,52 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,63 (т, 2H, J=6,4 Гц), 2,59 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,44 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 442 (МН ⁺).
30			
35	7.4.377	N4-(3,4-Дифторфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935386)	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дифторфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин вступал в реакцию с гидридом диизобутил-литий-алюминия с образованием N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,49 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,07-8,03 (кажущийся с, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,33 (дд, 1H, J=8,8 и 19,3 Гц), 4,56 (т, 1H, J=4,7 Гц), 4,39 (т, 2H, J=6,5 Гц), 3,35 (кв.т, 2H, J=6,5 Гц), 1,93 (кв., 2H, J=6,5 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,86 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 415 (МН ⁺).
40	7.4.378	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935389)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,25 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,72 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,35 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,59 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,90 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,10 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 490 (МН ⁺).
45	7.4.379	N4-(3,4-Дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935390)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонилэтил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,55 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,08 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,55-7,44 (м, 3H), 4,52 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,63 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,50 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,83 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 475 (МН ⁺).
	7.4.380	N4-(3,4-Дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935391)	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин вступал в реакцию с гидридом диизобутил-литий-алюминия с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-

		гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,67 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,17 (кажущийся т, 1H, J=2,3 Гц), 8,08 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,62 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,59 – 7,53 (м, 2H), 4,47 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,44 (кажущийся т, 2H, J=6,4 Гц), 2,02 (кв., 2H, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,31 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 448 (МН ⁺).
5	7.4.381	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,40 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,77 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,24-4,15 (м, 4H), 3,81 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,19 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 393 (МН ⁺).
10	7.4.382	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,68 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,13 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,58 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,53 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,22 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 3,77 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 13,48 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
15	7.4.383	Аналогично получению 2-хлор-N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамина, 2,4-дихлор-5-фторпиримидин и 6-амино-1-метил-индазолин вступали в реакцию с образованием 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,15 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,98 (кажущийся с, 1H), 7,72 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,39 (д, 1H, J=8,2 Гц), 3,81 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,45 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 278 (МН ⁺).
20	7.4.384	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 4-амино-2-хлор-6-метилфенолом с получением N2-(3-хлор-4-гидрокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,48 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,56 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,21 (д, 1H, J=2,3 Гц), 3,87 (с, 3H), 1,99 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,13 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
25	7.4.385	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амино-2-(2-метокси-4-метоксикарбонилбензил)индазолином с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-метоксикарбонилбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ЖХ/МС: время удерживания: 14,80 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 568 (МН ⁺).
30	7.4.386	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амино-2-(2-метокси-3-метоксикарбонилбензил)индазолином с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[2-(2-метокси-4-метоксикарбонилбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,80 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=4,4 Гц), 7,90 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, J=3,5 Гц), 7,61 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,52 (с, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,15 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,09 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,5 Гц), 5,59 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,77 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 12,16 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 563 (МН ⁺).
35	7.4.387	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-метоксикарбонилбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидинамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2-метокси-4-(N-метиламинокарбонил)бензил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,15 (с, 1H), 8,42 (кв.т, 1H, J=3,5 Гц), 8,20 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,3 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,45 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H, J=1,2 и 7,6 Гц), 7,28-7,26 (м, 2H), 7,18 (дд, 1H, J=2,3 и 8,3 Гц), 6,93 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,77 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 5,52 (с, 2H), 4,18 (с, 4H), 3,88 (с, 3H), 2,76 (д, 3H, J=3,5 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,03 мин.; чистота: 91%; МС (м/з): 556 (МН ⁺).
40	7.4.388	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,66 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,16-8,05 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,59 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=1,9 и 8,8 Гц), 7,24 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,39 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 357 (МН ⁺).
45	7.4.389	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дифторфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,15 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=8,8

		Гц), 7,50-7,52 (м, 1Н), 7,37 (дд, 1Н, J=8,3 и 19,4 Гц), 7,21 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 3,84 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 11,78 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 371 (МН ⁺).
5	7.4.390	Аналогично получению N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,43 (с, 1Н), 9,37 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,99 (с, 1Н), 7,83-7,81 (м, 2Н), 7,69-7,65 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,21 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 7,11 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 3,82 (с, 3Н), 3,72 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 10,60 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
10	7.4.391	Аналогично получению N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазол вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,65 (с, 1Н), 9,53 (с, 1Н), 8,22 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,12 (т, 1Н, J=2,9 Гц), 8,00 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,82 (кажущийся дд, 1Н, J=2,9 и 8,8 Гц), 7,57 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,53 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,28 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,34 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 3,94 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 2,83 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 1,04 (т, 3Н, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 14,36 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 490 (МН ⁺).
15	7.4.392	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламино)карбонилэтил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,64 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,22 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,13 (т, 1Н, J=2,9 Гц), 7,95 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,85-7,79 (м, 2Н), 7,58 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,55 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,33 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 2,60 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 2,48 (д, 3Н, J=3,5 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,09 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 475 (МН ⁺).
20	7.4.393	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина вступал в реакцию с гидрид диизобутил-литий-алюминия с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,72 (с, 1Н), 9,59 (с, 1Н), 8,29 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,20 (т, 1Н, J=2,9 Гц), 8,02 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,90 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,66 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,61 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,38 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,58 (т, 1Н, J=4,7 Гц), 4,26 (кажущийся т, 2Н, J=6,4 Гц), 3,36 (кажущийся т, 2Н, J=7,0 Гц), 1,94 (кв., 2Н, J=6,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,84 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 448 (МН ⁺).
25		
30	7.4.394	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,41 (с, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 8,01 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,83 (т, 1Н, J=2,9 Гц), 7,71-7,66 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,27 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,10 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,28 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 3,93 (кв.т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,82 (с, 3Н), 2,80 (т, 2Н, J=6,4 Гц), 1,03 (т, 3Н, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,77 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 486 (МН ⁺).
35	7.4.395	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина вступал в реакцию с гидридом диизобутил-литий-алюминия с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,38 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,95 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,84 (кажущийся т, 1Н, J=2,9 Гц), 7,70-7,65 (м, 1Н), 7,55 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,10 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,48 (т, 1Н, J=5,3 Гц), 4,13 (т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,82 (с, 3Н), 3,26 (т, 2Н, J=7,0 Гц), 1,83 (кажущийся кв., 2Н, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,34 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 443 (МН ⁺).
40	7.4.396	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,64 (с, 1Н), 9,27 (с, 2Н), 8,08 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,98 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н, J=2,9 Гц), 7,73 (дд, 1Н, J=2,9 и 8,8 Гц), 7,51 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,25 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 7,04 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 3,78 (с, 3Н). ЖХ/МС: время удерживания: 9,46 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 385 (МН ⁺).
45	7.4.397	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидинамин и гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,39 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н, J=3,5 Гц), 7,96 (с, 1Н), 7,86 (д, 1Н, J=1,2 Гц), 7,83 (д, 1Н, J=2,3 Гц), 7,79 (кв.т, 1Н, J=4,7 Гц), 7,68 (дд, 1Н, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,54 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,28 (т, 2Н, J=7,0 Гц), 3,82 (с, 3Н), 3,30 (д, 3Н, J=4,7 Гц), 2,56 (т, 2Н, J=7,0 Гц). ЖХ/МС:

		время удерживания: 8,98 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 471 (МН ⁺).
5	7.4.398	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-пиримидинамин и 1-метил-5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,32 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,12-8,11 (м, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,79 (кажущийся д, 1H, J=1,8 Гц), 7,51-7,47 (м, 3H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,13 (дд, 1H, J=8,8 и 11,1 Гц), 3,98 (с, 3H), 3,68 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,18 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
10	7.4.399	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,60 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,16 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,13-8,11 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 3H), 3,99 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,87 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 387 (МН ⁺).
15	7.4.400	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,21 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,96 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,57 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,36 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,89 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,00 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,57 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,80 мин.; чистота: 99%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).
20	7.4.401	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 3-хлор-4-метокси-5-метиланилином с образованием N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,88 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,63 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,45 (дд, 1H, J=1,9 и 8,8 Гц), 7,42 (д, 1H, J=2,3 Гц), 3,63 (с, 3H), 2,01 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,87 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
25	7.4.402	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,71 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,20 (т, 1H, J=2,3 Гц), 8,22 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,16 (кажущийся д, 1H, J=2,3 Гц), 8,07 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,47 (т, 1H, J=8,8 Гц), 7,25 (дд, 1H, J=1,8 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,02 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 373 (МН ⁺).
30	7.4.403	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,36 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,97 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,50 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,46 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,39 (дд, 1H, J=1,8 и 8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,87 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 387 (МН ⁺).
35	7.4.404	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифенил)-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,70 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,07 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,54 (дд, 1H, J=3,5 и 8,8 Гц), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,26 (дд, 1H, J=1,2 и 8,2 Гц), 7,11 (дд, 1H, J=8,8 и 11,8 Гц), 3,72 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,34 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
40	7.4.405	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-пиримидинамин и 5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифенил)-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,84 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,09 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,83 (с, 1H), 7,49 (дд, 1H, J=2,3 и 8,3 Гц), 7,43 (дд, 1H, J=2,3 и 8,3 Гц), 7,37 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,11 (дд, 1H, J=8,8 и 11,1 Гц), 3,67 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,09 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 369 (МН ⁺).
45	7.4.406	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-{4H-имидазо[2,1-с]-бенз[1,4]оксазин-8-ил}-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 3-хлор-4-метокси-5-метиланилином с образованием N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-{4H-имидазо[2,1-с]-бенз[1,4]оксазин-8-ил}-2,4-пиримидиндиамина. ¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,48 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,5 Гц), 7,99 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,71 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,35 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,31 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,13 (д, 2H, J=8,8 Гц), 5,26 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,01 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,68 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 453 (МН ⁺).

5

7.4.407	N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935419)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 3-хлор-4-метокси-5-метиланилином с образованием N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,17 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,99 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,58 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,37 –7,33 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ЖХ/МС: время удерживания: 12,15 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 413 (МН ⁺).
7.4.408	N2-(3,5-Диметоксифенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935420)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 3,5-диметоксанилином с получением N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,67 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,36 (д, 1H, J=4,9 Гц), 8,01 (с, 2H), 7,72 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,32 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,70 (с, 2H), 6,21 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,52 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,75 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 395 (МН ⁺).
7.4.409	N2-(4-Хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935421)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 4-хлор-2,5-диметоксанилином с образованием N2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,56 (с, 2H), 8,13 (д, 1H, J=4,5 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81 (д, 1H, J=5,0 Гц), 7,62 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=5,0 и 8,8 Гц), 7,06 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,30 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 12,81 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 429 (МН ⁺).
7.4.410	N2-(3,5-Диметоксифенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935423)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 3,5-диметоксанилином с образованием N2-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,52 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,30 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,03 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,42-7,37 (м, 1H), 6,68 (д, 2H, J=2,3 Гц), 6,15 (д, 1H, J=2,3 Гц), 3,49 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,23 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).

10

15

20

25

7.4.411	N2-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935424)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амин-2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазином с получением N2-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,65 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,06 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,67 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,13 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,00 (с, 1H), 6,78 (д, 1H, J=8,8 Гц), 3,91 (с, 3H), 1,36 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,20 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
7.4.412	N4-(3-Хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935425)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-6-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,57 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,06 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,86 (д, 1H, J=0,7 Гц), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,57 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=9,0 и 8,8 Гц), 7,24 (тд, 1H, J=1,4, 9,0 и 8,8 Гц), 3,79 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 12,34 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 387 (МН ⁺).
7.4.413	N4-(3-Хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935426)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,47 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,01-7,98 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,34 (кажущийся т, 1H, J=9,0 Гц), 3,99 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,80 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 386 (МН ⁺).
7.4.414	N4-(3-Хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935427)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 12,72 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,08-8,04 (м, 2H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,58 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,35 (т, 1H, J=9,0 Гц), 7,26 (д, 1H, J=8,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 10,26 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 373 (МН ⁺).

30

35

40

45

7.4.415	N4-(3-Хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935428)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-аминоиндазолин вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-фторфенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,14 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=4,9 Гц), 7,97-7,89 (м, 3H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,49 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,40 (д, 1H, J=10,8 Гц), 7,34 (д, 1H, J=10,8 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,42 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 373 (МН ⁺).
7.4.416	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (1,5 г, 3,57 ммоль) в MeOH (20 мл) охлаждали до 0 °С. Затем к содержимому по каплям в течение 5 мин добавляли бензолсульфовую кислоту (0,594 г, 3,75	

5	2,4-пиримидиндиаминовая соль бензолсульфоновой кислоты (R935429)	ммоль, 98%), растворенную в CH ₃ CN (20 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали (15 мин) при той же температуре и давали нагреться до комнатной температуры (60 мин). Из прозрачного раствора выпадал осадок. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH (4 мл) и растирали в порошок со смесью EtOAc и н-гексанов. Полученную твердую фазу отфильтровывали и сушили при условии глубокого вакуума с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовой соли бензол-сульфоновой кислоты. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,70 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,00 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,67 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,19 (дд, 1H, J=8,8 и 1,8 Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,87 (д, 1H, J=8,0 Гц), 1,36 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,39 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
10	7.4.417 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовая соль п-толуолсульфоновой кислоты (R935430)	Аналогично получению N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовой соли бензол-сульфоновой кислоты, N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин вступал в реакцию с моногидратом п-толуол-сульфоновой кислоты с получением N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиаминовой соли п-толуол-сульфоновой кислоты. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,70 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,99 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,72 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,46 (д, 2H, J=8,0 Гц), 7,34 (дд, 1H, J=2,3 и 8,5 Гц), 7,19 (дд, 1H, J=2,3 и 8,5 Гц), 7,12 (с, 1H), 7,10 (д, 2H, J=8,0 Гц), 6,87 (д, 1H, J=8,5 Гц), 2,27 (с, 3H), 1,36 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,39 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
15	7.4.418 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935431)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,79 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=4,9 Гц), 7,91 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,63 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,21 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,19 (с, 1H), 6,89 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,58 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,89 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,36 (с, 6H), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,52 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 520 (МН ⁺).
20	7.4.419 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935432)	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин вступал в реакцию с гидридом диэтилол-литий-алюминия. После традиционной обработки и очистке на силикагеле с помощью колонной хроматографии с 2% смесью MeOH:EtOAc получали N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин в виде твердой массы белого цвета. ЖХ/МС: время удерживания: 7,75 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 478 (МН ⁺).
25	7.4.420 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935433)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,64 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,82 (кв.т, 1H, J=4,4 Гц), 7,78 (с, 1H), 7,45 (кажущийся д, 2H, J=8,4 Гц), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,89 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,50 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,62 (т, 2H, J=7,0 Гц), 2,50 (д, 3H, J=4,4 Гц), 1,40 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,45 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 505 (МН ⁺).
30	7.4.421 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935434)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 6-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,73 (с, 1H), 10,11 (ушир.с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=4,7 Гц), 7,94 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,61 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,29-7,24 (м, 3H), 6,86 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,35 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,94 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 2,83 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,38 (с, 6H), 1,03 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,64 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 520 (МН ⁺).
35	7.4.422 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935435)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилениоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-6-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и Me ₂ NH.HCl вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,61 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,86 (с, 1H), 7,81 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,27-7,25 (кажущийся м, 1H), 6,86 (д, 1H, J=8,5 Гц), 4,33 (т, 2H, J=6,8 Гц), 2,49 (д, 3H, J=3,8 Гц), 1,39 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,32 мин.; чистота: 92%; МС (м/з): 505 (МН ⁺).
40	7.4.423 N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(метоксикарбонил)метил-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пи-	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-1-(метоксикарбонил)метил-индазолин вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[1-(метоксикарбонил)
45		

		метил-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,79 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,23 (д, 1H, J=5,0 Гц), 7,95 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,23 (дд, 1H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,19 (с, 1H), 6,89 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,36 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,36 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,58 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 492 (МН ⁺).
5		
10	7.4.424	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламинокарбонил) метилиндазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина (R935437). ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,64 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,98 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,80 (с, 1H), 7,46 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,41 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,22 (кажущийся с, 1H), 6,89 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,96 (с, 2H), 2,59 (д, 3H, J=4,7 Гц), 1,40 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,44 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 491 (МН ⁺).
15	7.4.425	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-5-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амин-2,2-диметил-4H-бенз[1,4]оксазин-3-оном с образованием N2-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,97 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,94 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H, J=2,0 и 8,8 Гц), 7,45 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,17 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,14 (с, 1H), 6,72 (д, 1H, J=9,1 Гц), 1,35 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,46 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
20	7.4.426	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(1-метилиндазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амин-2,2-диметил-4H-бенз[1,4]оксазин-3-оном с получением N2-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,67 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=4,9 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=2,3 и 8,5 Гц), 6,95 (с, 1H), 6,81 (д, 1H, J=8,5 Гц), 4,01 (с, 3H), 1,34 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,45 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
25	7.4.427	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(индазолин-6-ил)-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амин-2,2-диметил-4H-бенз[1,4]оксазин-3-оном с образованием N2-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,57 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=4,4 Гц), 7,99 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,50-7,47 (дд, 1H, J=2,5 и 8,5 Гц), 7,20 (дд, 1H, J=2,5 и 8,5 Гц), 7,06 (с, 1H), 6,76 (д, 1H, J=8,5 Гц), 1,34 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,26 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 420 (МН ⁺).
30	7.4.428	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 5-аминоиндазолином с образованием N4-(3,4-диметоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 12,82 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=3,8 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,35 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,90 (д, 1H, J=8,5 Гц), 3,76 (с, 3H), 3,62 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,06 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 381 (МН ⁺).
35	7.4.429	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин вступал в реакцию с 6-амино-1-(2-метокси-4-метоксикарбонилбензил)индазолином с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[1-(2-метокси-4-метоксикарбонилбензил)индазолин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,72 (с, 1H), 10,19 (ушир.с, 2H), 8,24 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,00 (д, 1H, J=0,9 Гц), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,44 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,40 (дд, 1H, J=1,7 и 8,0 Гц), 7,26 (дд, 2H, J=1,7 и 8,8 Гц), 7,21 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,0 Гц), 5,39 (с, 2H), 3,8 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,34 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 12,04 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 598 (МН ⁺).
40	7.4.430	Аналогично получению N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина соли бензол-сульфоновой кислоты, N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина вступал в реакцию с п-толуол-сульфоновой кислотой с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина соли п-толуол-сульфоновой кислоты. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,12 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=4,1 Гц), 8,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,66 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,55 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,46 (д, 2H, J=7,9 Гц), 7,20 (д, 1H, J=8,5 Гц), 3,82 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,39 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 420 (МН ⁺). ЖХ/МС: время удерживания: 13,48 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
45	7.4.431	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 2-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-(2-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,59 (с, 1H), 9,33

		(с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=3,8 Гц), 8,16 (с, 1H), 8,10 (т, 1H, J=2,3 Гц), 7,97 (с, 1H), 7,94 (дт, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,53 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,51 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,19 (дд, 1H, J=1,2 и 8,8 Гц), 4,08 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 12,08 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
5	7.4.432	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 2-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(2-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,77 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,35 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,31 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,64 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,40 (с, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H, J=1,5 и 8,8 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,5 Гц), 4,12 (с, 3H), 1,40 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,93 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 434 (МН ⁺).
10	7.4.433	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 2-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(2-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,34 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,8 Гц), 8,03 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,73 (т, 1H, J=2,5 Гц), 7,50 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,9 Гц), 7,15 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,06 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,88 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,29 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 399 (МН ⁺).
15	7.4.434	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-2-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин вступали в реакцию с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[2-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,18 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=4,7 Гц), 8,23 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,57 (д, 1H, J=9,4 Гц), 7,52 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,29 (д, 1H, J=9,4 Гц), 4,63 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,03 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,00 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,12 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 12,53 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 490 (МН ⁺).
20	7.4.435	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-2-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин вступали в реакцию с получением N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,80 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=5,0 Гц), 8,19 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,23 (д, 2H, J=9,1 Гц), 7,19 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, J=9,1 Гц), 4,61 (т, 2H, J=6,4 Гц), 4,03 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,00 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,36 (с, 6H), 1,11 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,96 мин.; чистота: 95%; МС (м/з): 520 (МН ⁺).
25		
30	7.4.436	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-пиримидинамин и 1-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифенил)-N2-(1-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,61 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,37 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,96 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,46 (дд, 1H, J=2,3 и 8,0 Гц), 7,27-7,12 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 10,86 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
35	7.4.437	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-5-фтор-N-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-пиримидинамин и 2-метил-6-аминоиндазол вступали в реакцию с получением 5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифенил)-N2-(2-метилиндазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,18 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, J=4,8 Гц), 7,84 (с, 1H), 7,61 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,48 (дд, 1H, J=2,3 и 8,0 Гц), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,18-7,10 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,65 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,23 мин.; чистота: 97%; МС (м/з): 383 (МН ⁺).
40	7.4.438	Аналогично получению N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N4-(индазолин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамина соли бензол-сульфоновой кислоты, N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина вступал в реакцию с 2 эквивалентами моногидрата п-толуол-сульфоновой кислоты. Прозрачную реакционную смесь концентрировали, растирали с эфиром и перемешивали на протяжении ночи в атмосфере N ₂ . Образовавшийся белый осадок собирали с помощью фильтрации с получением N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина соли бис п-толуол-сульфоновой кислоты. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,67 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, J=5,0 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,63 (с, 1H), 7,53 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,46 (д, 4H, J=8,2 Гц), 7,38 (дд, 1H, J=1,4 и 8,8 Гц), 7,10 (д, 4H, J=8,2 Гц), 4,45 (т, 2H, J=6,7 Гц), 3,39 (т, 2H, J=6,7 Гц), 2,27 (с, 6H), 1,96 (кв., 2H, J=6,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 13,52 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 404 (МН ⁺).
45		
	7.4.439	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметилоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3,4-дихлорфенил)-N2-[2-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидинамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-N2-[2-(2-(N-метиламинокарбонил)этил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-

			d6): δ 9,50 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,11 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,07 (т, 1H, J=2,6 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (кв.т, 1H, J=4,4 Гц), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,45 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,43 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,29 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 4,51 (т, 2H, J=6,7 Гц), 2,69 (т, 2H, J=6,7 Гц), 2,47 (д, 3H, J=4,4 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,50 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 475 (МН ⁺).
5	7.4.440	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-{2-[2(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-5-ил}-2,4-пиримидиндиамин (R935453)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-N2-[2-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-{2-[2(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил}-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,63 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,06 (д, 1H, J=3,5 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (т, 1H, J=4,4 Гц), 7,43 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,33-7,25 (м, 3H), 6,88 (д, 1H, J=8,5 Гц), 4,53 (т, 2H, J=6,7 Гц), 2,73 (т, 2H, J=6,7 Гц), 2,53 (д, 3H, J=4,4 Гц), 1,41 (с, 6H). ЖХ/МС: время удерживания: 7,19 мин.; чистота: 100%; МС (м/з): 505 (МН ⁺).
10	7.4.441	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935458)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 1-метил-5-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(1-метилиндазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,29 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,24 (д, 1H, J=5,0 Гц), 7,89 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,60 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,54 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,39 (дд, 1H, J=2,0 и 9,1 Гц), 7,09 (д, 1H, J=9,1 Гц), 4,00 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 9,92 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 401 (МН ⁺).
15	7.4.442	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R935459)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-аминоиндазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-(индазолин-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,59 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,10 (д, 1H, J=4,1 Гц), 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,60 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,42 (с, 2H), 7,08 (д, 1H, J=8,8 Гц), 3,84 (с, 3H). ЖХ/МС: время удерживания: 8,84 мин.; чистота: 94%; МС (м/з): 388 (МН ⁺).
20			
25	7.4.443	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)-индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R935460)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-(3-гидроксифенил)-2,4-пиримидиндиамина, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-4-пиримидинамин и 5-амино-1-(2-этоксикарбонилэтил)индазол вступали в реакцию с получением N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 10,41 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,67 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,55 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,39 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,10 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,59 (т, 2H, J=6,4 Гц), 3,97 (кв.т, 2H, J=7,0 Гц), 3,83 (с, 3H), 2,90 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,06 (т, 3H, J=7,0 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 11,20 мин.; чистота: 96%; МС (м/з): 488 (МН ⁺).
30	7.4.444	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R935461)	Аналогично получению N2-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N4-[4(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)фенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин вступал в реакцию с гидридом диизобутил-литий-алюминия с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-[1-(3-гидроксипропил)индазолин-5-ил]-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,29 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=3,8 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,80 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,65 (дд, 1H, J=2,3 и 8,8 Гц), 7,48 (кажущийся д, 2H, J=8,8 Гц), 7,10 (д, 1H, J=8,8 Гц), 4,58 (т, 1H, J=4,7 Гц), 4,37 (т, 2H, J=6,7 Гц), 3,84 (с, 3H), 3,34 (т, 1H, J=6,7 Гц), 1,92 (кв., 2H, J=6,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 9,00 мин.; чистота: 98%; МС (м/з): 445 (МН ⁺).
35	7.4.445	N4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-{1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]-индазолин-5-ил}-2,4-пиримидиндиамин (R935462)	Аналогично получению N4-(3,4-этилендиоксифенил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамина, N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-N2-[1-(2-этоксикарбонилэтил)индазолин-5-ил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин и метиламин гидрохлорид вступали в реакцию с образованием N4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-фтор-N2-{1-[2-(N-метиламинокарбонил)этил]индазолин-5-ил}-2,4-пиримидиндиамина. ¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 9,31 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,02 (с, 1H), 7,84 (кв.т, 1H, J=4,7 Гц), 7,81 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,66 (дд, 1H, J=2,6 и 9,1 Гц), 7,49 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,46 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,11 (д, 1H, J=9,1 Гц), 4,51 (т, 2H, J=6,7 Гц), 3,85 (с, 3H), 2,63 (т, 2H, J=6,7 Гц), 2,50 (д, 3H, J=4,7 Гц). ЖХ/МС: время удерживания: 8,60 мин.; чистота: 93%; МС (м/з): 472 (МН ⁺).

7.5 Соединения 2,4-пиримидиндиаминов, представленные в изобретении, выступают ингибиторами дегрануляции, опосредованной рецепторами FcεRI

Способность соединений 2,4-пиримидиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать IgE-индуцированную дегрануляцию была продемонстрирована на примере различных клеточных анализов на культивированных мастоцитах человека (СНМС) и/или клетках, полученных из костного мозга мыши (ВММС). Ингибирование дегрануляции измеряли как при низкой, так и при высокой плотности клеточной популяции с помощью количественного анализа выделения гранул-специфических факторов: триптазы, гистамина и гексозаминидазы. Ингибирование выделения и/или

синтеза медиаторов липидов оценивали измерением выделения лейкотриена LTC₄, а ингибирование выделения и/или синтеза цитокинов наблюдали с помощью количественного анализа TNF- α , IL-6 и IL-13; количественный анализ триптазы и гексозаминидазы проводили с применением флуорогенных субстратов в соответствии с описанием, приведенным в конкретных примерах. Количественный анализ гистамина, TNF α , IL-6, IL-13 и LTC₄ проводили с использованием следующих коммерческих комплектов для обнаружения специфических антител или антигенов с помощью иммобилизованного на антигене или антителе фермента (ELISA): гистамин (компания-поставщик: «Immunotech», каталоговый № 2015, Beckman Coulter), TNF α (компания-поставщик: Biosource, каталоговый № KHC3011), IL-6 (компания-поставщик: Biosource, каталоговый № KMC0061), IL-13 (компания-поставщик: Biosource, каталоговый № KHC0132) и LTC₄ (компания-поставщик: Cayman Chemical, каталоговый № 520211). Протоколы проведения различных анализов приводятся ниже.

7.5.1 Культивация мастоцитов и базофилов человека

Мастоциты и базофилы человека культивировали из CD34-негативных клеток-предшественников в соответствии с приведенным ниже описанием (см. также способы, изложенные в одновременно поданной заявке на патент США, серийный № 10/053,355, дата подачи 8 ноября 2001 г., описание которых включено в текст настоящего документа способом ссылки на первоисточник).

7.5.1.1 Подготовка полной питательной среды STEMPRO-34

Для подготовки полной питательной среды (CM) STEMPRO-34, 250 мл STEMPRO-34TM бессывороточной среды (SFM) (компания-компания-поставщик: GibcoBRL, каталоговый № 10640) помещали в колбу для фильтрования. В эту же колбу добавляли 13 мл питательной добавки (NS) "STEMPRO-34 Nutrient Supplement" (компания-компания-поставщик: GibcoBRL, каталоговый № 10641) (процесс приготовления более подробно описан ниже). Сосуд из-под питательной добавки споласкивали примерно 10 мл бессывороточной среды (SFM) и добавляли в колбу для фильтрования. После добавления 5 мл L-глутамина (200 ммоль; компания-компания-поставщик: Mediatech, каталоговый № MT 25-005-CI) и 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина ("пен-стреп"; компания-компания-поставщик: HyClone, каталоговый № SV30010), объем доводили до 500 мл за счет добавления бессывороточной среды (SFM) и фильтровали раствор.

Наибольшее количество переменных в приготовлении полной питательной среды (CM) содержит способ, с помощью которого размораживают и смешивают питательную добавку (NS) перед введением в бессывороточную среду (SFM). Размораживание питательной добавки (NS) необходимо производить на водяной бане при температуре 37° C с круговым перемешиванием без завихрения или встряхивания до полного растворения. При перемешивании необходимо следить, не осталось ли нерастворившихся липидов. Если таковые имеются, и раствор не однороден, необходимо вновь поместить добавку в водяную баню и продолжать процесс перемешивания до получения однородного раствора. Иногда этот компонент растворяется сразу, иногда - после одного-двух циклов перемешивания, а иногда и вовсе не растворяется. Если по прошествии одного-двух часов питательная добавка не переходит в форму однородного раствора, ее следует забраковать и разморозить новую. Не следует использовать питательную добавку (NS), которая имеет неоднородный вид после размораживания.

7.5.1.2 Увеличение популяции клеток CD34+

Начальную и достаточно малочисленную популяцию CD34-позитивных (или CD34+) клеток (1-5 x 10⁶ клеток) увеличивали до относительно высокой численности CD34-

негативных клеток-предшественников (около $2-4 \times 10^9$ клеток) с применением питательной среды и методологии, описанных ниже. Клетки CD34+ (от одного донора) были поставлены компанией "Allcells" (г.Беркли, шт. Калифорния). В виду определенной степени варьирования с точки зрения качества и количества клеток, обычно

5 поставляемых этой компанией, полученные клеточные культуры помещали в коническую пробирку емкостью 15 мл и доводили до объема 10 мл в полной питательной среде перед использованием.

В день 0 был произведен подсчет жизнеспособных (рефрактильных) клеток, которые затем помещали в центрифугу и вращали при скорости 1200 об/мин с целью

10 пеллетизации. После этого клетки повторно переводили в суспензию с плотностью 275 000 клеток/мл в полной питательной среде (CM), содержащей 200 нг/мл рекомбинантного фактора стволовых клеток человека (SCF) (компания-компания-поставщик: Peprotech, каталоговый № 300-07) и 20 нг/мл человеческого flt-3 лиганда (компания-компания-поставщик: Peprotech, каталоговый № 300-19) ("CM/SCF/flt-3 medium"). Примерно на

15 четвертый или пятый день плотность культуры проверяли путем подсчета клеток и разбавляли культуру до плотности 275 000 клеток/мл свежей питательной средой "CM/SCF/flt-3 medium". Примерно на седьмой день культуру переносили в стерильную трубку и проводили подсчет клеток. Клетки обрабатывали на центрифуге при 1200 об/мин и повторно превращали в суспензию с плотностью 275 000 клеток/мл в свежей питательной

20 среде "CM/SCF/flt-3 medium".

Этот цикл повторяли, начиная с дня № 0, в общей сложности от 3 до 5 раз на протяжении периода увеличения численности популяции.

При необходимости повторного перевода в состояние суспензии большого количества культур, содержащихся в нескольких колбах, содержимое всех колб объединяли в одном

25 сосуде перед проведением подсчета клеток. Таким образом обеспечивали точность подсчета клеток, а также единый подход ко всей популяции. Перед объединением содержимого, колбу проверяли под микроскопом на наличие загрязнений с целью предотвращения возможного загрязнения всей популяции.

Между 17-м и 24-м днем возможно ухудшение состояния культуры, (т.е. гибнет от 5 до 10% от общего количества клеток) и рост популяции замедляется. В этот период

30 наблюдение за клетками ведется ежедневно, поскольку всего лишь за сутки культура может полностью погибнуть. После начала ухудшения ее состояния, клетки подсчитывают, обрабатывают на центрифуге при 850 об/мин на протяжении 15 мин. и повторно превращают в суспензию с плотностью 350 000 клеток/мл в полной

35 питательной среде CM/SCF/flt-3 medium с тем, чтобы получить еще одно или два деления культуры. За клетками ведут ежедневное наблюдение с тем, чтобы не допустить гибели культуры.

Когда процент гибели клеток культуры клеток-предшественников превышает 15% и в культуре отмечается присутствие некоторого количества продуктов разложения, CD34-негативные клетки-предшественники готовы к дифференциации.

40

7.5.1.3 Дифференциация CD34-негативных клеток-предшественников в мастоциты слизистых

Вторая фаза выполняется для преобразования выращенных CD34-негативных клеток-предшественников в дифференцированные мастоциты слизистых. Эти слизистые

45 культивированные мастоциты человека получают из клеток CD34+, изолированных из пуповинной крови и обработанных для получения обширной популяции CD34-отрицательных клеток-предшественников, как описывается выше. Для получения CD43-отрицательных клеток-предшественников, цикл повторного перевода в состояние

суспензии культуры был идентичен вышеприведенному, за исключением того, что культуру высевали с плотностью 425 000 клеток/мл и на четвертый или пятый день добавляли около 15% дополнительной питательной среды без подсчета клеток. Кроме того, цитокинный состав среды изменяли таким образом, что она содержала фактор стволовых клеток (200 нг/мл) и человеческий рекомбинант IL-6 (200 нг/мл; компания-компания-поставщик: Reprotech, каталоговый № 200-06), восстановленный до 100 мкМ/мл в стерильной уксусной кислоте (10 ммоль) (“среда CM/SCF/IL-6”).

Фазы I и II по продолжительности занимают около 5 недель. Гибель клеток и наличие продуктов разложения в культуре видны на протяжении с первой по третью неделю; кроме того, со второй по пятую неделю существует период, в течение которого некоторая часть культуры уже находится не в суспензии, а прикрепляется к поверхности сосуда, в котором выращивается культура.

Как и во время I фазы, при необходимости повторного суспендирования культуры на седьмой день каждого цикла, содержимое всех колб объединяли в одном сосуде перед подсчетом клеток для обеспечения единообразия всей популяции. Каждую колбу предварительно проверяли под микроскопом с целью выявления загрязнений и недопущения загрязнения всей популяции.

При объединении содержимого колб, примерно 75% от объема колбы переливали в общий сосуд, оставляя при этом в колбе около 10 мл. Затем по колбе с оставшейся жидкостью резко постукивали в поперечном направлении с тем, чтобы высвободить прикрепившиеся к поверхности клетки. Повторное постукивание производили под прямым углом к первому с тем, чтобы окончательно сдвинуть с места клетки.

Перед переливом оставшейся жидкости в сосуд для подсчета колбу наклоняли под углом 45 градусов на несколько минут. Перед высеванием в объеме 35-50 мл на колбу (при плотности 425 000 клеток/мл), клетки обрабатывали на центрифуге при 950 об/мин на протяжении 15 мин.

7.5.1.4 Дифференциация CD34-отрицательных клеток-предшественников в мастоциты соединительной ткани

Увеличенную популяцию CD34-отрицательных клеток-предшественников подготовили по вышеизложенной методике и обработали для формирования триптазо/химазо-положительного фенотипа (соединительной ткани). При этом пользовались способами, аналогичными изложенным выше для мастоцитов слизистых оболочек, за исключением добавления IL-4 вместо IL-6 в питательную среду культуры. Полученные клетки - типичны для мастоцитов соединительной ткани.

7.5.1.5 Дифференциация CD34-отрицательных клеток-предшественников в базофилы

Размноженную популяцию CD34-отрицательных клеток-предшественников готовили по методике, описанной выше в разделе 7.5.1.3, и использовали для формирования увеличенной популяции базофилов. CD34-отрицательные клетки обработали по способу, аналогичному изложенному выше для мастоцитов слизистых оболочек, за исключением добавления IL-3 (20-50 нг/мл) вместо IL-6 в питательную среду культуры.

7.5.2 Активация СНМС (культивированные мастоциты человека) с помощью IgE при низкой плотности клеток: анализ триптазы и LTC₄

В два 96-луночных круглодонных планшета (модель Costar 3799) следует добавить 65 мкл растворов приготовленных соединений либо контрольных проб, приготовленных в МТ [137 ммоль NaCl, 2,7 ммоль KCl, 1,8 ммоль CaCl₂, 1,0 ммоль MgCl₂, 5,6 ммоль глюкозы, 20 ммоль N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты (pH 7,4), 0,1% альбумина бычьей сыворотки, (Sigma A4503)] с содержанием 2% MeOH и 1% DMSO. Затем следует процесс пеллетизации клеток СНМС на центрифуге (980 об/мин,

10 мин) и повторного перевода в суспензию в предварительно подогретой среде МТ. Далее, следует влить 65 мкл клеток в каждый 96-луночный круглодонный планшет. В зависимости от активности дегрануляции каждого из индивидуальных доноров СНМС, поместите 1 000-1 500 клеток в каждую лунку. Перемешайте четыре раза с последующей инкубацией на протяжении 1 часа при температуре 37°C. За час, необходимый для инкубации, приготовьте раствор 6X анти-IgE [анти-человеческий иммуноглобулин кролика IgE (1 мг/мл, компания-поставщик: Bethyl Laboratories, каталоговый № A80-109A), разбавленный в пропорции 1:167 в буферном растворе МТ]. Стимулируйте клетки добавлением 25 мкл раствора 6X анти-IgE к соответствующим планшетам. К контрольным пробиркам, не подлежащим стимуляции, добавьте 25 мкл МТ. После добавления анти-иммуноглобулина Е перемешайте дважды. Инкубируйте при 37°C на протяжении 30 минут. Во время 30-минутной инкубации разведите раствор 20 ммоль бульона с субстратом триптазы [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC·2TFA; Enzyme Systems Products, #AMC-246)] 1:2000 в буферном растворе для количественного анализа триптазы [0,1 М N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты (pH 7,5), 10 % м/об глицерола, 10 мкмоль гепарина (Sigma H-4898) 0,01 % NaN₃]. Обработайте планшеты на центрифуге при 1 000 об/мин на протяжении 10 мин для пеллетизации клеток. Перенесите 25 мкл супернатанта в 96-луночный чернотонный планшет и добавьте 100 мкл свежеразведенного раствора субстрата триптазы в каждую лунку. Инкубируйте 30 минут при комнатной температуре. С помощью спектрофотометра для прочтения планшетов определите оптическую плотность планшетов при 355нм/460нм.

Количественный анализ лейкотриена C₄ (LTC₄) также проводится с помощью комплектов ELISA на должным образом разбавленных образцах супернатанта (определяется эмпирическим путем для популяции клеток каждого из доноров с тем, чтобы измерения проб оказывались в пределах стандартной кривой) в соответствии с инструкциями производителя.

7.5.3 Активация СНМС с помощью IgE при высокой плотности клеток: анализы на дегрануляцию (триптаза, гистамин), лейкотриен (LTC₄) и цитокин (TNFα, IL-13)

Культированные мастоциты человека (СНМС) сенсibilизируют на протяжении 5 дней с помощью IL-4 (20 нг/мл), фактора стволовых клеток (200 нг/мл), IL-6 (200 нг/мл), и IgE человека CP 1035K (компания-компания-поставщик: Cortx Biochem, 100-500 нг/мл в зависимости от поколения) в кондиционированной среде. После сенсibilизации клетки подсчитывают, обрабатывают на центрифуге (1000 об/мин, 5-10 минут), и повторно превращают в суспензию с плотностью 1-2 × 10⁶ клеток/мл в буферном растворе МТ. Добавьте 100 мкл суспензии клеток в каждую лунку и 100 мкл растворов приготовленных композиций. Окончательная концентрация среды - 0,5% DMSO. Инкубируйте при 37°C (5% CO₂) на протяжении 1 часа. После часа обработки реагентами, стимулируйте клетки 6X анти-IgE. Перемешайте пробирки с клетками и оставьте планшеты для инкубации при 37°C (5% CO₂) на один час. После инкубации на протяжении часа, обработайте клетки на центрифуге (10 минут, 1000 об/мин) и отберите 200 мкл супернатанта из каждой пробирки, при этом действуйте осторожно, чтобы не задеть осадок. Поместите планшету с супернатантом на лед. При выполнении пункта, требующего 7 часов (см. ниже), определите активность триптазы супернатанта, разведенного 1:500, повторно суспендируйте клетки в 240 мкл кондиционированной среды, содержащей 0,5% DMSO и соответствующую концентрацию соединения. Инкубируйте клетки СНМС на протяжении 7 часов при 37°C (5% CO₂). После инкубации, центрифугируйте клетки 1 000 об/мин, 10 минут), отберите 225 мкл из каждой пробирки

и храните при температуре -80°C до готовности к проведению ELISA-анализов. ELISA проводится на надлежащим образом разведенных пробах (определяется эмпирическим путем для популяции клеток каждого из доноров с тем, чтобы измерения проб оказывались в пределах стандартной кривой) в соответствии с инструкциями

5 производителя.

7.5.4 Активация ВММС (клетки костного мозга мыши) с помощью IgE при высокой плотности клеток: анализы на дегрануляцию (гексосиминидаза, гистамин), лейкотриен (LTC₄) и цитокин (TNF α , IL-6)

7.5.4.1 Приготовление среды, кондиционированной с помощью WENI

10 Среда, кондиционированную с помощью WENI, получали путем выращивания мышинных миеломоноцитарных клеток WENI-3B (Коллекция американских типовых культур, г. Роквилль, шт. Мериленд) в модифицированной по способу Искова среде Eagles (компания-компания-поставщик: Mediatech, г. Гернандон, шт. Вирджиния) с добавлением 10% бычьей эмбриональной сыворотки, инактивированной тепловой

15 обработкой (производства фирмы JRN Biosciences, г. Канзас-сити, шт. Миссури), 50 мкмоль 2-меркаптоэтанола (компания-компания-поставщик: Sigma, г. Сент-Льюис, шт. Миссури) и 100 IU/мл пенициллин-стрептомицина (компания-компания-поставщик: Mediatech) в инкубаторе при 37°C с увлажненной газовой смесью 5% CO₂/95% воздуха. Первоначальную суспензию клеток высевали примерно с плотностью 200 000 клеток/

20 мл, а затем делили 1:4 каждые 3-4 дня на протяжении двух недель. Бесклеточные супернатанты собирали, аликвотировали и хранили при температуре -80°C до возникновения потребности в них.

7.5.4.2 Приготовление среды ВММС

25 Среда ВММС состоит из 20% среды, кондиционированной с помощью WENI, 10% бычьей эмбриональной сыворотки, инактивированной тепловой обработкой (компания-поставщик: JNR Biosciences), 25 ммоль N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты, pH 7,4 (компания-поставщик: Sigma), 2 ммоль L-глутамина (компания-поставщик: Mediatech), 0,1 ммоль заменимых аминокислот (компания-компания-поставщик: Mediatech), 1 ммоль пирувата натрия (компания-компания-поставщик: Mediatech), 50 мкмоль 2-меркаптоэтанола (компания-компания-поставщик: Sigma) и

30 100 IU/мл пенициллин-стрептомицина (компания-компания-поставщик: Mediatech) в среде RPMI 1640 (компания-компания-поставщик: Mediatech). Для приготовления среды ВММС, все компоненты объединяют в стерильном сосуде для фильтрации IL и пропускают через фильтр 0,2 мкм перед использованием.

35 7.5.4.3 Протокол

Мастоциты, полученные из клеток костного мозга, (ВММС) сенсibilизируют на протяжении около половины суток мышинным фактором стволовых клеток (20 нг/мл) и моноклональным анти-ДНК-белковым комплексом (10 нг/мл, Clone SPE-7, компания-компания-поставщик: Sigma, каталоговый № D-8406) в среде ВММС при плотности

40 клеток 666×10^3 клеток/мл. После сенсibilизации клетки подсчитывают, обрабатывают на центрифуге (1 000 об/мин, 5-10 минут), и повторно превращают в суспензию с плотностью $1-3 \times 10^6$ клеток/мл в буферном растворе МТ-буфера. Добавьте 100 мкл суспензии клеток к каждой лунке и 100 мкл растворов соединения. Окончательная

45 концентрация наполнителя - 0,5% DMSO. Инкубируйте при 37°C (5% CO₂) на протяжении 1 часа. После 1 часа обработки составом стимулируйте клетки стимулом 6X (60 нг/мл ДНК-белковый комплекс-альбумин бычьей сыворотки). Перемешайте лунки с клетками и инкубируйте планшеты при температуре 37°C (5% CO₂) на протяжении одного часа.

После одного часа инкубации, центрифугируйте клетки (10 минут, 1 000 об/мин), отберите 200 мкл супернатанта из каждой пробирки; при этом действуйте осторожно, чтобы не задеть осадок, и переместите в чистую пробирку 96-луночного планшета. Поместите планшет с супернатантом на лед. Во время 4-5 часовой (см. ниже) процедуры выполните анализ гексосимидазы. Повторно приготовьте суспензию клеток в 240 мкл питательной среды, кондиционерной WEI и содержащей 0,5% DMSO и соответствующую концентрацию соединения. Инкубируйте клетки ВММС на протяжении 4-5 часов при температуре 37°C (5% CO₂). После инкубации обработайте клетки на центрифуге, (1 000 об/мин, 10 минут), отберите 225 мкл из каждой пробирки и поместите на хранение при температуре – 80°C до готовности к проведению ELISA. ELISA проводится на надлежащим образом разведенных пробах (определяется эмпирическим путем для популяции клеток каждого из доноров с тем, чтобы измерения проб оказывались в пределах стандартной кривой) в соответствии с инструкциями производителя.

Анализ гексозаминидазы: Влейте в каждую лунку черного 96-луночного планшета для анализа 50 мкл субстрата гексозаминидазы (4-метилумбеллиферил-N-ацетил-β-D-глюкозаминид; 2 ммоль). Добавьте 50 мкл супернатанта клеток ВММС (см. выше) к субстрату гексозаминидазы, выдержите при 37°C на протяжении 30 минут и анализируйте планшет через 5, 10, 15, и 30 минут на спектрофотометре.

7.5.5 Активация базофилов с помощью IgE или аллергена домашнего клеща: анализ выделения гистамина

Анализ активации базофилов проводили с использованием цельной периферической крови человека, полученной от доноров, страдающих аллергией на домашних клещей; большую часть красных кровяных телец крови удаляли осаждением декстраном. Периферическую кровь человека смешивали в пропорции 1:1 с 3% декстраном Т500 и проводили осаждение эритроцитов на протяжении 20-25 мин. Верхнюю фракцию разбавляли тремя объемами физиологического раствора, забуференного фосфатом Дульбекко, после чего клетки обрабатывали на центрифуге на протяжении 10 мин при 1500 об/мин при комнатной температуре. Супернатант удаляли аспиратором и промывали клетки равным объемом МТ-буфера. Наконец, клетки повторно переводили в состояние суспензии в МТ-буфере, содержащем 0,5% DMSO в первоначальном объеме крови. 80 мкл клеток смешивали с 20 мкл соединения в присутствии 0,5% DMSO, в трех экземплярах, в глубоководном 96-луночном планшете для культивации культур тканей. Ряд дозировок концентратов 8 соединений подвергли тестированию, в результате которого получили 10-точечную кривую реакции на дозировку, включая максимальную (стимулированную) и минимальную (не стимулированную) реакцию. Инкубацию клеток проводили после добавления соединений на протяжении 1 часа при температуре 37°C, с 5% CO₂ после чего добавляли 20 мкл 6х стимулятора [1 мкг/мл анти-IgE (компания-компания-поставщик: Bethyl Laboratories) 667 ау/мл домашнего клеща (компания-компания-поставщик: Antigen Laboratories)]. Клетки стимулировали на протяжении 30 минут при 37°C, 5% CO₂, планшет обрабатывали на центрифуге 10 мин при 1 500 об/мин при комнатной температуре и собрали 80 мкл супернатанта для анализа на содержание гистамина, для которого воспользовались комплектом ELISA для гистамина (компания-компания-поставщик: Immunotech). ELISA проводили в соответствии с инструкцией компании-поставщика.

7.5.6 Результаты

Результаты анализа популяций СНМС низкой плотности (Раздел 7.5.2), популяций СНМС высокой плотности (Раздел 7.5.4) и анализа базофилов (Раздел 7.5.5) приведены

в Таблице 1, результаты анализа популяций СНМС высокой плотности (Раздел 7.5.3) приведены в Таблице 2. Все величины в таблицах 1 и 2 выражены в IC_{50} (в мкмоль).

Показатель “9999” соответствует $IC_{50} > 10$ мкмоль при отсутствии измеримой активности при концентрации 10 мкмоль. Большая часть проанализированных соединений имела значения IC_{50} менее 10 мкмоль, и у многих величина IC_{50} наблюдались в суб-микромольном диапазоне.

7.6 Соединения 2,4-пиримидиндиамина ингибируют дегрануляцию, опосредованную $Fc\gamma RI$ рецепторами

Способность соединений 2,4-пиримидиндиамина, описанных в настоящем изобретении, подавлять $Fc\gamma RI$ -опосредованную дегрануляцию была продемонстрирована на примере композиций R921218, R921302, R921303, R940347, R920410, R927050, R940350, R935372, R920323, R926971 и R940352 при анализах, аналогичных описанным в разделе 7.5, за исключением того, что клетки не были предварительно обработаны иммуноглобулином IgE и были активированы фрагментом Fab кроличьего анти-человеческого иммуноглобулина IgG (компания-компания-поставщик: Bethyl Laboratories, каталоговый № A80-105).

Все проанализированные соединения имели значения IC_{50} , находящиеся в субмикромольном диапазоне.

ТАБЛИЦА 1

Анализируемое Соединение	Низкая плотность			СНМС анти-IgE Гек-соз.	СНМС Ионо-мицин Гек-соз.	Базо-филы анти-IgE Ги-ста-мин	Базо-филы Ионо-мицин Ги-ста-мин	Базо-филы Дом. клещ Ги-ста-мин	Высокая плотность					
	СНМС анти-IgE Трипта-за	СНМС Ионо-мицин Трипта-за	СНМС анти-IgE LTC4						ВММС анти-IgE Гексоз	ВММС Ионо-мицин Гексоз	ВММС анти-IgE ги-ста-мин	ВММС анти-IgE LTC4	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММС 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												

5	R909247	2,393	9999											
	R909248	3,582	9999											
	R909249	9999	9999											
	R909250	8,025	9999											
	R909251	0,138	9999											
10	R909252	0,248	9999											
	R909253	7,955	9999											
	R909254	0,136	9999											
	R920664	9999	9999											
	R920665	1,1	9999											
15	R920666	2,53	9999											
	R920668	3,2	9999											
	R920669	0,42	9999											
	R920670	2,18	9999											
	R920671	9999	9999											
20	R920672	9999	9999											
	R920818	9999	9999											
	R920819	10	9999											
	R920820	9999	9999											
	R920846	9999	9999											
25	R920860	1,009	9999											
	R920861	0,598	>10											
	R920893	1,239	9999											
	R920894	0,888	5,566											
	R920910	0,751	7,922											
30	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
	R921219	0,059	9999				0,025	9999	0,020	0,069		0,058	0,040	0,039
	R925734				9,2	>10				9999	9999			
	R925747	1,021	3,1							3,1				
35	R925755	0,898	9999											
	R925757	2,8	9999											
	R925758	1,175	9999											
	R925760	4,85	9999											
	R925765	6,8	9999											
40	R925766	8,9	9999											
	R925767	10												
	R925768	9999												
	R925769	9999												
	R925770	9999												
45	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R925794	9999	9999											
	R925795	9999	9999											
	R925796	2	9999											
	R925797	0,85	9999	0,28										
	R925798	9999	9999											
10	R925799	9999	9999											
	R925800	9999	9999											
	R925801	9999	9999											
	R925802	9999	9999											
	R925803	9999	9999											
15	R925804	9999	9999											
	R925805	9999	9999											
	R925806	9999	9999											
	R925807	9999	9999											
	R925808	9999	9999											
20	R925810	9999	9999											
	R925811	3,3	9999											
	R925812	5,8	9999											
	R925813	9999	9999											
	R925814	9999	9999											
25	R925815	9999	9999											
	R925816	6	9999											
	R925819	9999	9999											
	R925820	9999	9999											
	R925821	9999	9999											
30	R925822	9999	9999											
	R925823	9999	9999											
	R925824	9999	9999											
	R925837	9999	9999											
	R925838	9999	9999											
35	R925839	9999	9999											
	R925840	9999	9999											
	R925841	9999	9999											
	R925842	7,3	9999											
	R925843	9999	9999											
40	R925844	5,1	9999											
	R925845	2,3	9999											
	R925846	9999	9999											
	R925849	8,2	9999											
	R925851	0,925	9999											
45	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											
	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			

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	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				
10	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				
15	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				
20	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				
25	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				
30	R926219				1,102	6,7				2,5	3,2				
	R926220				>10					9999	9999				
	R926221				8,5					9,9	9999				
	R926222				>10					9999	9999				
	R926223				>10					9999	9999				
35	R926224				>10					9999	9999				
	R926225				>10					9999	9999				
	R926228				>10					9999					
	R926229				>10										
	R926230				>10										
40	R926234				>10					9999					
	R926237	1,207	6,2							1,9					
	R926240	0,381	1,7	0,145											
	R926241	7	9999												
	R926242	4,2	9999												
45	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												

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R926331	9999	9999											
	R926339	0,66	9999											
	R926340	3,23	9999											
	R926341	0,875	9999											
5	R926342	10	9999											
	R926376	9999												
	R926386	9999	9999											
	R926387	0,65	9999	0,7										
	R926394	9999	9999											
	R926395	0,875	6,4	0,29										
10	R926396	0,7	2,6	0,16										
	R926397	9999	9999											
	R926398	9999	9999											
	R926399	9999	9999											
	R926400	9999	9999											
	R926401	9999	9999											
15	R926402	9999	9999											
	R926403	9999	9999											
	R926404	9999	9999											
	R926405	3,4	9999											
	R926406	9999	9999											
	R926408	9,6	9999											
20	R926409	3,15	9999											
	R926411	0,69	2,5											
	R926412	0,62	9999											
	R926461	0,725	9999											
	R926467	1,175	8,8											
	R926469	9999												
25	R926474	2,5	9999											
	R926475	2,15	>10											

30	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												
35	R926483	9999													
	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												
40	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												
45	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						

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	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
	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											
10	R926516	1	9999											
	R926526	9999	9999											
	R926527	9999	9999											
	R926528	8,75	9999											
	R926535	9999	9999											
15	R926536	9999	9999											
	R926555	9999	9999											
	R926559	7,7	9999											
	R926560	9999	9999											
	R926562	9999	9999											
20	R926563	9999	9999											
	R926564	3,75	9999											
	R926565	0,625	3,3											
	R926566	2,73	9999											
	R926567	9,3	9999											
25	R926569	0,61	3,07											
	R926571	9999	9999											
	R926572	1,8	6,08											
	R926574	1,96	2,63											
	R926576	9999	9999											
30	R926579	9999	9999											
	R926580	10	9999											
	R926582	1,3	9999											
	R926583	9999	9999											
	R926584	9999	9999											
35	R926585	9999	9999											
	R926586	2,75	9999											
	R926587	9999	9999											
	R926588	7,85	9999											
	R926589	0,325	10											
40	R926591	2,62	9999											
	R926593	0,68	8,3	0,495										
	R926594	9999	9999											
	R926595	4,85	9999											
	R926604	2,85	9999											
45	R926605	2,45	9999											
	R926614	0,228	9999											
	R926615	0,445	9999											
	R926616	0,625	3,25											
	R926617	9,45	9999											
	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926681	0,775	9999											
	R926682	8,41	9999											
	R926683	10	9999											
	R926688	2,25	>10											
	R926690	0,146	>10											
10	R926696	0,309	>10											
	R926698	9999												
	R926699	0,76	9999											
	R926700	0,157	>10											
	R926701	2,2	9999											
15	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										
20	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											
25	R926712	1,084	9999											
	R926713	0,446	8,741											
	R926714	0,428	>10											
	R926715	0,588	>10											
	R926716	1,06	9999											
30	R926717	7,874	9999											
	R926718	1,826	9999											
	R926719	0,1335	4,024											
	R926720	1,555	9999											
	R926721	4,441	9999											
35	R926722	5,96	9999											
	R926723	2,591	9999											
	R926724	2,059	9999											
	R926725	0,431	9999											
	R926726	9999	9999											
40	R926727	0,387	9999											
	R926728	0,482	>10											
	R926730	0,251	9999											
	R926731	9999	9999											
	R926732	0,444	9999											
45	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926750	0,361	>10											
	R926751	0,598	9999											
	R926764	0,252	5,64											
	R926765	0,324	4,39											
	R926766	0,756	9999											
10	R926767	0,387	>10											
	R926768	0,443	>10											
	R926769	1,067	9999											
	R926770	0,583	9999											
	R926771	2,049	9999											
15	R926772	0,337	7,501											
	R926773	0,548	7,849											
	R926774	1,934	7,935											
	R926775	3,47	>10											
	R926776	0,81	9999											
20	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											
25	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											
30	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	
35	R926792	3,197	9999											
	R926793	3,073	9999											
	R926795	2,041	>10											
	R926796	0,914	9999											
	R926797	2,235	9999											
40	R926798	2,347	5,87											
	R926799	9999	9999											
	R926800	4,581	9999											
	R926801	10	9999											
	R926802	1,251	>10											
45	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R935003	9999	9999											
	R935004	9999	9999											
	R935005	9999	9999											
	R935006	10	9,8											
	R935016	9999	9999											
10	R935019	8,8	9999											
	R935020	9999	9999											
	R935021	9999	9999											
	R935023	9999	9999											
	R935025	1,04	9999											
15	R935029	2,83	9999											
	R935075	0,93	9999											
	R935076	4,15	9999											
	R935077	9999	9999											
	R935114	1,725	9999											
20	R935117	9999												
	R935134	0,909	1,799											
	R935135	10	9999											
	R935136	0,952	2,129											
	R935137	10	9999											
25	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											
30	R935143	0,573	>10											
	R935144	0,63	9999											
	R935145	0,548	>10											
	R935146	3,802	9999											
	R935147	1,404	9999											
35	R935148	2,218	9,423											
	R935149	0,708	>10											
	R935150	1,926	9,738											
	R935151	0,479	>10											
	R935152	0,505	9,316											
40	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											
45	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											
	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R935175	0,885	9999											
	R935176	1,169	9999											
	R935177	0,889	>10											
	R935178	0,515	9999											
	R935179	0,557	9999											
10	R935180	1,22	9999											
	R935181	1,76	9999											
	R935182	0,124	2,469											
	R935183	0,729	9999											
	R935184	0,605	9999											
15	R935185	0,351	6,642											
	R935186	0,211	9999											
	R935187	9,059	>10											
	R935188	0,239	9999											
	R935189	0,619	9999											
20	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
25	R935196	0,117	9999											
	R935197	0,174	>10											
	R935198	0,126	>10											
	R935199	0,45	>10											
	R935202	0,181	9,765											
30	R935203	0,562	>10											
	R935204	0,554	9999											
	R935205	2,959	9999											
	R935206	4,711	9999											
	R935207	9999	9999											
35	R935208	1,274	9999											
	R935209	0,526	1,035											
	R935211	1,238	9999											
	R935212	1,427	9999											
	R935213	0,619	10											
40	R935214	0,453	5,499											
	R935218	4,712	9999											
	R935219	5,409	9999											
	R935220	3,789	9999											
	R940089	9999	9999											
45	R940090	9999	9999											
	R940095	9999	9999											
	R940100	9999	9999											
	R940215	0,845	9999											
	R940216	0,2675	7,3											
50	R940217	9999	9999											
	R940222	9999	9999											
	R940233	0,132	>10											
	R940235	0,8	>10											
	R940250													
55	R940251													
	R940253	1,006	>10											
	R940254	0,986	9999											
	R940255	1,033	9999											
	R940256	1,104	9999											
60	R940257	0,667	9999											
	R940258	0,473	5,72											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R940260	1,126	9999											
	R940261	9999	9999											
	R940262	9999	9999											
	R940263	9999	9999											
	R940264	10	9999											
10	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											
15	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											
20	R940281	0,525	5,529											
	R940282	0,401	3,015											
	R940283	0,553	4,982											
	R940284	0,465	3,744											
	R940285	3,499	9999											
25	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
30	R940291	0,396	9999											
	R940292	0,683	9999											
	R940293	9999	9999											
	R940294	1,366	9999											
	R940295	0,126	8,812											
35	R940296	0,41	>10											
	R940297	3,465	10											
	R945025	9999	9999											
	R945032	0,37	9999											
	R945033	9999	9999											
40	R945034	1,85	9999											
	R945035	9999	9999											
	R945036	9999	9999											
	R945037	9999	9999											
	R945038	9999	9999											
45	R945040	9999	9999											
	R945041	9999	9999											
	R945042	9999	9999											
	R945043	9999	9999											
	R945045	9999	9999											
50	R945046	0,82	>10											
	R945047	0,845	9999											
	R945048	0,76	9999											
	R945051	0,95	>10											
	R945052	0,425	2,48											
55	R945053	0,1185	1,48											
	R945056	10	9999											
	R945057	10	9999											
	R945060	0,9375	>10											
	R945061	10	9999											
60	R945062	0,625	>10											
	R945063	1,55	>10											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R945064	0,53	>10											
	R945065	1,425	>10											
	R945066	5,2	н/о											
	R945067	9999	н/о											
	R945068	9999	н/о											
10	R945070	0,45	>10											
	R945071	0,205	>10											
	R945096	1,75	>10											
	R945097	10	9999											
	R945109	1,025	>10											
15	R945110	0,602	9999											
	R945117	4,077	9999											
	R945118	0,668	9999											
	R945124	0,69	7,852											
	R945125	0,896	>10											
20	R945126	9999	9999											
	R945127	0,704	8,955											
	R945128	0,685	8,8											
	R945129	1,003	>10											
	R945130	1,874	9999											
25	R945131	0,77	9999											
	R945132	0,571	8,77											
	R945133	1,064	>10											
	R945134	9999	9999											
	R945135	0,986	8,245											
30	R945137	1,649	>10											
	R945138	1,058	6,733											
	R945139	1,016	>10											
	R945140	0,573	>10											
	R945142	1,049	>10											
35	R945144	0,244	9999											
	R945145	9999	>10											
	R945146	3,756	9999											
	R945147	3,546	9999											
	R945148	0,307	9999											
40	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											
45	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											
	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R950083	9999	9999											
	R950090	9999	9999											
	R921302	0,37	9999				0,19	9999	0,282					
	R950092	9999	9999											
5	R950093	0,64	5,55											
	R950100	0,71	>10											
	R950107	0,46	>10											
	R950108	2,075	>10											
	R950109	7,95												
	R950120	3	9999											
10	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												
15	R950131	9999												
	R950132	9												
	R950133	2,2	>10											
	R950134	1,875	9999											
	R950135	0,85	>10											
	R950137	2,23	9999											
20	R950138	9,5												
	R950139	1,375	9999											
	R950140	2,825	9999											
	R950141	0,31	>10											
	R950142	10												
	R950143	8,23												
25	R950144	10												
	R950145	9999												
	R950146	9999												
	R950147	9999												
	R950148	2,275	9999											
	R950149	10	9999											
30	R950150	9999	9999											
	R950151	9999												
	R950152	10												
	R950153	9999												
	R950154	2,075	9999											
	R950155	9999												
35	R950156	9999												
	R950157	9999												
	R950158	9,98												
	R950159	0,61	9999											
	R950160	1	9999											
40	R950162	0,434	>10											
	R950163	0,874	9999											
	R950164	1,893	9999											
	R950165	1,288	9999											
	R950166	1,889	9999											
	R950167	9999	9999											
45	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R950174	4,618	9999											
	R950175	1,688	9999											
	R950176	1,342	9999											
	R950177	2,361	8,434											
	R950178	0,688	>10											
10	R950179	0,955	>10											
	R950180	0,278	9999											
	R950181	0,254	9999											
	R950182	0,627	9999											
	R950183	4,797	9999											
15	R950184	2,222	9999											
	R950185	1,03	8,81											
	R950186	0,558	>10											
	R950187	0,724	>10											
	R950188	2,327	9999											
20	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											
25	R950194	2,04	9999											
	R950195	0,473	9999											
	R950196	2,2	9999											
	R950197	0,531	9999											
	R950198	0,406	>10											
30	R950199	0,408	9999											
	R950200	0,245	9999											
	R950201	0,261	9999											
	R950202	3,218	9999											
	R950203	9,035	9999											
35	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											
40	R950209	0,748	9999											
	R950210	10	9999											
	R950211	10	9999											
	R950212	0,253	9999											
	R950213	9999	9999											
45	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R950232	10	9999											
	R950233	0,98	9999											
	R950234	10	9999											
	R950235	4,095	9999											
	R950236	0,955	9999											
10	R950237	9999	9999											
	R950238	10	9999											
	R950239	2,063	9999											
	R950240	1,766	9999											
	R950241	3,275	9999											
15	R950251	9999	9999											
	R950253	0,697	9999											
	R950254	0,496	9999											
	R950255	10	9999											
	R908698	1,67	9999											
20	R908699	0,217	9999											
	R908700	1,273	9999											
	R908701	0,099	7,643											
	R908702	0,104	7,395											
	R908703	0,63	9999											
25	R908704	0,511	9999											
	R908705	0,801	9999											
	R908706	0,445	9999											
	R908707	1,834	9999											
	R908709	2,414												
30	R908710	1,838	99											
	R908711	1,761												
	R908712	0,075	99											
	R908734	1,379												
	R909255	0,244	9999											
35	R909259	0,43	9999											
	R909260	1,041	9999											
	R909261	0,93	9999											
	R909263	0,289	9999											
	R909264													
40	R909265	99												
	R909266	99												
	R909267	0,589	9999											
	R909268	0,071	9999											
	R909290	0,226												
45	R909292	1,172												
	R909308	0,671	9999											
	R909309	0,083	9999											
	R920394													
	R920395	0,092	9999											
	R920396													
	R920397													
	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											
5	R926755	1,693	9999											
	R926756	1,365	9999											
	R926757	0,158	9999											
	R926759	0,688	9999											
	R926760	2,893	9999											
	R926761	0,245	9999											
10	R926762	0,386	9999											
	R926763	0,195	9999											
	R926794	1,382	9999											
	R926826	0,613	9999											
	R926827	1,098	9999											
	R926828	0,306	9999											
15	R926829	0,688	9999											
	R926830	0,569	10											
	R926831	0,133	10											
	R926832	0,365	9999											
	R926833	1,129	9999											
	R926834	0,145	9999											
20	R926835	0,296	9999											
	R926836	10	9999											
	R926837	2,994	9999											
	R926838	0,583	9999											
	R926839	0,161	9999											
25	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											
30	R926846	0,86	6,264											
	R926847	1,479	6,264											
	R926848	0,254	10											
	R926851	0,446												
	R926855	9999	9999											
	R926856	0,734	9999											
35	R926857	1,209	9999											
	R926859													
	R926860	1,949	99											
	R926862	0,774	9999											
	R926863													
	R926866													
40	R926870	3,294												
	R926871	2,146												
	R926874	0,638	9999											
	R926879	0,397	9999											
	R926880													
	R926881													
45	R926883													
	R926885													
	R926886													
	R926887	1,747												
	R926890	0,361	9999											
	R926891	0,152	9999											

5	R926892	0,685	9999											
	R926893	10	9999											
	R926894	9999	9999											
	R926895	0,339	9999											
	R926896	1,622	9999											
10	R926897	1,727	9999											
	R926898	1,1	9999											
	R926899	1,1	9999											
	R926900	9999	9999											
	R926902	1,37	4,586											
15	R926903	0,243	9999											
	R926904	0,538												
	R926905	99												
	R926906	0,794												
	R926907	0,764												
20	R926908	0,585												
	R926909	0,379												
	R926913	0,548	9999											
	R926914	1,86	9999											
	R926915	1,713	9999											
25	R926916	1,958	9999											
	R926917	1,169	9999											
	R926918	2,521	9999											
	R926919	1,413	9999											
	R926922	0,305	9999											
30	R926923	0,346	9999											
	R926925	0,307	99											
	R926926	0,401	9999											
	R926927	0,348	9999											
	R926928	0,575	9999											
35	R926929	1,916	9999											
	R926930	99	9999											
	R926931													
	R926932	0,31	9999											
	R926933													
40	R926934													
	R926935	4,44												
	R926936													
	R926937													
	R926938													
45	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											

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R927016	1,408												
	R927017	2,449												
	R927018	1,446												
	R927019	1,179												
5	R927020	1,316	9999											
	R927023	0,918	9999											
	R935221	9999	9999											
	R935222	0,52	9999											
	R935223	0,469	9999											
	R935224	4,578	9999											
10	R935225	6,495	9999											
	R935237	0,24	9999											
	R935238	1,854	9999											
	R935239	0,609	9999											
	R935240	0,606	9999											
	R935242	2,855	9999											
15	R935248	1,1	9999											
	R935249	1,1	9999											
	R935250	1,1	9999											
	R935251													
	R935252													
	R935253													
20	R935255	0,374	9999											
	R935256	0,324	9999											
	R935258	1,191	9999											
	R935259	1,777	9999											
	R935261	0,391	9999											
	R935262	0,516	9999											
25	R935263	0,106	10											
	R935264	0,135	9999											
	R935266	2,97												
	R935267	2,463												
	R935268	1,059												
	R935269	1,715												
30	R935271													
	R935276	2,33												
	R935277	22,883	8,9											
	R935278	4,753	9999											
	R935279	0,889	9999											
	R935280	99												
35	R935281	1,399	9999											
	R935286	1,158	9999											
	R935287	0,403	9999											
	R935288	1,58	9999											
	R935289	1,688	9999											
	R935290	0,34	9999											
40	R935291	1,364	9999											
	R935292	0,483	9999											
	R935293	0,141	9999											
	R935294	0,388	9999											
	R935295	1,943	9999											
	R935296	99	9999											
45	R935297	7,328	9999											
	R935298	0,252	99											
	R935299	0,21	9999											
	R935300	0,243	9999											
	R935301	4,05	99											

5	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												
10	R935321	2,986												
	R935322	3,416												
	R935323	9999												
	R935324	9999												
	R935336	0,341	9999											
15	R935337	9999												
	R935338	0,411	9999											
	R935339	9999												
	R935340	3,606												
	R935351	9999	9999											
20	R935352													
	R935353	9999	9999											
	R935354	99	9999											
	R935355	9999	9999											
	R935356	99												
	R935357	99	9999											
	R935358	9999	9999											
	R935359	1,027	9999											
25	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											
30	R935367	0,053	9999											
	R940079	9999												
	R940110	9999	9999											
	R940299	2,497	9999											
	R940300	10	9999											
	R940301	1,975	9999											
	R940304	9999	9999											
35	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												
40	R940317	0,913	9999											
	R940318	3,792												
	R940319	9999												
	R940321	9999												
	R940323	0,048	9999											
	R940337	1,098												
	R940338	0,073	9999											
45														

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	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											
10	R940354	0,115	99											
	R945236	0,562	9999											
	R945237	0,461	9999											
	R945242	0,247	9999											
	R945263	1,642												
15	R921304	0,085	9999											
	R945299													
	R950244	9999												
	R950245	9999												
	R950246	9999												
20	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											
25	R950290	9999	9999											
	R950291	9999	9999											
	R950293	3,689	8,155											
	R950294	2,005	8,005											
	R950295	2,041	8,795											
30	R950296	0,495	9999											
	R950344	99												
	R950345	1,962	99											
	R950346	0,345	9999											
	R950347	0,548												
	R950348	0,066												
	R950349	0,078	9999											
35	R950356													
	R950368	0,038	9999											
	R950371													
	R950372	1,348	9999											
	R950373													
40	R950374	0,599	9999											
	R950376	2,539												
	R950377	99												
	R950378													
	R950379	0,545	9999											
45	R950380	3	9999											
	R950381	0,11	99											
	R950382													
	R950383	0,114	9999											
	R950385													
	R950386	0,973												
	R950388	2,518												

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R950389	0,612	9999											
	R950391	999	9999											
	R950392	0,956	9999											
	R950393	0,404	9999											
	R945028													
10	R935241													
	R940298													
	R940302													
	R940303													
	R940305													
15	R935260	9999												
	R909258													
	R940313	9999												
	R940315	9999												
	R935275	9999												
20	R940320	9999												
	R940322	9999	9999											
	R926910	9999	9999											
	R926911	9999	9999											
	R926912	9999	9999											
25	R926853	9999	9999											
	R926852	9999	9999											
	R926854	9999	9999											
	R926920	9999	9999											
	R926921	99	9999											
30	R926924	99	9999											
	R926858													
	R926861	9999	9999											
	R945298	9999	9999											
	R940328	9999												
35	R926869													
	R926873	9999												
	R926875	9999												
	R926876	9999												
	R926877	9999												
40	R940336	9999												
	R926878	9999												
	R926882	9999												
	R926884	9999												
	R926889	9999												
45	R920400	9999												
	R920401	9999												
	R920402	9999												
	R920403	9999												
	R940342	99												
	R920409	9999												
	R940344	9999												
	R926888	9999												
	R926758													
	R927024	0,326	99											
	R927025	0,326												
	R927026	9999	9999											
	R927027	9999	9999											
	R927028	0,208	9999											
	R927029													
	R927030	0,26	9999											
	R927031	0,215	99											

	R927032	0,899												
	R927035	0,583	9999											
	R927036													
	R927037	0,233	9999											
5	R927038	1,05	9999											
	R927039	1,23	9999											
	R927040	1,05	9999											
	R927041	0,788	9999											
	R927042													
	R935270													
10	R935368	0,082	9999											
	R935369	0,255	9999											
	R935370													
	R935371	0,794	9999											
	R935372	0,06	9999											
	R935373	0,274	9999											
15	R935374	0,356	9999											
	R935375	10	9999											
	R935376													
	R935377													
	R935378	0,566	9999											
	R935379													
20	R935380	1,61	99											

Таблица 1Б						
	Соединение	СНМС анти-IgE Триптаза	СНМС Иономицин Триптаза	ВММС анти-IgE Гексоза	ВММС анти-IgE TNF-альфа	ВММС анти-IgE IL-6
25	R908580					
	R908586		9999			
	R908587		9999			
	R908591	0,075				
	R908592	0,05				
30	R908946	0,51	9999			
	R908947	0,496	9999			
	R908950	0,074	47,5			
	R908951	0,085	5,48			
	R908952	0,08	6,07			
35	R908953	0,084				
	R908954	0,084	9999			
	R908955	0,293				
	R908956	0,34				
	R909310	0,207	9999			
40	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
45	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			

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926961	1,2	9999			
	R926962	0,205	9999			
	R926963	0,155	9999			
	R926964	0,368	9999			
	R926965	9999	9999	9999		
10	R926966	0,539	9999			
	R926967	0,259	9999			
	R926968	0,249				
	R926969	0,359	9999			
	R926970	0,06	9999			
15	R926971	0,034	9999			
	R926972	5,29	9999			
	R926973	0,284				
	R926974	0,293				
	R926975	0,421	30,2			
20	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			
25	R926981	0,137	9999			
	R926982	0,12	9999			
	R926983	0,195	9999			
	R926984	0,167	9999			
	R926985	0,14	4,13			
30	R926986	0,345				
	R926987	10				
	R926989	0,199				
	R926990	11,3				
	R926991	0,436				
35	R926992	8888				
	R926993	0,689				
	R926994	0,061				
	R926995	9,565	9999			
	R927004	0,413				
40	R927005	1,158				
	R927006	2,142				
	R927007	5,739				
	R927008	1,123				
	R927009	4,933				
45	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				

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R927054	9999				
	R927055	9999				
	R927056	0,144	1,58			
	R927057	0,37				
5	R927058	12,2				
	R927059	0,291				
	R927060	0,222	5,17			
	R927061	0,126	4,72			
	R927062	15,4	9999			
	R927063	0,849	9999			
10	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
15	R927070	0,054	5,24			
	R927071	0,067				
	R927072	0,064				
	R927073	0,0668				
	R927074	0,072	1,38			
	R927075	0,057	15,2			
20	R927076	0,071				
	R927077	0,284	8,8			
	R927078	0,245				
	R927079	0,599				
	R927080	0,204				
	R927081	2,27	9999			
25	R927082	0,256	9999			
	R927083	0,316	19			
	R927084	0,466	9999			
	R927085	7,43	9999			
	R927086	0,286	9999			
	R927087	0,436	9999			
30	R927088	0,117	9999			
	R927089	0,144	9999			
	R927090	0,102	9999			
	R927091	0,27	9999			
	R927092	0,377	9999			
	R927093	0,303	9999			
35	R927094	9999	9999			
	R927096	0,402	9999			
	R927097	0,163	0,847			
	R927098	1,53	9999			
	R927099	9999	9999			
	R927100	6,199	9999			
40	R927117	0,614	9999			
	R927118	0,065	3,49			
	R927119	1,162				
	R927120	1,018				
	R927121	0,389				
45	R927122	0,328				
	R927123	0,087				
	R927124	0,415				
	R927125	0,255				
	R927126	5,167				
	R927127	9999				

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R927128	1,893				
	R927129	1,219				
	R927130	1,586				
	R927131	1,473				
5	R927132	2,756				
	R927133	0,536				
	R927134	1,286				
	R927135	0,568				
	R927136	0,945				
	R927137	9999,000				
10	R927138	0,463				
	R927139	9999,000				
	R927140	4,823				
	R927141	9999				
	R927142	5,000				
	R927143	3,998				
15	R927144	2,273				
	R927145	5,022				
	R927146	1,309				
	R927147	5,088				
	R927148	0,097				
	R927149	0,355				
20	R927150	0,708				
	R927151	0,408				
	R927152	4,864				
	R927153	9999,000				
	R927154	4,978				
	R927155	8888,000				
25	R927156	2,779				
	R927157	0,072				
	R927158	2,284				
	R927159	4,830				
	R927160	8888,000				
	R927162	5,646				
30	R927163	1,827				
	R931930	0,361				
	R931931	1,817				
	R931932	0,511				
	R931933	0,580				
	R931934	9999,000				
35	R931935	4,706				
	R931936	0,957				
	R931936		9999			
	R931937	9999,000				
	R931938	0,542				
	R931939	0,415				
40	R931940	1,069				
	R931941	0,494				
	R931942	5,665				
	R931943	9999,000				
	R931944	0,285				
	R931945	9999,000				
45	R931946	5,594	9999			
	R931947	2,700	9999			
	R931948	0,197				
	R931949	0,033				
	R931950	1,243				

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R931951	0,017				
	R931952	0,166				
	R935381		9999	7,74		
	R935382		9999	0,2		
5	R935383	0,146	9999			
	R935384		9999	9999		
	R935385		9999	0,217		
	R935386	0,291				
	R935389	0,877				
	R935390	0,544				
10	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				
15	R935398	8888				
	R935399	0,909				
	R935400	0,502				
	R935401	0,51				
	R935402	0,216				
	R935403	0,821				
20	R935404	0,581				
	R935405	0,389				
	R935406	1,17				
	R935407	0,393				
	R935408	0,137	9,94			
	R935409	1,17				
25	R935410	0,417				
	R935411	9999				
	R935413	0,085	9999			
	R935412	0,696				
	R935414	0,204				
	R935415	0,237				
30	R935416	0,166				
	R935417	0,417				
	R935418	0,228	9999			
	R935419	0,23				
	R935420	0,561				
35	R935421	2,89				
	R935422	0,326				
	R935423	0,167				
	R935424	0,628				
	R935425	8888				
	R935426	9999				
40	R935427	8888				
	R935428	1,272				
	R935429	0,036	9999			
	R935430	0,028	9,3			
	R935431	0,124				
	R935432	0,036	8,5			
45	R935433	0,106	16,2			
	R935434	0,308				
	R935435	0,337				
	R935436	0,058				
	R935437	0,082				
	R935438	0,414	23			

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R935439				
	R935440	0,176	88		
	R935441	0,586			
	R935442	0,701			
5	R935443	8888			
	R935444	0,429	9999		
	R935445	0,184	11		
	R935446	0,395	9999		
	R935447	0,511	4,7		
	R935448	0,111	4,3		
10	R935449	0,372	7,8		
	R935450	0,494	9999		
	R935451	9999	9999		
	R935452	0,213	9999		
	R935453	0,15	9999		
	R935458	8888	9999		
15	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		
20	R935465	0,019	4,22		
	R935466	0,284			
	R935467	0,352			
	R935468	0,705	5,37		
	R935469	0,039	3,79		
	R935469	0,056			
25	R935470	0,804	4,90		
	R935471	0,481			
	R935472	1,056			
	R935473	0,057			
	R935474	0,474			
	R935475	0,516			
30	R935476	0,639			
	R935477	0,097			
	R935478	1,700			
	R935479	1,355			
	R935480	4,576			
	R935481	0,114			
35	R935482	0,743			
	R935483	0,601			
	R935484	1,252			
	R935485	0,231			
	R935486	1,845			
	R935487	3,224			
40	R935488	4,443			
	R935489	0,185			
	R935490	1,474			
	R935491	6,873			
	R935492	26,130			
45	R935493	0,385			
	R935494	3,063			
	R935495	1,112			
	R935496	1,952			
	R935497	0,097			
	R935498	1,016			

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R935499	1,207				
	R935500	1,588				
	R935501	0,305				
	R935502	1,466				
	R935503	0,400				
10	R935504	2,777				
	R935505	0,038				
	R935506	0,375				
	R935507	0,473				
	R935508	0,967				
15	R935509	0,086				
	R935510	0,897				
	R935511	1,165				
	R935512	2,098				
	R935513	0,106				
20	R935514	1,662				
	R935515	2,661				
	R935516	2,800				
	R935517	0,548				
	R935518	2,963				
25	R935519	0,074				
	R935520	0,001				
	R935521	0,186				
	R935522	1,236				
	R935523	0,001				
30	R935524	0,249				
	R935525	1,564				
	R935526	9,126				
	R935527	0,557				
	R935528	3,332				
35	R935529	0,245				
	R935529		9999			
	R935531		9999			
	R935531	0,871				
	R935532		9999			
40	R935532	0,110				
	R935533		9999			
	R935533	0,219				
	R935534	0,398	5,218			
	R940355	99	9999			
45	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			
50	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			
55	R940370 S	0,059	-			
	R940371	0,316				
	R940372	0,094				
	R940373	8888				
	R940380	0,042				
60	R940381	8888				
	R940382	0,104				

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R940383	0,064				
	R940384	1,32				
	R940385	0,033				
	R940386	3,42				
5	R940387	1,19				
	R940388	0,049				
	R940389	0,06				
	R940390	9999	9999			
	R940391	0,261				
	R940392	0,145				
10	R940393	5,26				
	R940394	16,5353				
	R940395	9999				
	R940396	22,7164				
	R940397	3,7				
	R940399	0,051				
15	R940400	0,103				
	R940401	0,125				
	R940402	8888				
	R945356	1,17	9999			
	R945357	9999	9999			
	R945358	9999	9999			
20	R945360	1,37	9999			
	R945361	2,36	9999			
	R945362	1,57	9999			
	R945363	0,687	9999			
	R945364	1,002	9999			
	R945365	0,257	9999			
25	R945366	0,112	9999			
	R945367		9999	1,29		
	R945368		9999	1,71		
	R945369		9999	1,27		
	R945370	0,522	9999			
	R945371	0,713	9999			
30	R945372		9999	0,923		
	R945373	9999				
	R945374	9999				
	R945375	9999				
	R945376	9999				
	R945377	1,12				
35	R945378	0,754				
	R945379	9999				
	R945380	9999				
	R945381	9999				
	R945382	9999				
	R945383	0,985				
40	R945384	0,913				
	R945385	1,1				
	R945386	1,39				
	R945387	1,12				
	R945389	0,0748	9999			
45	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			

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R945396	2,24				
	R945397	0,928				
	R945398	7				
	R945399	0,163	9999			
5	R945400	9999				
	R945401	8888	9999			
	R945402	0,112				
	R945403	1,7				
	R945404	0,103				
	R945405	0,131				
10	R945406	8888				
	R945407	8888				
	R945408	9999				
	R945409	9999				
	R945410	9999				
	R945411	2,86				
15	R945412	0,095				
	R945413	1,698				
	R945414	0,038				
	R945415	0,046				
	R945416	0,053				
	R945417	2,52082	9999			
20	R945418	8888	9999			
	R945419	0,125				
	R945420	0,436				
	R945421	0,371				
	R945422	0,092				
	R945423	0,145				
25	R945424	0,188				
	R945426	0,256				
	R945427	0,279				
	R945432	0,049				
	R945433	0,276				
	R945434	8888				
30	R945439	8888				
	R945440	8888				
	R945443	0,081	9999			
	R945444	0,043	9999			
	R945454	20,6	9999			
	R945455	8888	9999			
35	R945456	8888				
	R945457	0,188				
	R945458	8888				
	R945459	0,038				
	R945460	1,184				
	R945461	0,803				
40	R945462	1,722				
	R945463	0,722				
	R945464	0,943				
	R945465	1,960				
	R945466	1,885				
45	R945467	1,169				
	R945470	0,862				
	R945471	0,035				
	R945472	0,094				
	R945473	0,104				
	R945474	0,104				

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R945475	0,046				
	R945476	0,293				
	R945477	0,363				
	R945478	0,153				
5	R945479	0,272				
	R945480	0,199				
	R945485	0,850				
	R945486	0,588				
	R945491	0,465				
	R945492	0,079				
10	R945493	0,069				
	R945498	0,001	9999			
	R950405	1,36	9999			
	R950406		9999	9999		
	R950407		9999	9999		
	R950408		9999	4,82		
15	R950409		9999	3,24		
	R950410		9999	9999		
	R950411		9999	4		
	R950412	0,301				
	R950413	9999	9999			
	R950414	9999	9999			
20	R950415	5,19	16,3			
	R950416	2,27				
	R950417	2,16	9999			
	R950418	1,67	9,09			
	R950419	3,26	9999			
	R950420	0,114	9999			
25	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			
30	R950427	1,9				
	R950428	0,123	21			
	R950429	3,969				
	R950430	0,239				
	R950432	2,42				
	R950433	9999				
35	R950434	1,16				
	R950436	5,53				
	R950437	0,811				
	R950438	0,888				
	R950439	9999				
	R950440	10,47				
40	R950441	9999				
	R950442	9999	9999			
	R950443	9999	9999			
	R950444	1,73				
	R950445	0,379				
	R950446	0,148				
45	R950447	1,41999	9999			
	R950448	1,08228	36			
	R950449	0,668				
	R950450	1,09				
	R950451	0,07				

	R950452	0,101				
	R950453	8888	9999			
	R950454	8,6351	9999			
	R950455	0,217				
5	R950456	3,78374	4,4			
	R950457	3,08825	9999			
	R950458	1,32355	12			
	R950459	0,632				
	R950460	0,177				
	R950461	0,142				
10	R950462	9999				
	R950463	2,46				
	R950464	0,244				
	R950465	0,351				
	R950469	9999	9999			
	R950470	16,1729	9999			
15	R950471	50,5397	9999			
	R950472	6,95156	9999			
	R950493	1,89				
	R950494	9999				
	R950495	2,2				
	R950496	12,4				
20	R950497	8888				
	R950498	9999				
	R950499	0,199				
	R950500	1,694				
	R950501	0,430				
	R950502	2,496				
25	R950503	2,085				
	R950504	1,275				
	R950505	9999,000				
	R950506	9999,000				
	R950507	0,106				
	R950508	44,555	9999			
30	R950509	0,112				
	R950510	0,093				
	R950511	9999,000				
	R950512	6,611				
	R950513	7,049				
	R950514	0,244				
35	R950515	0,031				
	R950516	0,025				
	R950518	1,405				
	R950519	6,488				
	R950520	0,397	4,513			
	R950521	0,145	5,814			
40	R950522	0,123	9999			
	R950523	0,084	7,728			
	R950524	0,224	5,963			
	R950525	0,292	14,819			

45

Таблица 2										
	Высокая плотность									
	СНМС выс. плот- ность гек- соз.	СНМС выс. плот- ность триптаза	СНМС выс. плот- ность ги- стамин	СНМС выс. плот- ность LTC4	СНМС выс. плот- ность TNF-аль- фа	СНМС выс. плот- ность IL- 13	Токсич- ность Jurkat Све- торассе- ян.	Токсич- ность Jurkat Свеч. тит- ра кл.	Токсич- ность VJAB Светорас- сеян.	Токсич- ность VJAB Свеч. титра кл.

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R008951										
	R008952										
	R008953										
	R008955										
	R008956										
10	R008958										
	R067934										
	R067963										
	R070153										
	R070791										
15	R081166										
	R088814										
	R088815										
	R091880										
	R092788						9999		9999		
20	R090241							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	
25	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	
30	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	
35	R926249							>10		9999	
	R926253							9999		9999	
	R926256							>10		9999	
	R926258							9999		9999	
	R926387							>10		9999	
40	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				
45	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				
50	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		
55	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				
60	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
5	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			
10	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			
15	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 Избирательное ингибирование соединениями 2,4-пиримидиндиамина, представленными в изобретении, обратного каскада реакций с участием IgE-рецептора

Для подтверждения того, что многие соединения 2,4-пиримидиндиаминов, представленные в изобретении, проявляют свою ингибиторную способность за счет блокирования или ингибирования каскада передачи начальных сигналов IgE-рецепторов, некоторые из соединений проверяли способом клеточного анализа на дегрануляцию, индуцированную иономицином, как изложено ниже.

7.7.1 Активация СНМС низкой плотности иономицином, анализ триптазы

Анализ дегрануляции мастоцитов, индуцированной иономицином, проводили аналогично анализу активации СНМС низкой плотности IgE (Раздел 7.5.2, выше), за исключением того, что за время инкубации на протяжении 1 часа готовили раствор 6X иономицина [5 ммоль иономицина (Sigma I-0634) в MeOH (базовый раствор), разбавленный в пропорции 1:416,7 в МТ-буфере (окончательная концентрация 2 мкмоль)], и стимулировали клетки добавлением 25 мкл раствора 6X иономицина в соответствующие планшеты.

7.7.2 Активация базофилов иономицином: анализ выделения гистамина

Анализы на предмет вызванной иономицином дегрануляции базофилов проводили аналогично способу, описанному для анализа активации базофилов иммуноглобулином IgE или аллергеном домашнего клеща (Раздел 7.5.5, выше), за исключением того, что после инкубации с соединением клетки стимулировали 20 мкл раствора иономицина с концентрацией 2 мкмоль.

7.7.3 Результаты

Результаты анализов на дегрануляцию, индуцированную иономицином, представленные в виде показателей IC₅₀ (в мкмоль), приведены в Таблице 1, выше. Подавляющее большинство проанализированных активных соединений (т.е. ингибирующих дегрануляцию, индуцированную иммуноглобулином E), не ингибирует дегрануляцию, индуцированную иономицином, что подтверждает избирательное ингибирование данными активными соединениями каскада передачи ранних (или обратных) сигналов IgE-рецепторов.

Эти результаты были подтверждены для определенных соединений путем измерения

потоков ионов кальция в СНМС, вызванных анти-иммуноглобулином IgE и иономицином. При тестировании потоков Ca^{2+} было установлено, что соединения R921218 (10 мкмоль) и R902420 (10 мкмоль) ингибируют поток Ca^{2+} , вызванный анти-иммуноглобулином IgE, но при этом не оказывают воздействия на поток Ca^{2+} , вызванный иономицином (см. Фиг.4).

7.8 Немедленное проявление эффекта ингибирования, производимого соединениями 2,4-пиримидиндиаминами согласно настоящему изобретению

Для проверки незамедлительности эффекта ингибирования некоторые 2,4-пиримидиндиамины, представленные в изобретении, добавляли в вышеописанные составы для анализа активности клеток одновременно с активатором анти-IgE-антител. Все проанализированные соединения блокировали индуцированную IgE дегрануляцию СНМС в той же степени, какая наблюдалась при предварительной инкубации соединений СНМС на протяжении 10 или 30 мин до перекрестного связывания рецепторов.

7.9 Кинетика фармакологической активности *in vitro*

Соединения R921218, R921302, R921219, R926240, R940277, R926742, R926495, R909243 и R926782 были проанализированы в экспериментах с промывкой. В ходе экспериментов клетки СНМС либо немедленно активировали антителом к анти-IgE в присутствии 1,25 мкмоль соединения (нулевой момент времени), либо вымывали соединение, с последующей активацией антителом к анти-IgE через 30, 60 или 120 мин. Активность ингибирования упомянутых составов резко падала через 30 мин. после удаления соединения, что указывает на необходимость постоянного воздействия этих соединений на мастоциты для максимального подавления дегрануляции. Испытания других составов дали схожие результаты.

7.10 Токсичность: Т- и В-клетки

Способность представленных в изобретении соединений проявлять ингибиторную активность при отсутствии токсичности для клеток иммунной системы была продемонстрирована в процессе клеточных анализов с В- и Т-клетками. Протоколы проведения анализов приводятся ниже.

7.10.1 Токсичность в отношении клетки "Jurkat" (Т-клетка)

Клетки Jurkat разводили до концентрации 2×10^5 клеток/мл в полной среде RPMI (10% фетальной бычьей сыворотки, инактивированной термообработкой) и инкубировали при 37°C в присутствии 5% CO_2 на протяжении 18 часов. Затем 65 мкл клеток с

плотностью $7,7 \times 10^5$ клеток/мл добавляли в 96-луночный планшет с глубоководными лунками (обработанный ТС (тканевой культурой), компания-поставщик: Costar), в котором содержалось 65 мкл соединения 2X (окончательная концентрация носителя: 0,5% DMSO, 1,5% MeOH). Смесь перемешивали и инкубировали на протяжении 18-24 часов при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . Токсичность оценивали проточным

цитометрическим анализом светорассеяния клеток.

7.10.2 Токсичность в отношении клетки "BJAB" (В-клетка)

Линию В-клеток "BJAB" культивировали в лог-фазе в RPMI1640 + 10% фетальной бычьей сыворотки, инактивированной термообработкой, 1х L-глутамина, 1х пенициллина, 1х стрептавидина и 1х бета-меркаптоэтанола при 37°C, 5% CO_2 . Сначала клетки BJAB собирали, центрифугировали и повторно суспендировали в питательной среде, с концентрацией $7,7 \times 10^5$ клеток/мл. 65 мкл клеток перемешивали с 65 мкл соединения в двух повторах в присутствии 0,1% DMSO в 96-луночном планшете с глубоководными лунками. Клетки инкубировали с соединением при различных

концентрациях при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Токсичность оценивали проточным цитометрическим анализом светорассеяния клеток.

7.10.3 Токсичность: анализ титра клетки Glo

5 50 мкл клеток (1×10^6 /мл) помещали в каждую лунку, содержащую 50 мкл соединения. Окончательная концентрация носителя - 0,5% DMSO, 1,5% MeOH. Планшеты встряхивали в течение одной минуты для перемешивания клеток и соединения. Планшеты затем инкубировали при 37°C (5% CO₂) на протяжении 18 часов. На
10 следующий день отбирали 50 мкл клеток из каждой лунки и вливали в 50 мкл реагента титра клетки Glo (компания-поставщик: фирма Invitrogen). Планшеты встряхивали в течение одной минуты, после чего считывали люминометром.

7.10.4 Результаты

Результаты анализов на токсичность в отношении Т- и В-клеток, представленные в виде показателей IC₅₀ (в мкмоль), приведены в Таблице 2, выше. За несколькими
15 исключениями (см. Таблицу 1), все проанализированные соединения не проявили токсичность в отношении Т- и В-клеток при эффективной для ингибирования концентрации. Анализы, выполненные на эмбриональных В-клетках, дали аналогичные результаты.

7.11 Переносимость соединений 2,4-пиримидина животными

20 Способность соединений, представленных в изобретении, проявлять ингибиторную активность при дозах ниже токсичных для животных, продемонстрировали на примере соединений R921218, R921219 и R921302.

7.11.1 Соединение R921218

Соединение R921218 исследовали в рамках широкомасштабной программы
25 неклинических исследований по безопасности, показавших, что данное соединение хорошо переносят как грызуны, так и иные животные. Краткий итог токсикологических/ не клинических исследований по безопасности соединения R921218: этот химикат не вызывает токсичности, требующей ограничения дозы, ни при интраназальном применении на животных, не являющихся грызунами (кроликов и приматов), ни при
30 оральном применении на грызунах (мыши и крысы) в ходе 14-дневных токсикологических исследований с многократным введением доз, во много раз превышающих предполагаемые эффективные дозы, достаточные для человека. Отрицательного воздействия на основные показатели функций сердечно-сосудистой, респираторной и (или) центральной нервной системы, изучаемых для определения
35 фармакологической безопасности, не обнаружено. При генетических токсикологических анализах не найдено признаков ни мутагенного, ни кластогенного потенциала; не обнаружено и неблагоприятных последствий после воздействия на глаза и кожу. Приводится краткое описание основных токсикологических исследований.

14-дневное токсикологическое исследование с многократным введением доз
40 внутриназально проводилось на обезьянах *Сynomolgus* с дозировками 2,1, 4,5 или 6,3 мг/кг/день. Параметры включали в себя клинические наблюдения, массу тела, потребляемую пищу, офтальмологические показатели, кровяное давление, электрокардиографию, гематологические показатели, клинические биохимические показатели, анализ мочи, иммунотоксикологическую оценку, общую аутопсию, массу
45 органов, токсикокинетические оценки и гистопатологию (в т.ч. носовой полости). Ни по одному из параметров исследования не было выявлено отрицательных эффектов, связанных с применением R921218, и доза, при которой отсутствуют наблюдаемые отрицательные проявления, была установлена на уровне 6,3 мг/кг/день.

14-дневное токсикологическое исследование с многократным введением доз внутриназально проводилось на кроликах породы "Белая Новозеландская", с дозировками 1,7, 3,4 или 5,0 мг/кг/день. Элементы наблюдения включали в себя клинические наблюдения, массу тела, потребляемую пищу, офтальмологические показатели, гематологические показатели, клинические биохимические показатели, общую аутопсию, массу органов, токсикокинетические оценки и гистопатологию (в т.ч. носовой полости). Ни по одному из параметров исследования не было выявлено отрицательных эффектов, связанных с применением R921218, и доза, при которой отсутствовали наблюдаемые отрицательные проявления, была установлена на уровне 5,0 мг/кг/день.

7.11.2 Соединение R921219

В экспериментальных исследованиях по определению дозировки однократная пероральная доза 600 мг/кг была принята как доза, при которой отсутствуют наблюдаемые эффекты, тогда как многократные (на протяжении 7 дней) дозы в размере 200 мг/кг/день и выше не переносятся.

Анализ *in vitro* Salmonella-Escherichia coli/обратной мутации микросом млекопитающих (тест Эймса) показал положительный результат R921219 в линии-анализаторе TA1537, как с метаболической активацией, так и без нее, что подтверждает результаты проведенного ранее исследования. Отрицательного воздействия R921219 ни на одну из остальных четырех линий-анализаторов не выявлено. Установлено, что у R921219 отсутствует кластогенный потенциал при исследовании *in vitro* хромосомных aberrаций.

7.11.3 Соединение R921302

Проведено несколько экспериментальных токсикологических исследований на грызунах неапробированным лабораторным способом. Для мышей выявлена переносимость пероральной дозы до 1 000 мг/кг на протяжении до 7 дней. Проведено 14-дневное токсикологическое исследование на мышах с применением пероральных доз 100, 300 и 1000 мг/кг. Доза 1 000 мг/кг не переносилась, а доза 300 мг/кг приводила к появлению гистопатологических изменений вульвы. Дозу 100 мг/кг сочли дозой отсутствия наблюдаемых отрицательных проявлений в исследовании. Проведено 28-дневное токсикологическое исследование с применением пероральных доз 100 мг/кг один раз в день, 100 мг/кг два раза в день, 300 мг/кг один раз в день и 300 мг/кг два раза в день. Непереносимость R921302 появилась при дозировках 300 мг/кг один раз в день и два раза в день. Более низкие дозы (100 мг/кг в день или два раза в день) переносились хорошо (результаты клинических и гистопатологических анализов еще не известны). Исследование на крысах с применением пероральных доз 50, 150 и 300 мг/кг на протяжении 32 дней показало хорошую переносимость (результаты клинических и гистопатологических анализов еще не известны).

Анализ *in vitro* Salmonella-Escherichia coli/обратной мутации микросом млекопитающих (тест Эймса) показал положительный результат R921302 в линии-анализаторе TA98 с S9 и TA1537, как с метаболической активацией, так и без нее. Отрицательного воздействия R921302 ни на одну из остальных трех линий-анализаторов не выявлено. При исследовании *in vitro* хромосомных aberrаций установлено, что у R921302 отсутствует кластогенный потенциал.

7.12 Биодоступность соединений 2,4-пиримидиндиаминов при пероральном применении

Более 50 соединений 2,4-пиримидиндиаминов, представленных в настоящем изобретении, было проанализировано на предмет пероральной биодоступности. В ходе исследования препараты растворяли в различных растворителях (например, раствор

PEG 400 и суспензия карбоксиметилцеллюлозы) для внутривенного и перорального введения крысам. После введения препарата отбирали и исследовали образцы плазмы. Концентрацию соединений в плазме определяли способами высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС).

5 Фармакокинетические анализы проводили на основе данных о концентрации в плазме. Представляющие интерес фармакокинетические параметры включали в себя следующие: клиренс (CL), объем распределения при гомеостазе (V_{ss}), терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$) и пероральная биодоступность (%F).

10 Фармакокинетические исследования указывают на то, что многие соединения 2,4-пиримидиндиамина доступны перорально, при этом %F достигает примерно до 50% (в диапазоне 0-50%). Период полувыведения варьировался от 30 минут до 3 часов. В частности, соединения R940350, R935372, R935193, R927050 и R935391 показали хорошие результаты по пероральной биодоступности и периоду полувыведения при исследованиях на крысах. Таким образом, исследования подтверждают: эти препараты

15 2,4-пиримидиндиамина пригодны для перорального применения.

7.13 Эффективность соединений при лечении аллергии

Эффективность соединений R926109, R921218, R921219, R921302, R926495, R926508, R926742, R926745 и R945150 *in vivo* при лечении аллергических явлений оценивали на мышинной модели пассивной кожной анафилаксии (PCA). Эта модель обеспечивает

20 прямое измерение дегрануляции мастоцитов тканей, вызванной IgE. В этой модели животные, сенсibilизированные к IgE, подвергаются воздействию аллергена, и изменение проницаемости кожной сосудистой сети в результате выделения гистамина тучными клетками измеряется по изменению количества проникновения красителя в окружающие ткани. Подавление выброса медиатора соединениями, модулирующими

25 дегрануляцию мастоцитов, легко измеряется путем извлечения красителя из ткани.

7.13.1 Протокол и результаты исследования

При анализе пассивной кожной анафилаксии мышей пассивно сенсibilизируют внутридермальной инъекцией анти-динитрофенола (DNP) IgE-антителами (день минус 1). В заранее определенный момент времени животные получают исследуемое вещество

30 (День 0). Модулирующее воздействие препарата на дегрануляцию кожных мастоцитов измеряется после внутривенного введения ДНФ, сопряженного с человеческим сывороточным альбумином (HSA - DNP), вместе с голубым красителем Эванса. Возникающее в результате перекрестное связывание рецептора IgE и последующее повышение сосудистой проницаемости, вызванное дегрануляцией мастоцитов,

35 определяется измерением объема транссудации красителя в прилегающие ткани. Краситель извлекают из ткани формамидом и считают коэффициент поглощения экстракта при 620 нм. Ингибиторный эффект лечения препаратом выражается как процент ингибирования по сравнению с лечением нейтральным средством, т.е. как процент понижения A_{620} .

40 В качестве положительных контролей исследовали два препарата: антагонист гистамина дифенгидрамин и антагонист серотонина ципрогептадин. Оба медиатора (гистамин и серотонин) освобождаются из мастоцитов мыши после IgE-опосредованной дегрануляции. Оба контрольных препарата ингибируют реакцию пассивной кожной анафилаксии; в последующих экспериментах обычно использовали ципрогептадин.

45 Ципрогептадин с воспроизводимым результатом ингибировал реакцию пассивной кожной анафилаксии на 61% $\pm$ 4% (8 мг/кг, внутривентральный, 30 минут - время премедикации, n=23 эксперимента).

7.13.1.1 Результаты

Зависимое от дозы ингибирование FcεR-опосредованной сосудистой проницаемости наблюдалось с увеличением дозы R921218, R926109, R921219 и RR921302. Эти препараты применяли либо в виде раствора (67% PEG/33% цитратный буфер) либо как водную суспензию (1,5% Avicel). Результаты показывают выраженную зависимость между

уровнем содержания препарата в плазме, эффективностью *in vivo*, и активностью *in vitro*. Наиболее сильнодействующий препарат, R921219, показывал активность при уровне воздействия на кровеносную систему около 10 мкг/мл (68% ингибирование при применении дозы 100 мг/кг) по сравнению с R921302, относительно менее активной молекулой, снижавшей транссудацию плазмы на 42% при применении дозы в 100 мг/кг. Более того, продолжительность воздействия препарата сказалась на продолжительности ингибиторной активности. R921302, который сочли наиболее метаболически стабильным препаратом в ходе фармакокинетических исследований, ингибировал сосудистую проницаемость на протяжении 1-2 часов, предшествующих возникновению сигналов рецептора, вызванных антигеном, после чего эффективность начала понижаться. Все эти данные приведены в таблице 3 и таблице 4.

Эффективность R921218, R926109, R921219 и R921302 в анализе пассивной кожной анафилаксии

Препарат	Способ применения	Наполнитель	Время премедикации (мин)	Доза (мг/кг)	% Ингибирования	Содерж. в плазме (мкг/мл)
R921218	Перор.	67%PEG/33% цитратный буфер	10	50	7	3
				100	11	4
				200	50	18
R926109	Перор.	67%PEG/33% цитратный буфер	15	50	22	Н/О
				100	32	
				200	48	
R921219	Перор.	1,5% Авицел/вода	15	30	25	0,4
				100	68	4
				300	92	11
R921302	Перор.	1,5% Авицел/вода	60	50	35	25
				100	42	38
				150	56	64
				200	93	105

Продолжительность действия R921219 и R921302 в анализе пассивной кожной анафилаксии

Препарат	Способ применения	Наполнитель	Доза (мг/кг)	Время премедикации (мин)	% Ингибирования	Содерж. в плазме (мкг/мл)
RR921302	Перор.	1,5% Авицел/вода	200	30	89	88
				60	83	53
				120	82	61
				240	37	8

Схожая активность *in vivo* наблюдалась у препаратов R926495, R926508, R926742, R926745 и R926150, которые обладали способностью к ингибированию реакции пассивной кожной анафилаксии при пероральном применении в формуле на основе PEG (данные не приводятся).

7.14 Эффективность соединений для лечения астмы

Эффективность соединений R921218, R921302, R926495, R926508, R926742 и R921219 для лечения астмы продемонстрировали на модели аллергической астмы овец. В течение нескольких минут после воздействия вдыхаемого антигена (*Ascaris suum*) у овец развивается бронхостеноз, при этом максимальная обструкция дыхательных путей наблюдается во время начальной аллергической реакции. Скорее всего, эту начальную фазу обструкции дыхательных путей вызывает освобождение предварительно

сформированных медиаторов мастоцитов. Помимо начальной аллергической реакции модель овец позволила нам оценить эффект от воздействия наших препаратов на позднюю астматическую реакцию и неспецифическую гиперчувствительность дыхательных путей, которая развивается в результате локального или местного воздействия аллергена на дыхательные пути. У овец неспецифическая гиперчувствительность дыхательных путей развивается в течение нескольких часов после воздействия антигена, и может длиться до двух недель. Изложенные ниже результаты демонстрируют потенциал проанализированных соединений по ингибированию каскада событий, которые могут развиваться в результате освобождения цитокинов из мастоцитов.

7.14.1 Протокол исследования

В модели аллергической астмы овец, животных подвергают воздействию испытываемого в аэрозольной форме через эндотрахеальную трубку с последующим воздействием, аэрозольного антигена, полученного из круглого червя, *Ascaris suum*, на которого у овец имеется естественная аллергия. Стимуляция аллергеном приводит к прямому бронхостенозу (как начальной аллергической реакции, так и поздней астматической реакции) и устойчивой неспецифической гиперчувствительности дыхательных путей. Эти три характеристики схожи с симптомами, проявляющимися у людей, страдающих аллергической астмой. Активность испытываемого препарата определяют по изменению сопротивления легкого (R_L), которое рассчитывают по измеренному чрезлегочному давлению, потоку воздуха и дыхательному объему. Контрольные данные за предшествующие периоды, полученные от тех же овец после лечения физиологическим раствором по сравнению с воздействием аллергена, показывают резкое повышение R_L во время начальной аллергической реакции, которое длится около 2-3 часов после раздражения аллергеном. Поздняя астматическая реакция дает менее значительное повышение R_L , возникающее около 5-6 часов спустя после воздействия аллергена и исчезающее в течение 8 часов после воздействия. Двадцать четыре часа спустя после воздействия измеряют реакцию на дозу карбахола для измерения неспецифической гиперчувствительности дыхательных путей. Это выражают как дозу карбахола, необходимую для повышения R_L на 400% по сравнению с базовой величиной. (Это измерение называют провокационной концентрацией карбахола, необходимой для повышения R_L на 400% по сравнению с базовой величиной (PC_{400}). Данные сравнивают с контрольными данными за предшествующие периоды для того же испытуемого при введении контрольного аэрозоля и воздействии *Ascaris suum*.

7.14.2 Результат

Все проанализированные препараты показали эффект ингибирования поздней астматической реакции и устойчивой неспецифической гиперчувствительности, а некоторые из этих препаратов ингибировали и начальную аллергическую реакцию. Оптимальные результаты по каждому из препаратов, полученные в результате ряда исследований для оценки активности в случае разной продолжительности премедикации и различных составов растворов и суспензий, приведены в Таблице 5. Эффективность воздействия R921218 на начальную аллергическую реакцию зависит от состава, при этом наибольший эффект наблюдали при дозировке 30 мг/овцу, введение способом аэрозоля раствора в 10% этаноле. R926495, R926742, R926508 и R921219, примененные на четырех различных овцах с дозировкой 45 мг/овца в водной суспензии за 60 минут до воздействия аллергена, показали блокирование поздней астматической реакции и неспецифической гиперчувствительности дыхательных путей. В дополнение к этим

поздним проявлениям, начальная аллергическая реакция тоже была значительно снижена лечением препаратами R921219, R926508 или R926495. Эффективность препарата RR921302 исследовали с применением наполнителя 45%PEG400/55% цитратного буфера. При таких условиях, R921302, введенный в дозе 30 мг/овцу за 60 минут до воздействия, блокировал астматической реакции и неспецифической гиперчувствительности дыхательных путей, но начальная аллергическая реакция осталась без изменений.

Эти данные четко продемонстрировали, что упомянутые препараты обладают способностью блокировать астматическую реакцию у овец, имеющих аллергию. Наблюдалось значительное ингибирование всеми препаратами неспецифической гиперчувствительности дыхательных путей и поздней астматической реакции по сравнению с контрольными данными за предшествующие периоды. Начальную аллергическую реакцию в значительной мере ингибировали R921219, R926508 и R926495 (54%, 21% и 33% соответственно). В отличие от них, R921218, R921302 и R926742 не ингибировали начальную аллергическую реакцию при использовании препаратов в виде водной суспензии.

ТАБЛИЦА 5 Эффективность типичных препаратов в модели аллергической астмы овец						
Препарат	Доза (мг/овцу)	Время премедикации (мин)	Наполнитель	НАР (% ингибирования)	ПАР (% ингибирования)	НГДП (% ингибирования)
R921218	30	15	10% этанол	66	78	101
R926742	45	60	Водная суспензия	-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% цитратный буфер	-28	86	82

7.15 Эффективность препаратов при лечении астмы

Эффективность препаратов R921304 и R921219 при лечении астмы продемонстрировали также на модели аллергической астмы мышей.

7.15.1 Протокол исследования

Мышей сенсибилизируют к овальбумину (куриному белку) в присутствии адьюванта (квасцов) внутрибрюшинным способом в день 0 и день 7. Через неделю мышам внутриназально вводят овальбумин - в дни 14, 15 и 16 (более строгая модель) или в день 14 (менее строгая модель). Такие сенсибилизация и режим воздействия приводят к гиперчувствительности дыхательных путей и воспалительному процессу в легких, а это - две доминантные характеристики аллергической астмы человека. В мышинной модели реакцию дыхательных путей *in vivo* измеряют общим плетизмографом, который определяет PENH (enhanced Pause, Buxco Electronics). PENH - безразмерный показатель, состоящий из максимальной скорости вдоха, максимальной скорости выдоха, времени вдоха, времени выдоха, времени релаксации, и считающийся подтвержденным параметром чувствительности дыхательных путей. Реакцию на воздействие аллергена (OVA) сравнивают с животными, на которых воздействовали чистым физиологическим раствором. Через двадцать четыре часа после воздействия мышам вводят повышающиеся дозы метахолина (агонист мускариновых рецепторов), что вызывает сокращения гладкомышечной ткани. У мышей, подвергнутых воздействию овальбумина, наблюдается значительная гиперчувствительность дыхательных путей к метахолину по сравнению с мышами, получавшими физиологический раствор. Кроме того, в дыхательных путях мышей, подвергнутых воздействию овальбумина, обнаружен

клеточный инфильтрат, в отличие от мышей, которым вводили физиологический раствор. Инфильтрат состоит в основном из эозинофилов, но присутствует также и некоторое количество нейтрофилов и мононуклеарных клеток.

Использование этой модели для оценки низкомолекулярных ингибиторов дегрануляции мастоцитов было обосновано несколькими способами. Во-первых, на мышцах с дефицитом мастоцитов (W/W^V) было показано, что вызываемые овальбумином реакции зависят от присутствия мастоцитов. У мышей с дефицитом мастоцитов сенсибилизация и воздействие овальбумином не привели к гиперчувствительности дыхательных путей и выделению эозинофилов. Во-вторых, стабилизатором мастоцитов, кромолином, оказалось возможным блокировать вызванные овальбумином гиперчувствительность и воспаление дыхательных путей (данные не приводятся). Применение этой модели для оценки препаратов для лечения астматических реакций, которые могут опосредоваться иными механизмами помимо стабилизации мастоцитов, обосновывается также ингибирующим эффектом применения стероидов, дексаметазона и будесонида, при бронхостенозе, вызванном метахолином.

7.15.2 Результаты

Эффективность R921304 оценивали при интраназальном применении в течение 10 дней подряд, с 7 по 16 день, при дозировке 20 мг/кг, при этом последние три дозы вводились за 30 минут перед воздействием либо физраствором, либо овальбумином. R921304 успешно ингибировал вызванную овальбумином гиперчувствительность дыхательных путей к метахолину, по сравнению с мышами, получавшими только наполнитель.

В рамках менее строгого протокола, при котором овальбумин вводили мышам однократно, в день 14, R921219, введенный подкожно в дозировке 70 мг/кг в 67%PEG400 /33% цитратного буфера за 30 минут до воздействия овальбумином или физраствором, доказал, что R921219 полностью блокирует гиперчувствительность дыхательных путей и клеточную инфильтрацию, вызываемые овальбумином.

Эти результаты ясно демонстрируют эффективность препаратов R921219 и R921304 в ингибировании реакции дыхательных путей в мышинной модели аллергической астмы.

7.16 Ингибирующее воздействие соединений 2,4-пиримидиндиамина на фосфорилирование белков в прямом направлении от Syk-киназы в активированных мастоцитах

Ингибирующее воздействие соединений 2,4-пиримидиндиамина на фосфорилирование белков в прямом направлении от Syk-киназы исследовали с помощью препаратов R921218, R218219 и R921304 в ВММС, активированных IgE- рецепторами.

Для проведения анализа клетки ВММС инкубировали в присутствии различных концентраций исследуемого препарата (0,08 мкмоль, 0,4 мкмоль, 2 мкмоль и 10 мкмоль) на протяжении 1 часа при температуре 37°C. Затем клетки стимулировали анти-IgE антителом изложенным выше способом. Через 10 минут клетки лизировали и клеточные белки выделили электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS PAGE). После электрофореза фосфорилизацию белков, показанных на фигурах. Фиг.7, 10 и 11A-D, определяли иммуоблотом. Антитела были приобретены в компании "Cell Signaling Technology", г. Беверли, шт. Массачусеттс.

Указанные на фиг.7, 10 и 11A-D исследуемые препараты ингибировали фосфорилизацию белков в прямом, но не в обратном направлении от Syk-киназы, в сигнальном каскаде IgE-рецепторов, что подтверждает как ингибирование препаратами обратной дегрануляции, вызванной IgE, так и реализацию ингибиторной активности препаратов путем ингибирования Syk-киназы.

7.17 Ингибирование Syk-киназы соединениями 2,4-пиримидиндиамина в процессе биохимических анализов

Несколько соединений 2,4-пиримидиндиамина проанализировали для выявления способности ингибировать катализируемую Syk-киназой фосфорилизацию субстрата пептида способом биохимического анализа флюоресцированной поляризации с изолированной Syk-киназой. В данном эксперименте соединения разбавили до 1% DMSO в буфере киназы (20 ммоль N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты, pH 7,4, 5 ммоль MgCl₂, 2 ммоль MnCl₂, 1 ммоль дитиотреитола, 0,1 мг/мл ацелированного бычьего гамма-глобулина). Препарат в 1% DMSO (0,2% DMSO - окончательно) перемешали с аденозинтрифосфат/ субстратным раствором при комнатной температуре. Syk-киназу (Upstate, Lake Placid NY) добавили к окончательному объему реакции, 20 мкл, и инкубировали реакцию на протяжении 30 минут при комнатной температуре. Окончательные условия ферментной реакции: 20 ммоль N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты, pH 7,4, 5 ммоль MgCl₂, 2 ммоль MnCl₂, 1 ммоль дитиотреитола, 0,1 мг/мл ацелированного бычьего гамма-глобулина, 0,125 нг Syk-киназы, 4 мкмоль аденозинтрифосфата, 2,5 мкмоль пептидного субстрата (биотин-EQEDEPEGDYEEVLE-CONH₂, компания-поставщик: SynPep Corporation). EDTA (10 ммоль – конечная концентрация)/анти-фосфотирозинное антитело (1X - окончательный) /флюоресцентную метку фосфопептида (0,5X - конечный) добавили в буферный раствор фосфопептида для прекращения реакции и получения общего объема 40 мкл в соответствии с инструкцией изготовителя (фирма PanVera Corporation). Планшет инкубировали на протяжении 30 минут в темноте при комнатной температуре. Планшеты считывали на аппарате флюоресцентной поляризации для планшетов "Полярион" (Polarion) фирмы Tecan. Данные пересчитали в соответствии с количеством имеющегося фосфопептида по калибровочной кривой, полученной конкуренцией с конкурентом фосфопептида, предоставленным в комплекте для анализа тирозинкиназы (зеленый) (компания-поставщик: PanVera Corporation),

Результаты анализа приведены ниже в Таблице 6:

Таблица 6					
Соединение	Значение IC ₅₀ SYK Киназы (в мкмоль)	Соединение	Значение IC ₅₀ SYK Киназы (в мкмоль)	Соединение	Значение IC ₅₀ SYK Киназы (в 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

5	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
	R926562	9999	R935309	0,098	R945389	0,035
	R926594	0,771	R935310	0,206	R945390	0,009
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
	R926982	0,028	R940352	0,13	R950373	0,067
40	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
45	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
40	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

Эти данные показывают, что все исследованные препараты, за исключением R945142 и R909236, ингибируют фосфорилизацию Syk-киназы IC₅₀s в субмикромольном диапазоне. Все исследованные препараты ингибируют фосфорилизацию Syk-киназы IC₅₀s в микромолярном диапазоне

7.18 Эффективность соединений при лечении аутоимунитета

Оценка эффективности in vivo отдельных соединений 2,4-пиридиндиаминов по

отношению к аутоиммунным болезням была получена на примере реверсивной пассивной реакции Артюса, которая является моделью тяжелого повреждения ткани, опосредованной парой антиген-антитело, а также на примере нескольких моделей болезней, связанных с аутоиммунитетом и воспалением. Эти модели аналогичны в том

5 плане, что антитело к определенному антигену опосредует воспалительное заболевание, вызванное иммунным комплексом (ИК), и связанное с ним разрушение ткани. Отложение ИК в определенных анатомических участках (центральная нервная система (ЦНС) в случае экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) и синовиальная мембрана в случае индуцированного коллагеном артрита (СІА)) ведет к активации

10 клеток, экспрессирующих поверхностные рецепторы FcγR и FcεR, преимущественно, мастоциты, макрофаги и нейтрофилы, что приводит к выделению цитокина и хемотаксису нейтрофилов. Активация воспалительной реакции несет ответственность за реакцию нервных окончаний в прямом направлении по потоку, включая отек, кровоизлияние, инфильтрацию нейтрофилов, а также выделение провоспалительных

15 медиаторов. В случае аутоиммунных расстройств, последствия этих событий, спровоцированных ІС, трудно установить; однако многие исследователи показали, что ингибирование сигнальных путей FcγR рецепторов в этих животных моделях привели к существенному ослаблению развития болезни и тяжести ее протекания.

7.18.1 Эффективность соединений при реакции Артюса у мышей

20 In vivo эффективность соединений R921302, R926891, R940323, R940347, и R921303 с точки зрения ингибирования воспалительных каскадов, спровоцированных ІС, была продемонстрирована на примере реверсивной пассивной реакции Артюса у мышей (RPA).

7.18.1.1 Модель

25 Острая воспалительная травма ткани, опосредованная иммунным комплексом (ИК), является частью множества различных аутоиммунных болезней человека, включая васкулитный синдром, сывороточную болезнь, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит, синдром Гудпасчера и гломерулонефрит. Классической экспериментальной моделью повреждения ткани, опосредованного ІС, является

30 реверсивная пассивная реакция Артюса. Модель этой реакции представляет собой удобный in vivo способ изучения локализованного воспаления, спровоцированного иммунными комплексами, при отсутствии системных эффектов. Подкожная инъекция антител (АТ), специфических для альбумина куриного яйца, (анти-OVA иммуноглобулин IgG кролика), с последующей внутривенной инъекцией (IV) антигенов (АГ), а именно

35 альбумина куриного яйца (яичный альбумин, OVA), обуславливает околосоудистое отложение иммунных комплексов и немедленную воспалительную реакцию, характеризующую отеком, инфильтрацией нейтрофилов и кровоизлиянием в местах инъекции. Некоторые аспекты модели RPA реакции на мышах сходны с воспалительной реакцией пациентов, страдающих ревматоидным артритом, SLE и гломерулонефритом.

7.18.1.2 Протокол исследования

40 В данной модели исследуемые соединения вводятся в определенные моменты времени перед введением антител и антигенов. Раствор анти-OVA иммуноглобулина IgG кролика (50мкг в 25 мкл/мышь) вводится подкожно, после чего следует внутривенная инъекция альбумина, полученного из куриного яйца (20 мг/кг веса), в растворе, содержащем 1% голубого красителя Эванса. Степень отека и кровоизлияния измеряются в коже

45 спины мышей C57BL/6 с использованием голубого красителя Эванса в качестве индикатора локального повреждения ткани. В качестве контрольного вещества использовали очищенный поликлональный иммуноглобулин кролика IgG.

Промежуток времени между введением исследуемых соединений и комплекса антитела/антиген зависит от фармако-кинетических (ФК) свойств каждого индивидуального соединения. Четыре часа спустя после индуцирования реакции Артюса, мышей усыпляли и брали пробу тканей с целью оценки отека. Такая модель позволяет оперативно проследить *in vivo* активность большинства ингибиторов.

7.18.1.3 Результаты

Все испытанные соединения были введены пероральным способом.

Препарат R921302 при введении в количестве 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг за 60 минут до введения антитела/антигена, при испытании на мышах C57Bl6, показал зависимость ингибирования образования отека от введенной дозы (49,9 %, 93,2 % и 99,1 % соответственно). Более того, препарат R921302 показал не только профилактическое ингибирование отека, но также и терапевтическую эффективность, состоящую в 77,5% ингибировании отека при введении соединения 30 минут спустя после иммунизации при дозе 100 мг/кг.

Соединения R940323 и R926891 показали эффективное ингибирование развития отека на 32,4% и 54,9% соответственно при введении в количестве 200 мг/кг за 60 минут до воздействия антителом/антигеном. Эти соединения значительно менее биологически доступны при введении оральным способом, и системные уровни воздействия примерно в 50 раз меньше по сравнению с соединением R921302 (данные не приводятся).

Соединение R940347 ингибировало отек на 89% при введении в количестве 100 мг/кг за 2 часа до воздействия антителом/антигеном.

Соединение R921303 показало 100%, 100% и 3,6%-ное ингибирование образования отека при дозе в 200 мг/кг при приеме за 30, 60 и 120 минут соответственно. Это соединение также продемонстрировало зависимость процента ингибирования (65,4%, 81,2% и 100%) от доз приема, которые составляли 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг соответственно. Результаты испытаний различных соединений представлены в Таблице 7.

Таблица 7				
			% ингибирования кон- трольного наполнителя	Концентрация плазмы± СО (нг/мл)
Название соединения	Дозировка (мг/кг)	Время премедикации (ч)	Размер отека ± стандарт- ная ошибка	Выдержка = время преме- дикации + 4 часа
R921302	100	0,5	89,44 ± 4,8	25200 ± 3910
	100	1	82,1 ± 10,9	N/A
	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

5	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	
10	R940347	100	0,5	36,7 ± 22,4	1596 ± 485
			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	
15	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
20	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	NA
100		1	34,08 ± 7,9	NA	
100		2	55,5 ± 7,9	NA	
100		4	35,0 ± 11,4	NA	
25	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
30		R921302	50	1	49,9
	100		1	93,2	2,1
	200		1	99,1	4,8
	R940323	200	1	32,4	0,9
	R926891	200	1	54,9	0,04
35	R940347	100	1	48	ну*
		100	2	89	ну
	R921303	50	1	65,4	0,4
		100	1	81,2	0,98
		200	1	100	2,4
*ну=не установлено					

*ну=не установлено

7.18.2 Эффективность соединений при моделировании на мышцах артрита, индуцированного антителами к коллагену

In vivo эффективность соединения R921302 по отношению к аутоиммунным болезням была продемонстрирована на модели артрита, индуцированного антителами к коллагену (CAIA) у мышей.

7.18.2.1 Модель

Индуцированный коллагеном артрит (CIA) у грызунов часто используется в качестве одной из экспериментальных моделей в случае повреждения ткани, опосредованного иммунным комплексом (ИК). Введение коллагена II типа мышам или крысам приводит к возникновению иммунной реакции, которая характеризуется наличием

воспалительного поражения хрящей и костей периферических суставов, которое сопровождается опухолью окружающих тканей. CIA часто используется для оценки эффективности соединений, которые могут потенциально использоваться в качестве лекарств для лечения ревматоидного артрита и других хронических воспалительных состояний.

На протяжении последних лет, возникла новая технология моделирования CIA, основанная на использовании антител к анти-типу II коллагена с целью индуцирования CIA, опосредованного антителами. Преимущества этого способа заключаются в следующем: короткий промежуток времени, требуемый для индуцирования болезни (болезнь развивается в течение 24–48 часов после внутривенной (IV) инъекции антител); артрит может быть индуцирован как у CIA- восприимчивых, так и CIA – устойчивых породах мышей; и в добавок, процедура является идеальной для быстрой проверки работоспособности противовоспалительных терапевтических препаратов.

Смесь моноклональных антител Arthrogen-CIA® (компания-поставщик: Chemicon International Inc.), которая индуцирует артрит, вводят внутривенно мышам линии Balb/c (2мг/мышь) в день 0. Сорок восемь часов спустя вводят внутрибрюшную инъекцию 100 мкл LPS (*lipopolysaccharide - липополисахарид (прим. перв.)) (25мкг). На четвертый день может наблюдаться припухлость коготков. На пятый день одна или обе лапки (особенно задние) начинают краснеть и опухать. На шестой день и в течение последующих 1 – 2 недель краснота и припухлость лапок будет сохраняться. В процессе исследования ведут учет клинических характеристик воспаления с целью оценки интенсивности отека лапок. Степень тяжести протекания артрита регистрируют в виде суммы баллов, характеризующих состояние обоих задних лапок каждого животного (максимально возможное количество баллов - 8). Степень воспаленности поврежденных лапок оценивают путем замера диаметра лапок. Также ведут учет изменений массы тела.

Лечение животных начинается с момента индуцирования артрита, начиная с нулевого дня. Экспериментальные и контрольные соединения вводят один или два раза в день перорально (ПО) в зависимости от ранее установленных фармако-кинетических свойств.

По завершении исследования (1-2 недели после индуцирования артрита) мышей усыпляют, отсекают лапки в месте дистальной большой берцовой кости с помощью гильотинных ножниц и взвешивают. Среднюю $\pm$ стандартную ошибку (СО) усредненной характеристики для каждой группы определяют каждый день на основании клинических показателей каждого индивидуального животного, а также по окончании исследования подсчитывают и регистрируют вес задних лапок для каждой экспериментальной группы. Также получают гистопатологическую оценку лапок.

7.18.2.2 Результаты

Введение соединения R921302 в значительной мере подавляло развитие артрита и тяжесть протекания болезни ($p < 0,005$), о чем свидетельствуют изменения средних дневных величин клинических показателей артрита (Фиг.12). Средние дневные величины клинических показателей артрита в группе, проходящей лечение, за период со дня 4 по день 14 оказались на 71-92 % ниже по сравнению с контрольной группой. На основании веса лапок, степень их воспаленности у животных, которым вводили препарат R921302, оказался меньше по сравнению с животными контрольной группы (Фиг.13). На завершающем этапе исследования степень воспаленности оценивали на основании веса лапок и установили 99,9% уменьшение в группе, в которой животным вводили препарат R921302, по сравнению со средним весом лапок животных контрольной группы ($p < 0,002$).

В результате гистопатологической экспертизы отсеченных лапок был установлен

факт выраженного синовита, характерного для CIA. В то время как у животных, которым вводили солевой раствор или наполнитель, отмечалось наличие выраженных повреждений, в группе животных, получавших инъекции R921302, степень тяжести повреждения была меньше. Наблюдалось утолщение суставов с выраженной пролиферацией синовиальной оболочки. Также наблюдалось увеличение фибробластов с плотной инфильтрацией нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и клеток плазмы. Наблюдалась сосудистая пролиферация с закупоркой, кровоизлиянием и отеком. Отмечалось образование паннуса в суставной щели, а также разрушение хрящей. В группе животных, где проводилось лечение, состояние суставов было близко к норме или с ограниченным воспалением, но без распространения на хрящи.

Таблица 8 Средние гистопатологические показатели в группе (0-15 баллов)	
Способ лечения	Усредненные общие показатели $\pm$ Среднеквадратичное отклонение
Солевой раствор	9,8 $\pm$ 2,1
Наполнитель	9,3 $\pm$ 4,5
R921302 (100 мг/кг), два раза в день	5,1 $\pm$ 1,9
Никаких препаратов	0,0 $\pm$ 0,0

Клинические показатели артрита и отек лапок оказались в среднем на 20% меньше в группе животных, которым вводили R050 дважды в день в количестве 100 мг/кг, по сравнению с животными контрольной группы, не получавших лечение (использовался наполнитель, $p=0,1$). Отек лапок был ингибирован примерно на 26% по сравнению с животными контрольной группы (где использовался наполнитель), что было установлено в результате измерений толщины задних лапок ($p=0,1$). R050 не оказывал воздействия на артрит при уровне дозы 30 мг/кг.

Препарат R070, являющийся солью R050, который вводили в количестве 50 или 100 мг/кг два раза в день ингибировал клиническую болезнь в среднем на 39,75 % ($p<0,0002$) или 35,28% ($p<0,0004$) соответственно по сравнению с используемым контрольным веществом (наполнителем). Толщина лапок была сокращена примерно на 50%.

Препарат R429, являющийся солью R363, который вводили два раза в день в количестве 50 или 100 мг/кг показал в среднем 23,81 % ($p<0,05$) или 20,82 % ($p=0,05$) ингибирование клинических показателей артрита соответственно по сравнению с животными контрольной группы, которым вводили контрольное вещество (наполнитель). Как и в предыдущем случае, наблюдалось уменьшение толщины лапок.

Препарат R347 не оказал заметного воздействия на показатели артрита при уровнях доз, использованных при испытаниях (30 и 100 мг/кг два раза в день).

7.18.3 Эффективность соединений при лечении индуцированного коллагеном артрита у крыс

In vivo эффективность соединения R921302 по отношению к аутоиммунным болезням была продемонстрирована на модели индуцированного коллагеном артрита (CIA), у крыс.

7.18.3.1 Описание модели

Ревматоидный артрит (RA) характеризуется хроническим воспалением суставов, которое в конечном итоге ведет к необратимому разрушению хрящей. Синовиальные ткани пациентов, страдающих RA, содержат большое количество ИК с иммуноглобулином IgG. Несмотря на продолжающиеся дебаты по поводу роли этих комплексов в этиологии и патологии этой болезни, коммуникация ИК с гематопозитическими клетками осуществляется с помощью Fc γ R рецепторов.

CIA является широко признанной животной моделью RA, результатом которого

является хронический воспалительный синовит, характеризующийся образованием паннуса и дегенерацией суставов. В этой модели, подкожное введение нативного коллагена II типа, эмульгированного с неполным адьювантом Фрейнда, приводит к развитию воспалительного артрита в течение 10 или 11 дней и последующему разрушению суставов

в промежутке от 3 до 4 недель.

7.18.3.2 Протокол исследования

В день 0 группу изогенных крыс линии LOU иммунизировали нативным коллагеном II типа, и проводили оценку эффективности препарата R921302 в режиме профилактики и в режиме лечения. Согласно протоколу профилактики, каждый наполнитель либо различные дозы препарата R921302 вводили перорально начиная со дня иммунизации (день 0). Согласно протоколу лечения, лечение препаратом R921302 (300 мг/кг перорально) начинали после развития клинических признаков артрита на десятый день и продолжали до конца исследования (день 28), когда животное усыпляли. Согласно каждому из протоколов, клинические показатели снимали на ежедневной основе, и замеры массы тела производили два раза в неделю. На двадцать восьмой день получали данные рентгеновского исследования и измеряли уровни содержания антител к коллагену II типа в сыворотке с помощью анализа ELISA (* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - иммуно-ферментный анализ (прим. перев.)).

7.18.3.3 Результаты

По истечении 10 дней после иммунизации у крыс развивался клинический CIA, о чем можно судить по возрастанию артритных показателей (Фиг.14). У крыс, которым вводили только наполнитель, средняя величина артритных показателей постепенно возрастала после десятого дня и достигала $6,75 \pm 0,57$ к двадцать восьмому дню. У животных, которым вводили высокую дозу препарата R921302 (300 мг/кг/день) со дня иммунизации (день 0), на протяжении периода с 10-го по 28-ой день эти показатели были значительно меньше ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы. У крыс, которым вводили 300 мг/кг препарата R921302 с момента начала развития заболевания, наблюдали значительно более низкий уровень показателей артрита начиная с 16-го дня, и это различие сохранялось до конца эксперимента на 28-ой день. Показатели рентгенографического анализа (шкала 0-6), полученные на 28-ой день CIA, составили $4,8 \pm 0,056$ в контрольной группе по сравнению с $2,5 \pm 0,016$, $2,4 \pm 0,006$, и $0,13 \pm 0,000001$ у животных, которым вводили препарат в количестве 75, 150, and 300 мг/кг/день один раз в день соответственно в режиме профилактики, и $0,45 \pm 0,031$ у животных, которым вводили 300 мг/кг/день препарата один раз в день с момента начала развития болезни. Лечение дозой R921302 в количестве 300 мг/кг/день с целью профилактики (при иммунизации) либо после начала развития болезни позволило предотвратить эрозию и уменьшить опухоль мягких тканей. В аналогичном порядке, лечение препаратом R921302 привело к значительному уменьшению антител к анти-коллагену II в сыворотке (данные не приводятся).

7.18.4 Эффективность соединений при лечении экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей

In vivo эффективность соединения R921302 по отношению к аутоиммунной болезни была продемонстрирована на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (EAE) у мышей.

7.18.4.1 Описание модели

EAE является полезной моделью для изучения рассеянного склероза (MS), который представляет аутоиммунное заболевание ЦНС, обусловленное инфильтрацией белого вещества ЦНС иммунными клетками. Воспаление и последующее разрушение миелина

ведет к прогрессивному параличу. Подобно заболеванию у людей, ЕАЕ связан с периферийной активацией Т-клеток, являющихся аутореактивными по отношению к протеинам миелина, как например, базовый протеин миелина (МВР), протеолипидный протеин (РLР) либо олигодендроцитный протеин миелина (МOГ). Активированные нейроантиген-специфические Т-клетки пересекают гемознцефалический барьер и ведут к фокальной моноклеатической клеточной инфильтрации и демиелинизации. ЕАЕ может быть индуцирован в предрасположенных породах мышей путем иммунизации миелин-специфическими протеинами в сочетании с адьювантом. В модели на мышях линии SJL, использованной в настоящих исследованиях, паралич задних конечностей и хвоста наступает к 10-му дню после иммунизации, в то время как пик болезни приходится на период с 10-го по 14-ый день, и циклы частичной самопроизвольной ремиссии с последующими рецидивами могут наблюдаться вплоть до 35-го дня. Приведенные ниже результаты демонстрируют потенциальную способность исследуемого препарата (R921302) подавлять остроту заболевания и предотвращать возобновление симптомов болезни, что может быть результатом FcγR-опосредованного выделения цитокина иммунными клетками.

7.18.4.2 Протокол исследования

Согласно модели ЕАЕ с использованием мышей линии SJL, каждую мышь сенсibilизировали препаратом РLР/СFА (для индуцирования ЕАЕ в четырех местах задней боковой части мыши вводили 0,2 мл эмульсии, состоящей из 150 мкг соединения РLР139-151 в сочетании с 200 мкг СFА в 0,05 мл гомогената). В соответствии с протоколом супрессии, контрольный наполнитель или различные дозы R921302 применялись перорально, начиная со дня иммунизации (день 0). В соответствии с протоколом лечения, в момент начала развития болезни животных разделяли на группы, имеющие сходные усредненные клинические показатели на момент начала развития болезни, и перорально вводили контрольный наполнитель либо различные дозы исследуемых препаратов с различной частотой. При обоих протоколах клинические показатели проверяли на ежедневной основе и дважды в неделю измеряли массу тела.

7.18.4.3 Результаты

По истечении 10 дней с момента иммунизации РLР, у мышей линии SJL развивался клинический ЕАЕ, о чем свидетельствовало увеличение их средних клинических показателей (Фиг.15). Паралитические показатели у животных, которым вводили только контрольный наполнитель со дня иммунизации (день 0), постепенно росли и к 14-му дню достигли пика, который составил 5,1±0,3. В период пика болезни (день 14) усредненные клинические показатели у животных, которым вводили 100 мг/кг ежедневно либо 100 мг/кг два раза в день, были значительно меньше ($p<0,05$, 4,3±1,3 и 4,3±1,4 соответственно). По истечении 16-го дня у всех животных наблюдалась частичная ремиссия средней степени тяжести, что характерно для SJL модели. Заметно пониженные клинические показатели у животных, которым препарат R921302 вводился два раза в день по 100 мг/кг, сохранялись ($p<0,05$) на протяжении всего эксперимента до момента усыпления животных на 30-ый день. Эти пониженные показатели на протяжении всего периода лечения нашли отражение в существенном уменьшении кумулятивного индекса болезни (КИБ) и увеличении кумулятивного индекса веса (КИВ) как показано в Таблице 9. В группе животных, которым вводили только контрольный наполнитель, 2/5 мышей испытали рецидив. В группе, получавшей 100 мг/кг/день, 3/8 мышей испытали рецидив. В группе, получавшей 100 мг/кг/день два раза в день рецидивов не наблюдалось.

Таблица 9

Самки мышей линии SJL, получавших лечение препаратом Rigel R921302, начиная со дня иммунизации в количестве 150 мкг

PLP 139-151/200 мкг МТВ (CFA)						
	Заболеваемость	Начало болезни	Пик болезни	Смертность	КИБ	КИВ
Плацебо контроль	10/10	11,8±0,5	5,1±0,3	1/10 ^a	53,2±7,1	118,1±6,4
100 мг/кг 1х/день	10/10	12,3±0,7	4,3±1,3	0/10	44,1±14,5	124,4±6,0
100 мг/кг 2х/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
КИБ = кумулятивный индекс болезни по день +26 КИВ = кумулятивный индекс веса по день +23 а = Смертность по причине, отличной от ЕАЕ, например: в результате травмы, полученной при кормлении, или в результате усиления гидроцефаличных животных. б = существенная разница между контрольной и экспериментальной группами (p<0,05) была определена с помощью критерия Стьюдента, основанного на двойной выборке.						

Мыши линии SJL, получавшие лечение препаратом R921302 в начале болезни (день 11) при дозе 200 мг/кг два раза в день, показали существенное уменьшение (p=0,003) уровня КИБ (53,5±16,9 у животных, получавших препарат R921302, по сравнению с 72,9±8,9 у животных, получавших только наполнитель). Более того, наблюдалось резкое уменьшение числа рецидивов у животных, получавших R921302 (2/12), по сравнению в числом рецидивов у животных, получавших наполнитель (7/11). Обобщенные результаты приведены в Таблице 10 и на Фиг.16.

Таблица 10 Самки мышей линии SJL, получавших лечение препаратом Rigel R921302 со дня начала заболевания						
	Заболеваемость	Усредненный показатель при лечении	Пик болезни	Смертность	Рецидивы	КИБ
Контроль	11/11	3,9±1,6	5,0±0,4	0/11	7/11	72,9±8,9
200 мг/кг 2х/день	12/12	3,4±,6	4,3±0,7	1/12	2/12	53,5±16,9
Значение Р	1,00	0,48	0,02	0,97	0,055	0,003
КИВ=кумулятивный индекс болезни по день +27						

7.18.5 Способность соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать активацию Т-клеток

7.18.5.1 Описание

Способность соединения 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать активацию Т-клеток была показана с помощью различных анализов с использованием Т-клеток линии Jurkat и первичных культур Т-клеток. Ингибирование активации Т-клеток линии Jurkat в ответ на стимуляцию рецепторов Т-клеток (TCR) измеряли путем количественного анализа растущей регуляции маркера клеточной поверхности CD69. Ингибирование активации первичных Т-клеток измеряли путем количественного анализа выделения цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF), интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин 4 (IL-4), интерферон гамма (IFNg) и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GMSCF), в ответ на ко-стимуляцию TCR/CD28.

7.18.5.2 Проверка ингибирования активации Т-клеток линии Jurkat

Т-клетки линии Jurkat человека (клон N) рутинно культивировали на среде RPMI 1640 (компания-поставщик: Mediatech), в которую добавляли 10% эмбриональной сыворотки телят (FBS) (компания-поставщик: Hyclone), пенициллин и стрептомицин. Процесс проверки занял три дня.

В первый день проверки культивированные клетки обрабатывали на центрифуге (1000 об/мин, 5 минут) и повторно переводили в состояние суспензии при концентрации $3,0 \times 10^5$ клеток/мл в RPMI + 5% FBS. На второй день проверки клетки обрабатывали на центрифуге при 1000 об/мин в течение 5 минут и повторно переводили в состояние

суспензии в RPMI + 5% FBS при концентрации $1,3 \times 10^5$ клеток/мл. 85 мкл суспензии клеток добавляли в лунки 96-луночного планшета (компания-поставщик: Corning). 85 мкл соединения или разведенного RPMI + 5% FBS (в качестве контроля) добавляли в каждую лунку и инкубировали при 37°C в течение 1 часа. Клетки затем стимулировали анти- TCR (C305) при 500 нг/мл путем добавления 8X раствора в 25 мкл к клеткам планшета. Клетки затем инкубировали при 37°C в течение 20 ч.

На третий день проверки, планшеты вращали на центрифуге (модель Beckman GS-6R) при 2500 об/мин в течение 1 минуты, после чего удаляли среду. Далее, в каждую лунку добавляли 50 мкл красящего раствора (разведенный 1:100 раствор анти-CD69-APC антитела (компания-поставщик: Becton Dickinson) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS+2% FBS), после чего инкубировали планшеты при 4°C в течение 20 минут в темноте. После этого в каждую лунку добавляли 150 мкл буферного раствора (PBS + 2% FBS) и вращали планшет при 3000 об/мин в течение 1 минуты. Затем снова удаляли супернатант и переводили скомпактированный материал в суспензию путем аккуратного перемешивания. После этого добавляли 75 мкл раствора PBS + 2% FBS + Цитофикс (разведенный в пропорции 1:4), аккуратно перемешивали содержимое планшетов и оборачивали алюминиевой фольгой. Анализ клеток осуществляли с помощью проточного цитометра, подключенного к автоматической системе подачи жидкости.

Различные концентрации соединения сравнивали с самим растворителем с целью определения IC_{50} ингибирования активации Т-клеток различными соединениями. Показательные величины IC_{50} для соединений 2,4-пиридиндиаминов в соответствии с настоящим изобретением приведены в Таблице 11.

7.18.5.3 Изоляция первичных Т-клеток

2E8-4E8 РВМС или пролиферирующие Т-клетки, выращенные в rIL-2 из здоровых человеческих доноров переводили в состояние суспензии в PBS, вращали при 1500 об/мин в течение 8-10 минут и повторно суспендировали в 100 мл полной среды RPMI (1% Пен-Стреп, 1% L-Глютамин, 10 ммоль HEPES). После этого клетки помещали в колбы T175 (37°C, 5% CO₂) и давали моноцитам связаться в течение 2-3 часов. После прикрепления моноцитов несвязанные клетки собирали, подсчитывали с помощью гемоцитометра, промывали несколько раз PBS и повторно суспендировали в полной среде Yssel (среда Искова в модификации Дульбеко (modified IMDM) с 1% человеческой сыворотки АВ, 1% Пен-Стреп, 1% L-глютамин, 10 ммоль HEPES) при концентрации $1,5 \times 10^6$ клеток/мл. 90 мкл разведенных клеток затем добавляли к соединениям, разбавленным до 2X в среде Yssel, и инкубировали в течение 30 минут при 37°C (5% CO₂). После этой преинкубационной стадии смесь соединение/клетки переносили в стимуляционные планшеты как описано ниже.

7.18.5.4 Проверка на ингибирование производства цитокинов в стимулированных первичных Т-клетках

Планшеты для стимулирования клеток готовили путем покрытия 96-луночных планшетов 5 мкг/мл раствора α CD3 (компания-поставщик: BD PharMingen, каталоговый № 555336) + 10 мкг/мл раствора α CD28 (компания-поставщик: Beckman Coulter, каталоговый № IM1376) в PBS (при отсутствии ионов Ca²⁺/Mg²⁺) при 37°C (5% CO₂) в течение 3-5 часов. По завершении инкубации в присутствии стимулирующих антител смесь удаляли и планшеты промывали 3 раза PBS перед тем, как добавить смесь первичных Т-клеток с препаратом.

Смесь первичных Т-клеток с препаратом помещали в планшеты для стимулирования и подвергали инкубации в течение 18 ч при 37°C (5% CO₂). По завершении стимулирования клеток, ~150 мкл супернатанта из каждой лунки переносили в 96-луночный планшет для фильтрования (компания-поставщик: Corning PVDF Filter Plates), вращали на центрифуге (2000 об/мин, 2-3 минуты) и тут же использовали для анализа ELISA или LUMINEX анализа, либо замораживали при -80°C для использования в будущем.

ELISA анализы IL-2 осуществляли с помощью набора Quantikine Human IL-2 ELISA (компания-поставщик: R&D Systems, каталоговый № D2050) в соответствии с указаниями производителя, и измеряли абсорбцию с помощью спектрофотометра при длине волны 450 нм. После вычитания шумов поглощательность переводили в пг/мл с помощью калибровочной кривой.

Мультиплексирование иммуноанализа Luminex для TNF, IL-2, GMSCF, IL-4 и IFN γ осуществляли в соответствии с указаниями производителя (фирма Upstate Biotechnology). В частности, 50 мкл пробы разводили 50 мкл экспериментального разбавителя и 50 мкл инкубационного буфера, после чего инкубировали в присутствии 100мкл разведенного раствора антитела-детектора в течение 1 часа при комнатной температура в темноте. Планшет для фильтрования промывали 2 раза буфером для промывки и инкубировали в присутствии 100 мкл разбавленного вторичного реагента (SAV-RPE (* Streptavidin R-Phycoerythrin - Стрептавидин R-фикоэритрин (прим. перев.)) в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. В завершение, планшеты промывали 3 раза и проводили измерения с использованием меченых микросфер и флуоресцентного соединения RPE с помощью прибора компании Luminex.

Различные концентрации соединения сравнивали исключительно с раствором с целью определения значений IC₅₀ различных соединений, характеризующих ингибирование активации Т-клеток. Показательные значения IC₅₀ для соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению приведены в Таблице 11.

7.18.6 Способность соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать активацию В-клеток

7.18.6.1 Описание

Способность соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать активацию В-клеток была продемонстрирована на примере первичных В-клеток при анализе маркеров клеточной поверхности с помощью сортера клеток с флуоресцентной активацией (FACS). Ингибирование активации первичных В-клеток в ответ на стимуляцию рецепторов В-клеток (BCR) измеряли путем количественного анализа маркера клеточной поверхности CD69.

7.18.6.2 Изоляция первичных В-клеток

Первичные В-клетки человека выделяли из светлого слоя кровяного сгустка, который представляет собой слой лейкоцитов, который образуется между эритроцитами и тромбоцитами в результате вращения несворачиваемой крови на центрифуге, или из свежей крови с помощью микросфер CD19-Dynal® и сортера FACS. Светлый слой кровяного сгустка приобретали в Банке Крови Медицинского Центра Стэнфордского Университета, где он был приготовлен в тот же день, сохранен и доставлен в охлажденном состоянии (со льдом). Светлый слой кровяного сгустка (примерно 35 мл) помещали в конический стерильный центрифужный контейнер емкостью 500 мл и охлаждали льдом, после чего содержимое разводили холодным PBS, содержащим 0.2% BSA (* bovine serum albumin - бычий сывороточный альбумин (прим.перев.)) (компания-

поставщик: Sigma, каталоговый № A7638) и цитрата натрия (0.1%, компания-поставщик: Sigma, каталоговый № S-5570) (Р-В-С), до общего объема 200 мл и аккуратно перемешивали. Свежая кровь поступала от доноров в вакуумных контейнерах емкостью 10 мл с содержанием гепарина (1 вакуумный контейнер содержит примерно 8,5 мл крови). Кровь охлаждали льдом, перемещали в пробирки емкостью 50 мл (20 мл/пробирку) или конический стерильный центрифужный контейнер емкостью 500 мл, после чего разводили равным объемом Р-В-С.

25 мл разведенной крови или светлого слоя кровавого сгустка наносили слоями на 15 мл охлажденного фиколла и снова помещали на лед. Кровь, нанесенную слоями на фиколл, обрабатывали с помощью центрифуги (модель Beckman GS-6R) в течение 45 минут при 2000 об/мин, 4°C с целью отделения периферийных моноклеаров крови (PBMC) от эритроцитов (красных кровяных клеток - RBC) и гранулоцитов. Верхний водяной слой затем отсасывали до уровня 1 дюйма (25,4 мм) над слоем PBMC. После этого клетки PBMC переносили из каждой 2 пробирок с фиколлом в одну чистую пробирку Falcon емкостью 50 мл (в количестве примерно 10 мл/пробирку). Перенесенные клетки PBMC затем разводили в 5-ти кратной пропорции охлажденным льдом PBS с 0.2% BSA (Р-В) и обрабатывали на центрифуге в течение 20 мин при 1400 об/мин и 4°C. Супернатант (возможно помутнение) затем отсасывали, переводили клетки PBMC в суспензию в 25 мл Р-В раствора, подсчитывали (путем разведения в пропорции 1:5) и хранили со льдом.

Далее, клетки подвергали позитивному отбору с помощью анти-CD19 антител, нанесенных на магнитные микросферы (Dynal®) в соответствии с инструкциями изготовителя. Примерное необходимое количество микросфер CD19-Dynal® (микросфер dyna beads M-450 (pabV) производства компании Dynal, покрытых CD19) подсчитывали в предположении, что число В-клеток составляет 5% от подсчитанного числа PBMC, и добавляли примерно 10 микросфер на клетку из контейнера с микросферами, содержащего 4×10^8 микросфер/мл. Микросферы CD19-Dynal® промывали 2 раза раствором Р-В в пробирке емкостью 5 мл с использованием магнита компании Dynal, после чего добавляли к суспензии клеток PBMC. Эту смесь затем пропускали через магнит компании Dynal и промывали несколько раз с целью отделения прилипших к микросферам клеток.

7.18.6.3 Проверка соединений на предмет ингибирования активации В-клеток

После сепарации микросферы и антитела удаляли с помощью соединения CD19-DETAChNaBEAD® компании Dynal в течение 45 мин при 30°C. В результате получали примерно 2×10^7 В-клеток на светлый слой кровавого сгустка. В-клетки промывали и переводили в состояние суспензии с концентрацией 1×10^6 клеток/мл в среде RPMI1640+10%FBS+ пенициллин/стрептавидин+ 1 нг/мл IFN α 8. Клетки оставляли на ночь при 37°C и 5% CO₂.

На следующий день клетки промывали и переводили в состояние суспензии в среде RPMI1640+2,5% FBS до концентрации 1×10^6 клеток/мл. Далее, клетки перенесли в кратное количество клиновидных лунок 96-луночного планшета (компания-поставщик: Corning) по 65 мкл клеток на лунку. С помощью автоматической установки 65 мкл 2х соединения добавляли к клеткам до концентрации DMSO 0,2% и инкубировали в течение 1 часа при 37°C. После этого клетки стимулировали в присутствии 20 мкл 7,5х α -IgM иммуноглобулина фирмы Jackson laboratories (окончательная концентрация 5 мкг/мл) в течение 24 часов. На 3-ий день клетки обработали на центрифуге, тонировали для CD69 и анализировали с помощью FACS путем стробирования на живых клетках

(посредством светорассеяния).

Различные концентрации соединения сравнивали исключительно с раствором с целью определения значений IC_{50} различных соединений, характеризующих ингибирование активации В-клеток. Показательные значения IC_{50} для соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению приведены в Таблице 11.

7.18.7 Способность соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать активацию макрофагов

7.18.7.1 Описание

Способность соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению ингибировать активацию различных макрофагов была продемонстрирована путем измерения выделения цитокинов стимулированными макрофагами. Выделение фактора некроза опухоли альфа (TNF) и интерлейкина 6 (IL-6) было проанализировано количественно в ответ на стимуляцию IgG или LPS.

7.18.7.2 Очистка и культура макрофагов человека

CD14+ моноциты очищали от PBMC (компания-поставщик: Allcells, каталоговый № PB002) с помощью набора для изоляции моноцитов (компания-поставщик: Miltenyi biotec, каталоговый № 130-045-501) в соответствии с инструкциями изготовителя. Степень чистоты оценивали путем измерения процента CD14+ клеток с помощью проточной цитометрии. Как правило, степень чистоты составляла >90%. Очищенные клетки CD14+ затем высаживали (6×10^6 клеток на чашку Петри диаметром 150 см в присутствии 15 мл среды) в макрофагальной безсывороточной среде (M-SFM) (компания-поставщик: Gibco, каталоговый № 12065-074) при концентрации M-CSF (* Macrophage colony-stimulating factor - фактор стимуляции колонии макрофагов (прим. прев.)) 100 нг/мл (компания-поставщик: Repro Tech, каталоговый № 300-25) и дифференцировали в течение пяти дней. По истечении этого периода морфология клеток и маркеры клеточной поверхности (CD14, HLA-DR, B7,1, B7,2, CD64, CD32, и CD16) отражали присутствие созревших дифференцированных макрофагов.

7.18.7.3 Стимуляция иммуноглобулином IgG

96-луночные планшеты Immulon 4HBX (компания-поставщик: VWR, каталоговый номер № 62402-959) покрывали IgG человека (компания-поставщик: Jackson Immunoresearch lab, каталоговый номер № 009-000-003) при концентрации 10 мкг/лунку в течении ночи при 4°C или в течение 1ч при 37°C. Негативный контроль, состоящий из F(ab')₂ фрагмента, также был покрыт с целью оценки фоновой стимуляции.

Несвязанное антитело дважды промывали 200мкл PBS. 20мкл 5X соединения добавляли к каждой лунке, после чего добавляли 15000 клеток дифференцированных макрофагов в 80 мкл, которые собирали со стенок планшетов. Клетки инкубировали в течение 16 ч при 37°C в инкубаторе и собирали супернатанты для дальнейшего анализа с помощью аппаратуры Luminex на предмет IL-6 и TNF α , который проводился аналогично описанному выше в случае первичных Т-клеток.

7.18.7.4 Стимуляция LPS

Для стимуляции с использованием LPS, 10 мкл 10X раствора добавляли к пре-инкубированной смеси клеток с препаратом до достижения окончательной концентрации 10 нг/мл. Клетки затем инкубировали в течении 16 часов при 37°C анализировали супернатанты аналогично описанным выше способам.

Различные концентрации соединения сравнивали исключительно с раствором с целью определения величины IC_{50} каждого соединения для каждого цитокина. Показательные значения IC_{50} для соединений 2,4-пиридиндиаминов согласно настоящему изобретению

приведены в Таблице 11.

Таблица 11									
	Jurkat	1°Т-клетка					1°В-клет- ка	Моноциты/Ма- крофаги	
Соединение	CD69 IC50 (мкмоль)	TNF IC50 (мкмоль)	IL2 IC50 (мкмоль)	GMSCF IC50 (мк- моль)	IL4 IC50 (мкмоль)	IFNγ IC50 (мкмоль)	CD69 IC50 (мк- моль)	TNF IC50 (мк- моль)	IL-6 IC50 (мк- моль)
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								
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								
R909264	3,241								
R909265	11,988								
R909266	12,983								
R909267	9999								
R909268	0,997								
R909290	1,562								
R909292	3,315								

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	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		
5	R920664	9999								
	R920665	10,883								
	R920666	9999								
	R920668	9999								
	R920669	19,813								
	R920670	14,322								
10	R920671	9999								
	R920672	9999								
	R920818	9999								
	R920819	9999								
	R920820	9999								
	R920846	10,404								
15	R920860	9999								
	R920861	3,28								
	R920893	1,4								
	R920894	2,024								
	R920910	2,38								
	R920917	2,649								
20	R925734	9999								
	R925745	9999								
	R925746	9999								
	R925747	9999								
	R925755	1,906								
	R925757	9999								
25	R925758	18,209								
	R925760	20,246								
	R925765	9999								
	R925766	9999								
	R925767	9999								
	R925768	9999								
30	R925769	9999								
	R925770	9999								
	R925771	7,187								
	R925772	9999								
	R925773	14,414								
	R925774	7,498								
35	R925775	9999								
	R925776	17,059								
	R925778	3,398								
	R925779	9999								
	R925783	9999								
	R925784	9999								
40	R925785	3,117								
	R925786	9999								
	R925787	9999								
	R925788	16,898								
	R925790	16,992								
45	R925791	9999								
	R925792	8,65								
	R925794	9999								
	R925795	9999								
	R925796	1,827								
	R925797	1,511								

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R925798	9999							
	R925799	9999							
	R925800	9999							
	R925801	9999							
	R925802	9999							
10	R925803	9999							
	R925804	9999							
	R925805	9999							
	R925806	9999							
	R925807	9999							
15	R925808	9999							
	R925810	21,332							
	R925811	9999							
	R925812	9999							
	R925814	14,163							
20	R925815	9999							
	R925816	4,664							
	R925819	9999							
	R925820	9999							
	R925821	9999							
25	R925822	9999							
	R925823	9,326							
	R925838	9999							
	R925842	9999							
	R925845	6,968							
30	R925846	9999							
	R925849	8,022							
	R925852	9999							
	R925853	9999							
	R925855	9999							
35	R925856	9999							
	R925857	9999							
	R925858	9999							
	R925860	41,865							
	R925861	20,195							
40	R925862	9999							
	R925863	2,962							
	R925864	19,127							
	R925865	9999							
	R926016	9999							
45	R926017	20,775							
	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							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926114	9,913							
	R926145	17,689							
	R926146	9999							
	R926147	9999							
	R926206	9999							
10	R926209	9999							
	R926210	4,379							
	R926211	14,957							
	R926212	0,56							
	R926213	8,864					44		
15	R926218	9999							
	R926220	9999							
	R926221	9999							
	R926222	9999							
	R926223	9999							
20	R926224	9999							
	R926225	9999							
	R926228	9999							
	R926229	9999							
	R926230	9999							
25	R926234	9999							
	R926237	9999							
	R926238	9999							
	R926240	9999							
	R926241	13,768							
30	R926242	3,824							
	R926243	2,986							
	R926245	11,086							
	R926248	1,537							
	R926249	0,954							
35	R926252	9999							
	R926253	9999							
	R926254	9999							
	R926255	9999							
	R926256	9999							
40	R926257	9999							
	R926258	9999							
	R926259	12,96							
	R926319	15,584							
	R926320	9999							
45	R926321	1,293							
	R926325	9999							
	R926331	9999							
	R926339	2,149							
	R926340	9999							
	R926341	3,676							
	R926376	9999							
	R926386	9999							
	R926387	3,852							
	R926394	9999							
	R926395	17,741							
	R926396	6,594							
	R926397	12,469							
	R926398	9999							
	R926399	9999							
	R926400	9999							
	R926401	9999							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926402	9999							
	R926403	9999							
	R926404	9999							
	R926405	7,617							
	R926408	9999							
10	R926409	3,539							
	R926411	16,926							
	R926412	2,383							
	R926461	3,388							
	R926467	9999							
15	R926469	9999							
	R926474	10,775							
	R926475	9999							
	R926476	3,904							
	R926477	9999							
20	R926479	9999							
	R926480	9999							
	R926481	9999							
	R926482	8,261							
	R926483	9999							
25	R926484	9999							
	R926485	9999							
	R926486	1,745							
	R926487	48,937							
	R926488	2,429							
30	R926489	9999							
	R926491	2,727							
	R926492	3,335							
	R926493	3,524							
	R926494	12,507							
35	R926495	11,904		0,643					
	R926496	4,387							
	R926497	3,267							
	R926498	5,732							
	R926499	0,56							
40	R926500	2,367							
	R926501	1,681							
	R926502	1,626							
	R926503	2,599							
	R926504	1,784							
45	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							
	R926555	9999							
	R926559	11,248							
	R926560	9999							
	R926561	9999							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926562	1,246							
	R926563	9999							
	R926564	9999							
	R926565	9999							
	R926566	9999							
10	R926567	9999							
	R926569	9999							
	R926571	9999							
	R926572	9999							
	R926574	9999							
15	R926576	9999							
	R926585	9999							
	R926586	9999							
	R926587	9999							
	R926588	9999							
20	R926589	9999							
	R926591	9999							
	R926593	1,282							
	R926594	1,252							
	R926595	9999							
25	R926604	9999							
	R926605	9999							
	R926614	6,537							
	R926615	1,871							
	R926616	1,912							
30	R926617	9999							
	R926620	9999							
	R926623	10,015							
	R926662	9999							
	R926675	2,369							
35	R926676	9999							
	R926680	5,703							
	R926681	2,002							
	R926682	5,946							
	R926683	7,635							
40	R926688	3,779							
	R926690	13,398							
	R926696	7,645							
	R926698	9999							
	R926699	1,861							
45	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							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926717	3,75							
	R926718	12,441							
	R926719	9999							
	R926720	9999							
	R926721	3,461							
10	R926722	9999							
	R926723	9999							
	R926724	9999							
	R926725	3,368							
	R926726	9999							
15	R926727	9999							
	R926728	9999							
	R926730	1,84							
	R926731	9999							
	R926732	5,256							
20	R926733	3,594							
	R926734	11,276							
	R926735	5,982							
	R926736	14,12							
	R926737	2,384							
25	R926738	2,216							
	R926739	2,093							
	R926740	9999							
	R926741	4,593							
	R926742			0,717					
30	R926743	9999							
	R926744	9999							
	R926745	1,484		1,498					
	R926746	3,696							
	R926747	3,278							
35	R926748	2,769							
	R926749	4,684							
	R926750	0,535							
	R926751	5,592							
	R926752	1,734							
40	R926753	0,393							
	R926754	13,245							
	R926755	7,364							
	R926756	3,774							
	R926757	2,737							
45	R926759	1,71							
	R926760	10,25							
	R926761	0,694							
	R926762	0,703							
	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							

5	R926776	12,475							
	R926777	9999							
	R926778	9999							
	R926779	9999							
	R926780	2,158							
10	R926781	9,811							
	R926782	1,221							
	R926783	2,95							
	R926784	2,379							
	R926785	2,583							
15	R926786	7,361							
	R926787	9999							
	R926788	9999							
	R926789	9999							
	R926790	9999							
20	R926791	1,751							
	R926792	9,975							
	R926795	9999							
	R926796	4,205							
	R926797	9999							
25	R926798	9999							
	R926799	9999							
	R926800	9999							
	R926801	9999							
	R926802	5,909							
30	R926803	9999							
	R926804	9999							
	R926805	9999							
	R926806	6,076							
	R926807	10,136							
35	R926808	1,76							
	R926809	9999							
	R926810	5,069							
	R926811	1,284							
	R926812	6,76							
40	R926813	5,101							
	R926814	9999							
	R926815	9999							
	R926816	0,739							
	R926826	3,732							
45	R926827	2,135							
	R926828	1,006							
	R926829	3,095							
	R926830	4,161							
	R926831	1,271							
50	R926832	2,988							
	R926833	11,797							
	R926834	2,568							
	R926835	3,585							
	R926836	14,528							
55	R926837	9999							
	R926838	10,684							
	R926839	2,485							
	R926840	12,234							
	R926841	3,279							
60	R926842	9999							
	R926843	9999							

5	R926844	9999							
	R926845	9999							
	R926846	9999							
	R926847	11,782							
	R926848	1,72							
10	R926851	3,089							
	R926852	9999							
	R926853	9999							
	R926854	48,759							
	R926855	9999							
15	R926856	9999							
	R926857	9999							
	R926858	9999							
	R926859	9999							
	R926860	9999							
20	R926861	9999							
	R926862	7,746							
	R926863	9999							
	R926866	9999							
	R926869	9999							
25	R926873	9999							
	R926875	9999							
	R926876	9999							
	R926877	9999							
	R926878	9999							
30	R926879	2,554							
	R926880	6,239							
	R926881	11,025							
	R926882	9,049							
	R926883	9999							
35	R926884	9999							
	R926885	9999							
	R926886	1,136							
	R926887	5,92							
	R926888	5,582							
40	R926889	9999							
	R926890	11,291							
	R926891	1,548					0,803	1,135	0,942
	R926892	1,635							
	R926893	9999							
45	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							
	R926911	9999							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R926912	9999							
	R926913	5,652							
	R926914	9999							
	R926915	9999							
	R926917	4,741							
10	R926918	4,689							
	R926919	9999							
	R926920	9999							
	R926921	9999							
	R926922	6,123							
15	R926923	7,203							
	R926924	3,228							
	R926925	5,868							
	R926926	13,105							
	R926927	5,527							
20	R926928	9999							
	R926929	3,998							
	R926930	10,481							
	R926931	2,933							
	R926932	2,907							
25	R926933	2,79							
	R926934	6,011							
	R926935	11,794							
	R926936	7,883							
	R926937	9999							
30	R926938	9999							
	R926939	9999							
	R926940	9999							
	R926941	9999							
	R926942	9999							
35	R926943	18,527							
	R926944	3,43							
	R926945	4,243							
	R926946	9,4							
	R926947	13,298							
40	R926956	0,749							
	R926968	2,024							
	R926976	1,16						4,369	7,618
	R926982						0,394		
	R927016	7,156							
45	R927017	8,157							
	R927018	17,68							
	R927019	9999							
	R927050	0,112	0,6	0,928	1,118	0,275	0,916	0,438	0,108
	R927064	2,735		9999	9999		9999	1,754	
50	R927069	0,93							
	R927069	0,93						8,505	5,65
	R935000	9999							
	R935001	9999							
	R935002	9999							
55	R935003	9999							
	R935004	9999							
	R935005	9999							
	R935006	9999							
	R935016	5,363							
60	R935019	9999							
	R935020	9999							
	R935021	9999							
	R935021	9999							
	R935021	9999							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R935023	9999							
	R935025	7,949							
	R935075	5,366							
	R935076	9999							
	R935077	9999							
10	R935114	9999							
	R935117	9999							
	R935134	9999		36,11					
	R935135	9999							
	R935136	9999							
15	R935137	24,124							
	R935138	0,46							
	R935139	10,963							
	R935140	2,158							
	R935141	9999							
20	R935142	9,665							
	R935143	3,843							
	R935144	9999		13,31					
	R935145	5,339							
	R935146	9999							
25	R935147	1,981							
	R935148	9999							
	R935149	9999							
	R935150	20,372							
	R935151	1,961							
30	R935152	19,866							
	R935153	7,071							
	R935154	1,646							
	R935155	9999							
	R935156	1,845							
35	R935157	9999							
	R935158	2,47							
	R935159	9999							
	R935160	2,37							
	R935161	3,134							
40	R935162	3,377							
	R935163	9999							
	R935164	3,319							
	R935165	9999							
	R935166	9999							
45	R935167	9999							
	R935168	3,71							
	R935169	7,539							
	R935170	6,027							
	R935171	3,927							
	R935172	9999							
	R935173	3,908							
	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							

5	R935184	4,082							
	R935185	4,107							
	R935186	1,095							
	R935187	9999							
	R935188	1,803							
10	R935189	0,736							
	R935190	3,472							
	R935191	2,938							
	R935192	5,39							
	R935193	1,596							
15	R935194	0,732							
	R935196	1,103							
	R935197	2,428							
	R935198	1,453							
	R935199	2,509							
20	R935202	1,941							
	R935203	9999							
	R935204	3,869							
	R935205	10,715							
	R935206	9999							
25	R935207	9999							
	R935208	2,877							
	R935209	9999							
	R935211	7,06							
	R935212	4,682							
30	R935213	3,089							
	R935214	1,378							
	R935215	7,955							
	R935216	3,475							
	R935217	9999							
35	R935218	22,692							
	R935219	5,567							
	R935220	8,067							
	R935221	9999							
	R935222	3,535							
40	R935223	4,574							
	R935224	9999							
	R935225	7,422							
	R935237	9999							
	R935238	6,727							
45	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							
	R935264	1,408							
	R935266	9999							
	R935267	3,93							
	R935268	2,906							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R935269	7,578							
	R935271	0,858							
	R935279	1,984							
	R935286	2,497							
	R935287	1,697							
10	R935288	9999							
	R935289	5,338							
	R935290	3,43							
	R935291	3,139							
	R935292	3,61							
15	R935293	1,337							
	R935294	8,16							
	R935295	14,241							
	R935296	9999							
	R935297	5,701							
20	R935298	2,317							
	R935299	0,824							
	R935300	3,384							
	R935301	2,317							
	R935302	0,8							
25	R935303	0,653							
	R935304	0,497							
	R935305	1,834							
	R935306	4,726							
	R935307	1,407							
30	R935308	1,265							
	R935309	0,779							
	R935310	0,88							
	R935320	9999							
	R935321	9999							
35	R935322	9999							
	R935323	9999							
	R935324	9999							
	R935336	2,878							
	R935337	2,537							
40	R935338	5,891							
	R935339	9999							
	R935340	9999							
	R935366	4,182							
	R935368	9999							
45	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							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R940256	4,745							
	R940257	9999							
	R940258	9999							
	R940260	9999							
	R940261	10,948							
10	R940262	6,448							
	R940263	10,05							
	R940264	9999							
	R940265	5,563							
	R940266	9999							
15	R940267	9999							
	R940269	1,895							
	R940270	9999							
	R940271	9999							
	R940275	16,37							
20	R940276	2,532							
	R940277	1,223							
	R940280	9999							
	R940281	9999							
	R940282	6,709							
25	R940283	9999							
	R940284	78,15							
	R940285	9999							
	R940286	4,4							
	R940287	6,197							
30	R940288	3,485							
	R940289	3,646							
	R940290	1,16							
	R940291	9,446							
	R940292	2,781							
35	R940293	9999							
	R940294	9999							
	R940296	1,23							
	R940297	9999							
	R940299	24,942							
40	R940300	9,284							
	R940301	1,314							
	R940304	9999							
	R940306	11,036							
	R940307	2,063							
45	R940309	9999							
	R940311	4,123							
	R940312	16,178							
	R940314	7,032							
	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							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

	R940345	5,395							
	R940346	2,086							
	R940347	0,581	0,0992	1,894	1,613	0,212	1,673	0,47	0,038
	R940350	0,308	1,513	2,993	2,45	0,501	2,471	0,297	
5	R940352	3,53						0,876	
	R940353	20,699							
	R940358	0,159							
	R940361	0,39							
	R940363	0,141						0,242	0,133
	R940366	0,086							0,095
10	R945025	7,033							0,086
	R945032	15,179							0,097
	R945033	9999							
	R945034	9999							
	R945035	9999							
	R945036	9999							
15	R945037	9999							
	R945038	9999							
	R945040	9999							
	R945041	9999							
	R945042	9999							
	R945043	9999							
20	R945045	7,602							
	R945046	4,078							
	R945047	3,206							
	R945048	2,231							
	R945051	9999							
	R945052	9999							
25	R945053	2,674							
	R945056	9999							
	R945057	9999							
	R945060	6,076							
	R945061	9999							
	R945062	9999							
30	R945063	6,038							
	R945064	4,684							
	R945065	14,427							
	R945066	43,243							
	R945067	9999							
	R945068	9999							
35	R945070	9999							
	R945071	0,631							
	R945096	2,802							
	R945097	9999							
	R945109	9,637							
	R945110	9999							
40	R945117	9999							
	R945118	9,492							
	R945124	6,161							
	R945125	9999							
	R945126	9999							
45	R945127	11,084							
	R945128	4,311							
	R945129	6,08							
	R945130	9999							
	R945131	19,162							
	R945132	20,194							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R945133	9,14							
	R945135	4,367							
	R945137	5,429							
	R945138	9999							
	R945139	13,869							
10	R945140	2,094							
	R945142	1,88							
	R945144	1,656							
	R945145	9999							
	R945146	9999							
15	R945147	9999							
	R945148	16,217							
	R945149	1,226							
	R945150	1,112							
	R945151	9999							
20	R945152	9999							
	R945153	9,738							
	R945155	7,067							
	R945156	2,29							
	R945157	1,477							
25	R945162	9999							
	R945163	9999							
	R945164	9999							
	R945165	9999							
	R945166	9999							
30	R945167	5,072							
	R945168	9999							
	R945169	2,38							
	R945170	4,123							
	R945171	3,194							
35	R945172	3,132							
	R945173	2,884							
	R945175	3,787							
	R945236	2,921							
	R945237	0,838							
40	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							
45	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							
	R950131	9999							

5	R950132	4,638							
	R950133	4,701							
	R950134	6,455							
	R950135	9999							
	R950137	5,904							
10	R950138	9999							
	R950139	5,454							
	R950140	22,366							
	R950141	2,376							
	R950142	29,078							
15	R950143	4,569							
	R950144	9999							
	R950145	6,13							
	R950146	9999							
	R950147	14,803							
20	R950148	9999							
	R950149	9999							
	R950150	9999							
	R950151	14,221							
	R950152	2,654							
25	R950153	9999							
	R950154	9999							
	R950155	9999							
	R950156	9999							
	R950157	9999							
30	R950158	21,381							
	R950159	8,446							
	R950160	9999							
	R950162	8,918							
	R950163	24,106							
35	R950164	18,213							
	R950165	7,594							
	R950166	9999							
	R950167	9999							
	R950168	10,692							
40	R950169	9999							
	R950170	9999							
	R950171	4,358							
	R950172	23,117							
	R950173	9,184							
45	R950174	9999							
	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							

RU 2 659 777 C9 (W1 C2)

5	R950191	2,586							
	R950192	1,732							
	R950193	2,826							
	R950194	5,131							
	R950195	1,804							
10	R950196	2,081							
	R950197	2,582							
	R950198	1,99							
	R950199	3,214							
	R950200	2,264							
15	R950201	4,502							
	R950202	9999							
	R950203	9999							
	R950204	9999							
	R950205	24,548							
20	R950206	9999							
	R950207	1,085							
	R950208	1,766							
	R950209	3,796							
	R950210	9999							
25	R950211	9999							
	R950212	9,497							
	R950213	9999							
	R950214	9999							
	R950215	5,006							
30	R950216	3,856							
	R950217	2,795							
	R950218	3,425							
	R950219	2,11							
	R950220	2,678							
35	R950221	20,345							
	R950222	2,008							
	R950223	2,775							
	R950224	2,423							
	R950225	2,325							
40	R950226	2,917							
	R950227	7,112							
	R950229	3,773							
	R950230	8,235							
	R950231	8,688							
45	R950232	9,161							
	R950233	5,305							
	R950234	9999							
	R950235	6,262							
	R950236	9,693							
	R950237	12,901							
	R950238	9999							
	R950239	9999							
	R950240	8,925							
	R950241	5,185							
	R950244	9999							
	R950245	9999							
	R950246	9999							
	R950247	9999							
	R950251	9999							
	R950253	10,547							
	R950254	2,35							

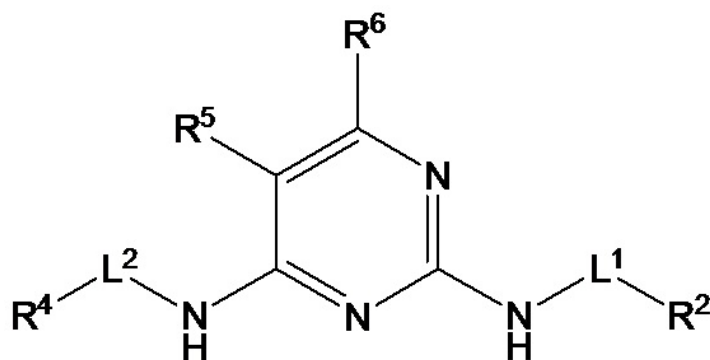
	R950255	9999							
	R950261	17,375							
	R950262	3,148							
	R950263	1,911							
5	R950264	1,988							
	R950265	0,982							
	R950266	3,66							
	R950267	1,985							
	R950290	9999							
	R950291	9999							
10	R950292	9999							
	R950293	9999							
	R950294	9,793							
	R950295	4,713							
	R950296	1,947							
	R950344	9999							
15	R950345	6,09							
	R950346	1,948							
	R950347	2,704							
	R950348	0,224							
	R950349	0,363							
	R950356	5,731							
20	R950368	0,125							
	R950371	1,105							
	R950372	2,192							
	R950373	3,614							
	R950374	1,65							
	R950376	18,08							
25	R950377	5,962							
	R950378	9999							
	R950379	0,878							
	R950380	8,688							
	R950381	0,805							
	R950382	1,547							
30	R950383	1,026							
	R950385	2,58							
	R950386	11,354							

Несмотря на детальное описание приведенного выше изобретения с целью облегчения понимания, очевидно, что возможны определенные изменения и модификации в рамках прилагаемой формулы изобретения. В соответствии с этим, описанные примеры следует рассматривать в качестве иллюстративных, а не ограничивающих, и не следует ограничивать изобретение приведенными в этих примерах деталями, которые могут быть модифицированы в рамках и в соответствии с эквивалентами прилагаемой формулы изобретения.

Все литературные и патентные источники, ссылки на которые приведены в данной заявке, включены в данную заявку методом ссылки для любых целей.

(57) Формула изобретения

1. Соединение 2,4-пиримидиндиамина для применения в лечении аутоиммунных заболеваний, отличных от язвенного колита, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника и идиопатической воспалительной болезни кишечника, где соединение 2,4-пиримидиндиамина представляет собой соединение структурной формулы (I)

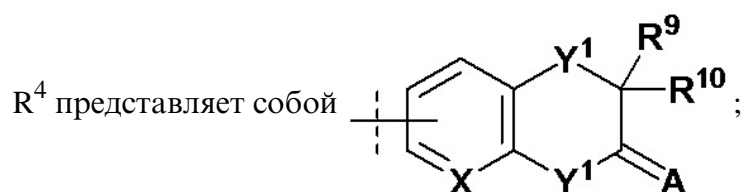


(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где L^1 и L^2 каждый представляет собой прямую связь;

R^2 представляет собой фенил, монозамещенный в 3- или 5-положении с помощью группы R^8 , или фенил ди- или тризамещенный одним или несколькими одинаковыми или различными группами R^8 ;

 X представляет собой CH или N ;один Y^1 представляет собой O , а другой представляет собой NH ; A представляет собой O ;

R^9 и R^{10} каждый независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора и $(C1-C6)$ алкила,

 R^5 представляет собой фтор; R^6 представляет собой водород;

R^8 выбран из группы, состоящей из R^a , R^b , R^a , замещенного одним или несколькими одинаковыми или различными R^a или R^b , $-OR^a$, замещенного одним или несколькими одинаковыми или разными R^a или R^b , $-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$ и $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из следующих: водород, $(C1-C6)$ алкил, циклопропил, морфолинил, пиперазинил и пиперидинил;

каждый R^b представляет собой подходящую группу, независимо выбранную из группы, состоящей из следующих: $-OR^d$, $(C1-C3)$ галогеналкилокси, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$ и $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$;

каждый R^c независимо представляет собой R^a ;каждый R^d независимо представляет собой R^a ;

каждый m независимо представляет собой целое число от 1 до 3, и

каждое n независимо является целым числом от 0 до 3;

или

соединение 2,4-пиримидиндиамина представляет собой соединение, выбранное из

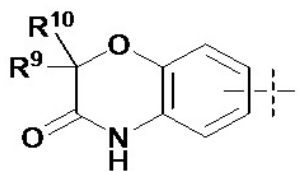
5 группы, состоящей из

10	7.4.214	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950439)
	7.4.215	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-N4-(3,5-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950440)
	7.4.216	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-5-фтор-N4-[(2S)-2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950441)
	7.4.217	(R,R)-N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-(2-аминоциклогексан-1-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950442)
	7.4.218	N2-[(1R,2R)-2-Аминоциклогекс-1-ил]-5-фтор-N4-[(2R,S)-2-(2-гидрокси)этил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950443)
15	7.4.219	N4-(3,5-Диметоксифенил)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950444)
	7.4.220	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-[4-(2-N,N-диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950445)
	7.4.221	(S)-N2-[4-(2-N,N-Диэтиламиноэтиленамино)карбонилфенил]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950446)
	7.4.222	N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-[4-(N,N-диэтиламиноэтиленамино-карбонил)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R950447)
	7.4.223	(±)-N2-[4-(2-N,N-Диэтиламиноэтиленамино)-карбонилфенил]-5-фтор-N4-[(2-гидроксиэтил)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950448)
20	7.4.224	N2-[4-(2-N,N-Диэтиламиноэтиленамино)-карбонилфенил]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950449)
	7.4.225	N2-(4-Аминокарбонилфенил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950450)
	7.4.226	N2-(4-Аминокарбонилфенил)-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950451)
	7.4.227	(S)-N2-(4-Аминокарбонилфенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950452)
	7.4.228	N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-N2-(4-аминокарбонилфенил)-2,4-пиримидиндиамин (R950453)
25	7.4.229	(±)-N2-(4-Аминокарбонилфенил)-5-фтор-N4-[(2-гидроксиэтилен)-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил]-2,4-пиримидиндиамин (R950454)
	7.4.230	N2-(4-Аминокарбонилфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950455)
	7.4.231	N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбониламино)метилфенил]-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950456)
	7.4.232	N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбониламино)метилфенил]-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950458)
	7.4.233	(S)-N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбониламино)метилфенил]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950460)
30	7.4.234	N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбониламино)метилфенил]-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950462)
	7.4.235	N2-[4-(N-трет-Бутоксикарбониламино-метил)фенил]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950464)
	7.4.236	N2-(4-Аминометилфенил)-N4-(3,5-диметоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950457)
	7.4.237	N2-(4-Аминометилфенил)-N4-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950459)
	7.4.238	(S)-N2-(4-Аминометилфенил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950461)
35	7.4.239	N2-(4-Аминометилфенил)-N4-(4,4-диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950463)
	7.4.240	N2-(4-Аминометилфенил)-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950465)
	7.4.241	N4-(3,5-Диметоксифенил)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950469)
	7.4.242	N4-(3,4-Дихлорфенил)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950470)
	7.4.243	(S)-N2-(3-N,N-Диэтиламинопропил)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R950471)
40	7.4.244	N4-(4,4-Диметил-1,3-диоксо-2Н,4Н-изохинолин-7-ил)-N2-(3-N,N-диэтиламинопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R950472)
	7.4.250	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945356)
	7.4.251	N2-Циклопропил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945357)
	7.4.252	N2-Циклобутил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945358)
	7.4.252	N2-Циклобутил-5-фтор-N4-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945358)

5	7.4.256	N4-Циклопропил-N2-[3-(N-циклопропиламино)-карбонилметиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945363)
	7.4.257	N2-[3-(N-Циклобутиламино) карбонилметиленоксифенил]-N4-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945364)
	7.4.258	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-[3-(4-морфолинофенил)амино-карбонилметиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945365)
	7.4.262	N2-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-N4-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945369)
	7.4.263	N2-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-N4-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945370)
10	7.4.264	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945371)
	7.4.265	N4-Циклопропил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945372)
	7.4.266	N2-Циклопропил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945373)
	7.4.267	N2-Циклобутил-5-фтор-N4-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945374)
	7.4.268	N4-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945375)
15	7.4.269	N2,N4-Бис(циклопропил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945376)
	7.4.272	N4-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945379)
	7.4.273	N2,N4-Бис(циклобутил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945380)
	7.4.274	N4-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-N2-циклопропил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945381)
	7.4.275	N4-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-N2-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945382)
20	7.4.276	N2-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945383)
	7.4.278	N2-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945385)
	7.4.279	N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945386)
	7.4.280	N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонил-метиленоксифенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945387)
	7.4.283	N2-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945391)
25	7.4.284	5-Фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945392)
	7.4.285	N4-Циклобутил-N2-(3-циклопропиламинокарбонил-метиленоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945393)
	7.4.286	N4-Циклобутил-N2-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945394)
	7.4.287	N2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945395)
	7.4.288	N4-Циклобутил-N2-[3-(N-циклобутиламино)карбонил-метиленоксифенил]-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945396)
30	7.4.289	N4-Циклобутил-N2-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945397)
	7.4.296	5-Фтор-N2-(4-метоксифенил)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945404)
	7.4.298	5-Фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-N2-(4-трифторметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945406)
	7.4.299	N2-(4-Этоксифенил)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945407)
	7.4.300	N2-(4-Бутоксифенил)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945408)
35	7.4.301	5-Фтор-N2-(4-феноксифенил)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945409)
	7.4.302	N2-(4-Бензилоксифенил)-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945410)
	7.4.304	5-Фтор-N2-(4-морфолинофенил)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945412)
	7.4.305	5-Фтор-N2-(4-изопропоксифенил)-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945413)
	7.4.308	N4-(2,2-Диметил-2H-3-оксо-4H-5-пиридо[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945416)
40	7.4.309	N2-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-N4-(2,2-диметил-2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945417)
	7.4.310	N2-[4-(N-Ацетил-N-этиламино)фенил]-N4-(2,2-диметил-2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945418)
	7.4.311	N2-[4-(4-Ацетилпиперазин)фенил]-N4-(2,2-диметил-2H-3-оксо-4H-5-пиридо[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-2,4-пиримидиндиамин (R945419)
	7.4.312	N2-[4-(N-Ацетил-N-метиламино)фенил]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945420)
	7.4.313	N2-[4-(N-Ацетил-N-этиламино)фенил]-5-фтор-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945421)
45	7.4.315	N4-(2,2-Диметил-2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-(4-морфолинофенил)-2,4-пиримидиндиамин (R945423)
	7.4.317	5-Фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-N4-(2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-2,4-пиримидиндиамин (R945426)
	7.4.318	N4-(2,2-Диметил-2H-3-оксо-4H-5-пирид[1,4]оксазин-6-ил)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпиперазин)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R945427)

2. Соединение по п.1, где каждый m равен единице.

3. Соединение по п.1, где R^4 обозначает



4. Соединение по п.1, где замещенный фенил является монозамещенным.

5. Соединение по п.4, в котором R^4 представляет собой фенил замещен в орто-, мета- или пара-положении.

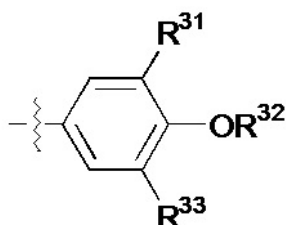
6. Соединение по п.1, где замещенный фенил является дизамещенным.

7. Соединение по п.6, где заместители R^8 расположены по положениям 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-.

8. Соединение по п.1, где замещенный фенил представляет собой тризамещенный.

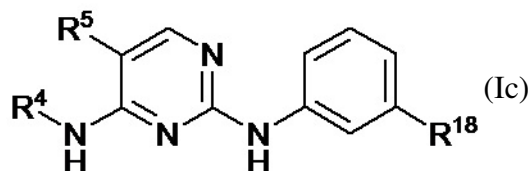
9. Соединение по п.8, где заместители R^8 расположены по положениям 2,3,4; 2,3,5; 2,3,6; 2,4,5; 2,4,6; 2,5,6 или 3,4,5.

10. Соединение по п.8, где тризамещенный фенил имеет формулу



где R^{31} обозначает метил или (C1-C6) алкил; R^{32} обозначает водород, метил или (C1-C6) алкил и R^{33} обозначает галоген группу.

11. Соединение по п.1, где соединение 2,4-пиримидиндиамина представляет собой соединение структурной формулы (Ic)



где R^{18} представляет собой $-O(CH_2)_m-R^b$.

12. Соединение по п.11, где R^{18} обозначает $-O-CH_2-C(O)-NHCH_3$.

13. Соединение по п.1, которое представляет собой N4-[(2,2-дифтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он)-6-ил]-5-фтор-N2-[3-(метиламинокарбонил-метиленокси)фенил]-2,4-пиримидиндиамин (R921303).

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов 1-13, которое предназначено для применения в форме фармацевтической композиции, содержащей: а) терапевтически эффективное количество указанного соединения для лечения аутоиммунного заболевания, отличного от язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника и идиопатического воспалительного заболевания кишечника, и б) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

15. Соединение по любому из пп. 1-13, где аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунных заболеваний, которые часто обозначаются как аутоиммунные заболевания одного органа или одного типа клеток и аутоиммунных заболеваний, которые часто обозначаются как с участием системных аутоиммунных расстройств.

16. Соединение по п.15, где аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: тиреоидит Хашимото, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, пернициозная анемия, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный орхит, болезнь Гудпасчера, аутоиммунная
5 тромбоцитопения, симпатическая офтальмия, миастения гравис, болезнь Грависа, первичный билиарный цирроз, хронический агрессивный гепатит и мембранная гломерулопатия.

17. Соединение по п.15, где аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена,
10 синдром Рейтера, полимиозит, дерматомиозит, системный склероз, узелковый полиартериит, рассеянный склероз и буллезный пемфигOID.

18. Соединение по п.17, где аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку.

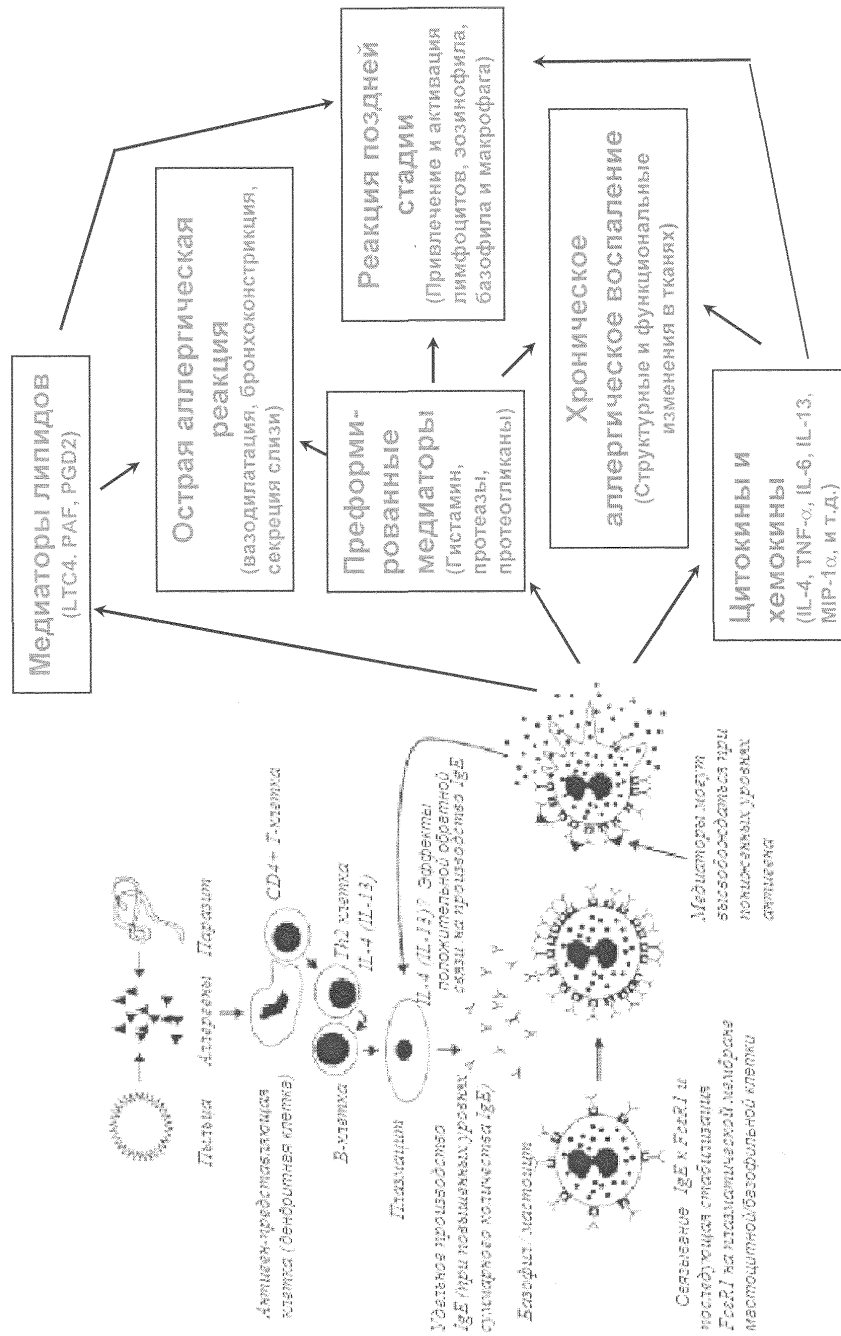
19. Соединение по п.17, где аутоиммунное заболевание представляет собой
15 ревматоидный артрит.

20. Соединение по п.17, где аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

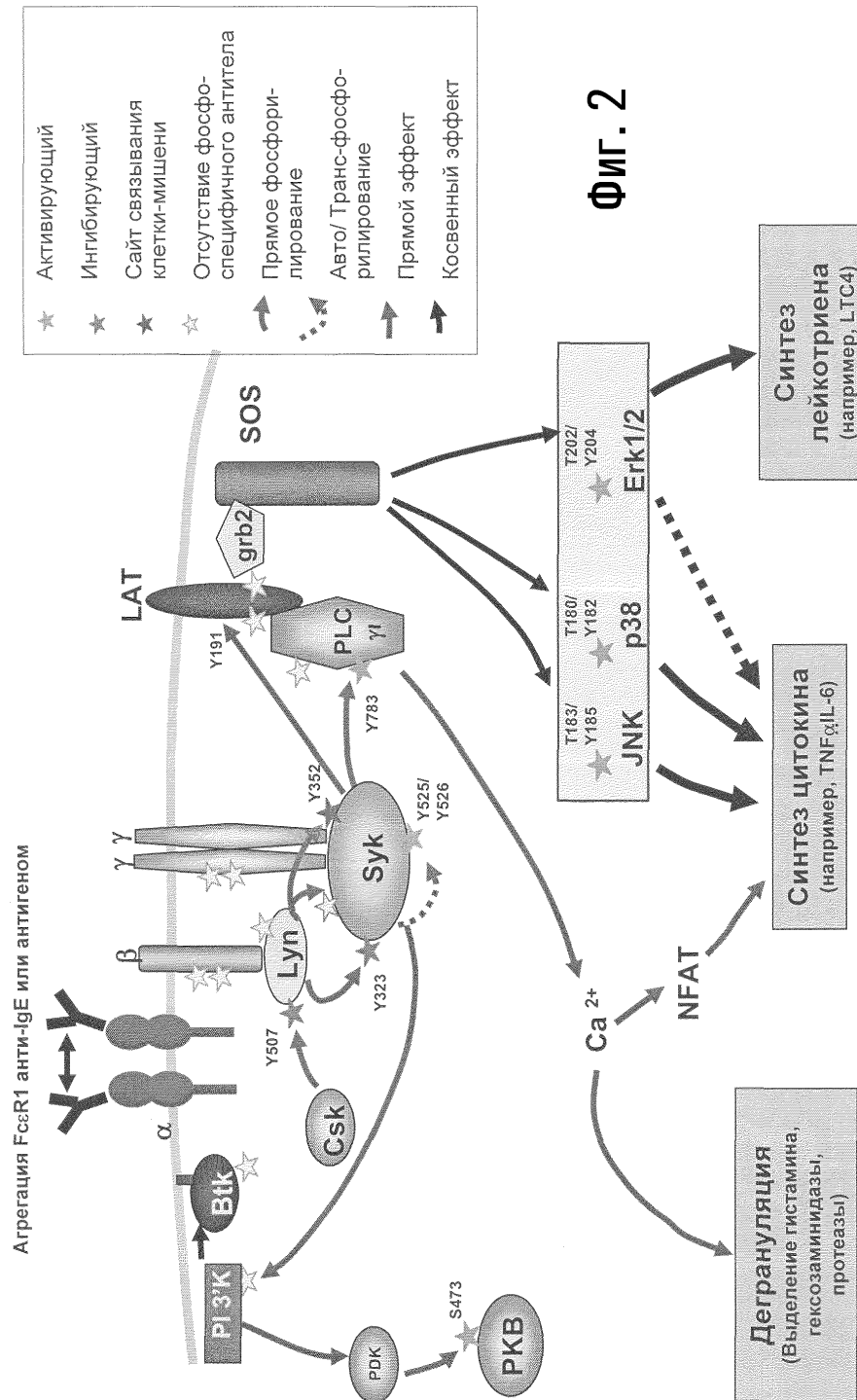
21. Соединение по п.15, где аутоиммунное заболевание представляет собой
20 гломерулонефрит, связанный с реакцией гиперчувствительности Типа III.

1/19

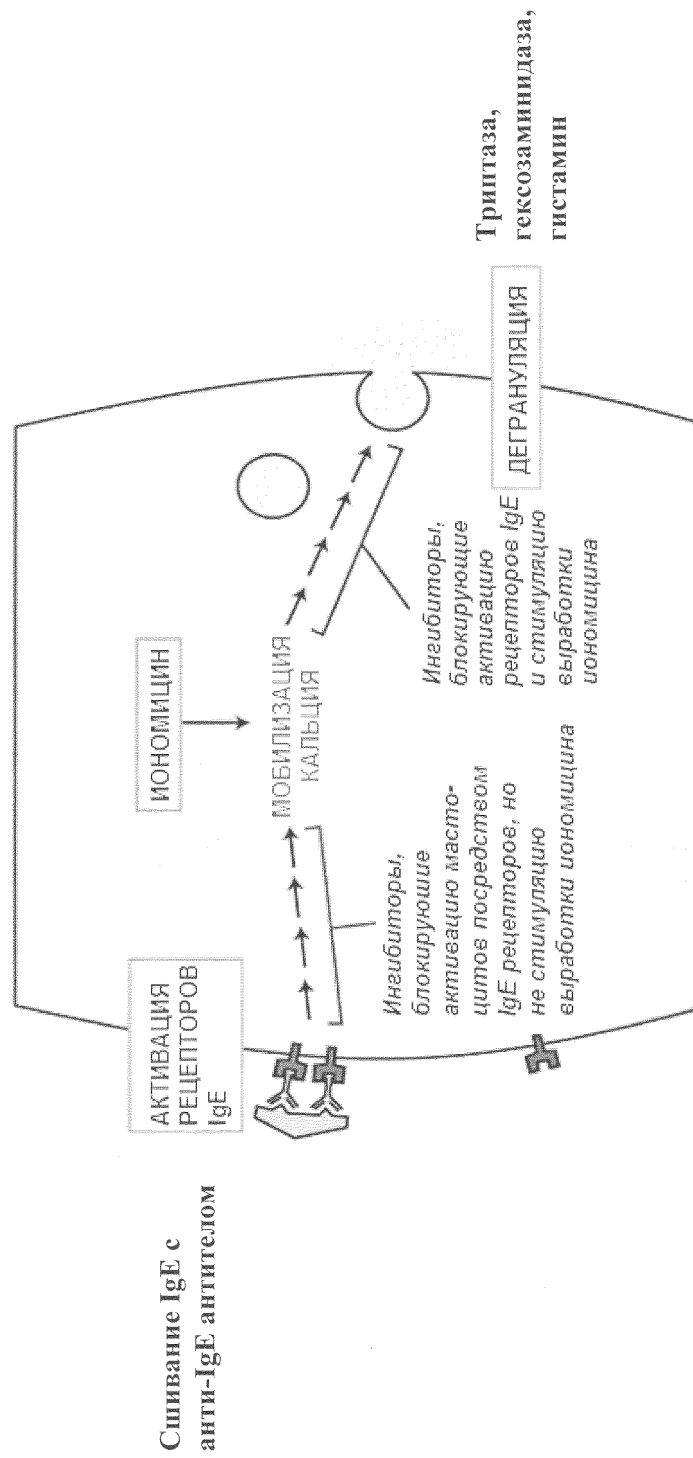
Фиг. 1



Сигнальный путь мастоцита FcεR1

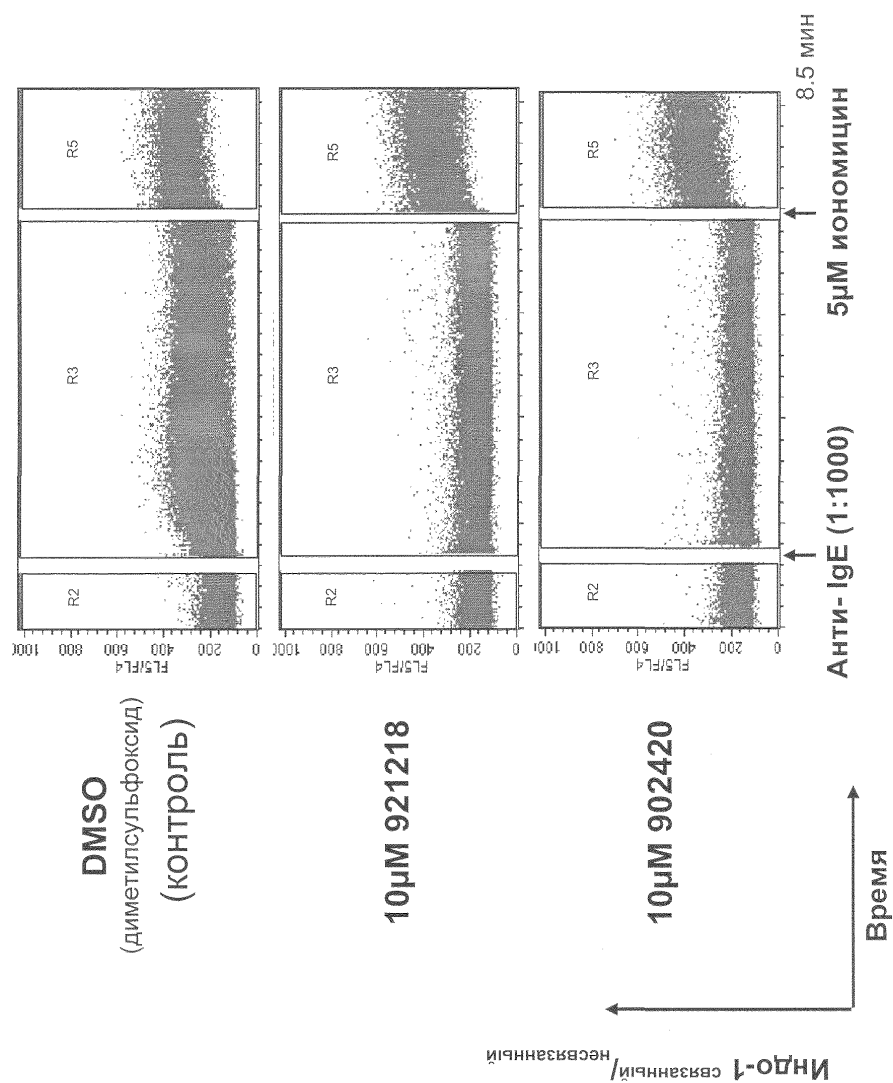


Фиг. 3



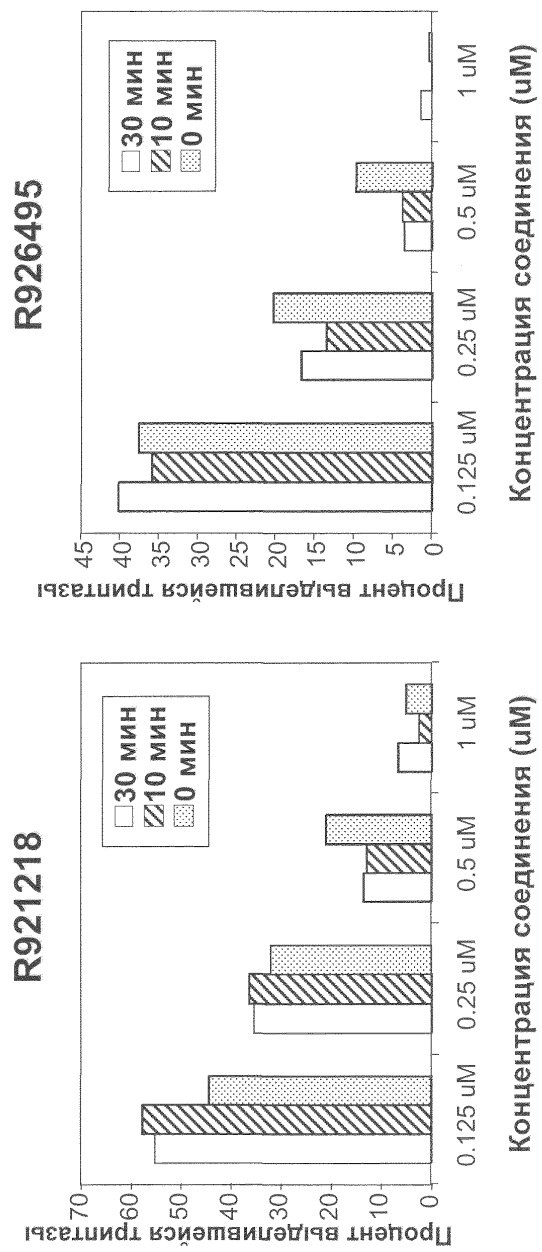
4/19

Фиг. 4



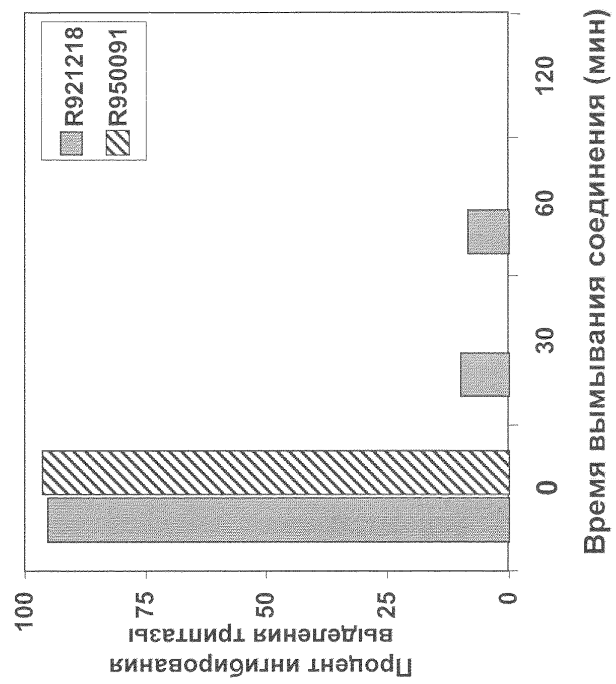
5/19

Фиг. 5

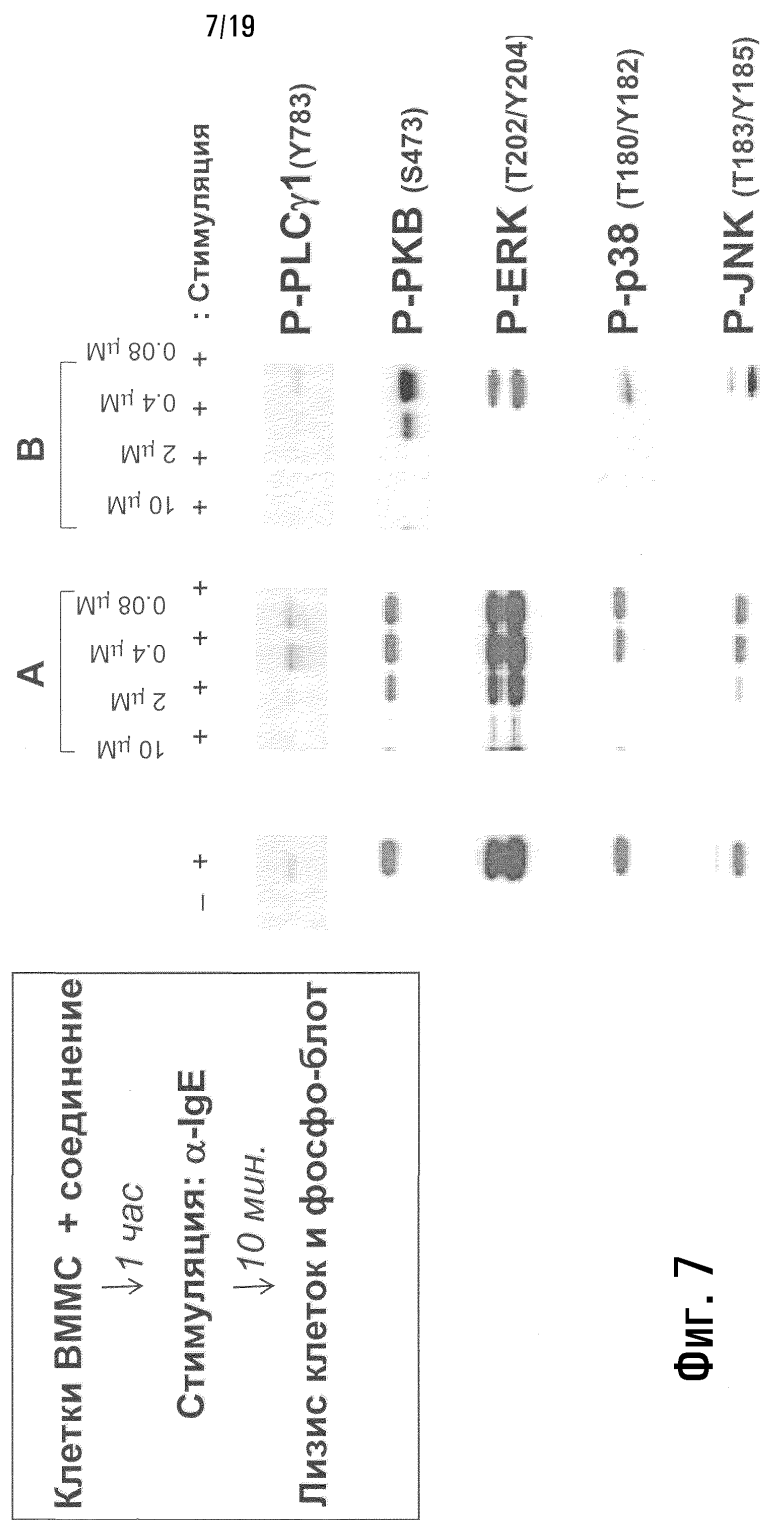


6/19

Фиг. 6



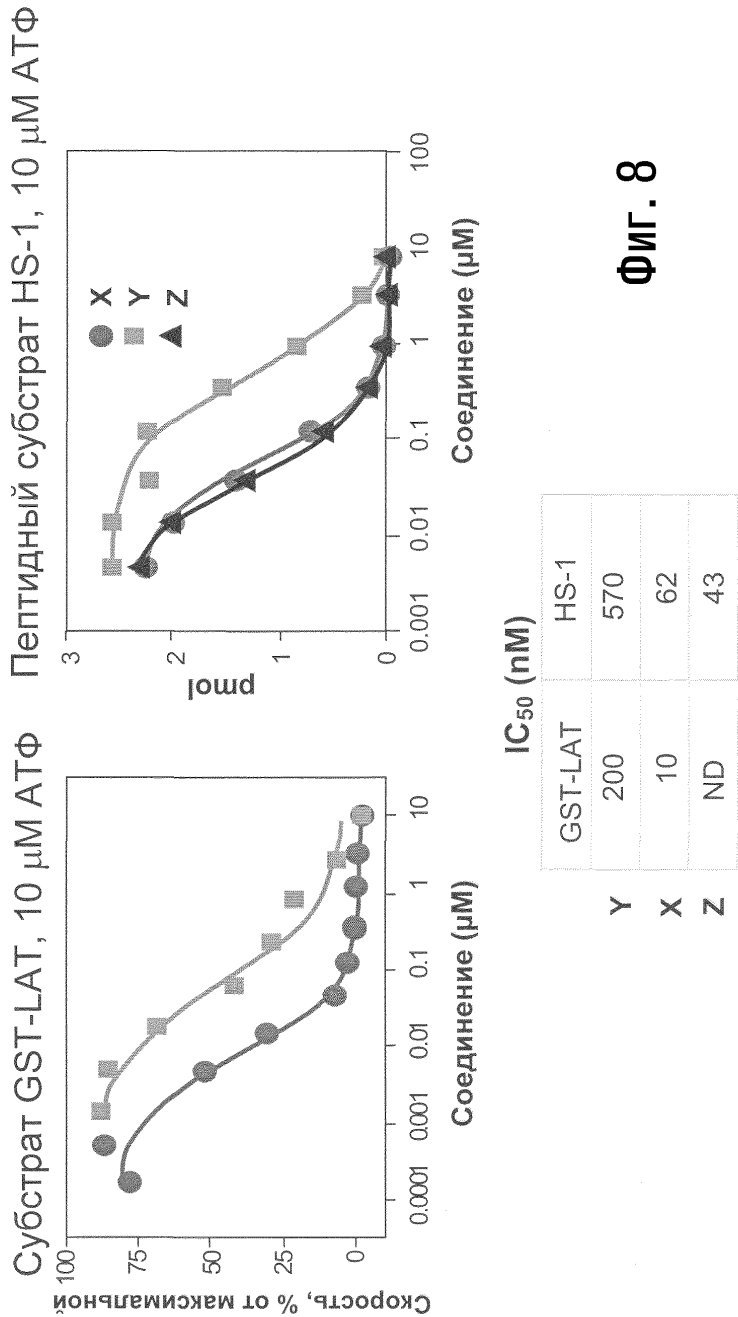
Ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от Су-киназы в клетках костномозговых мастоцитов (ВММС), активированных рецептором Fcε



Фиг. 7

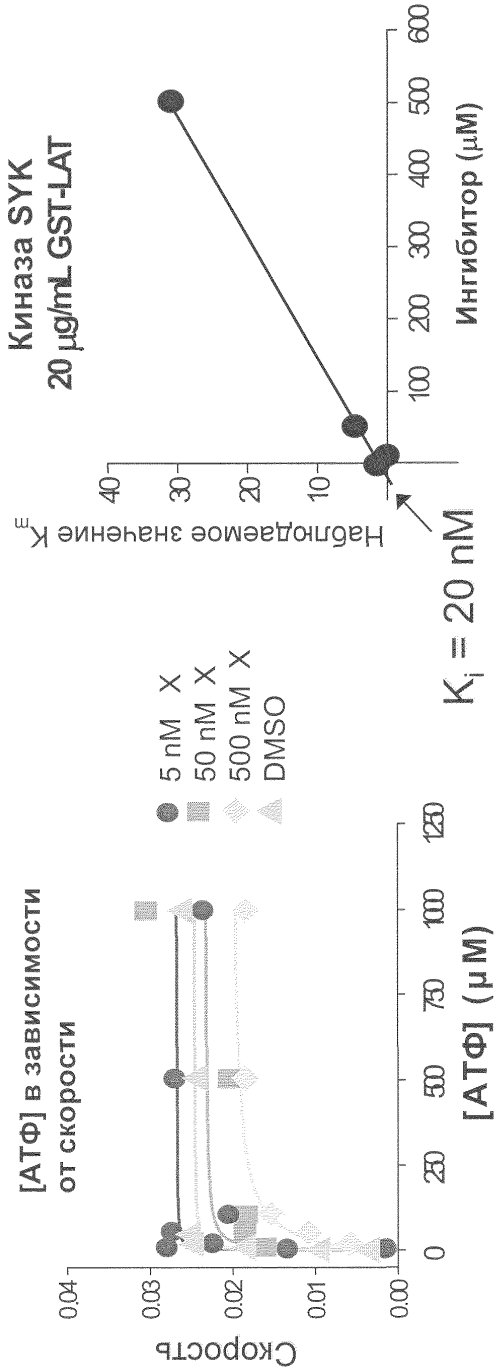
Выявленные вещества мощным образом ингибируют активность Сук-киназы

Анализ Сук-киназы человека методом флуоресцентной поляризации *in vitro*



Фиг. 8

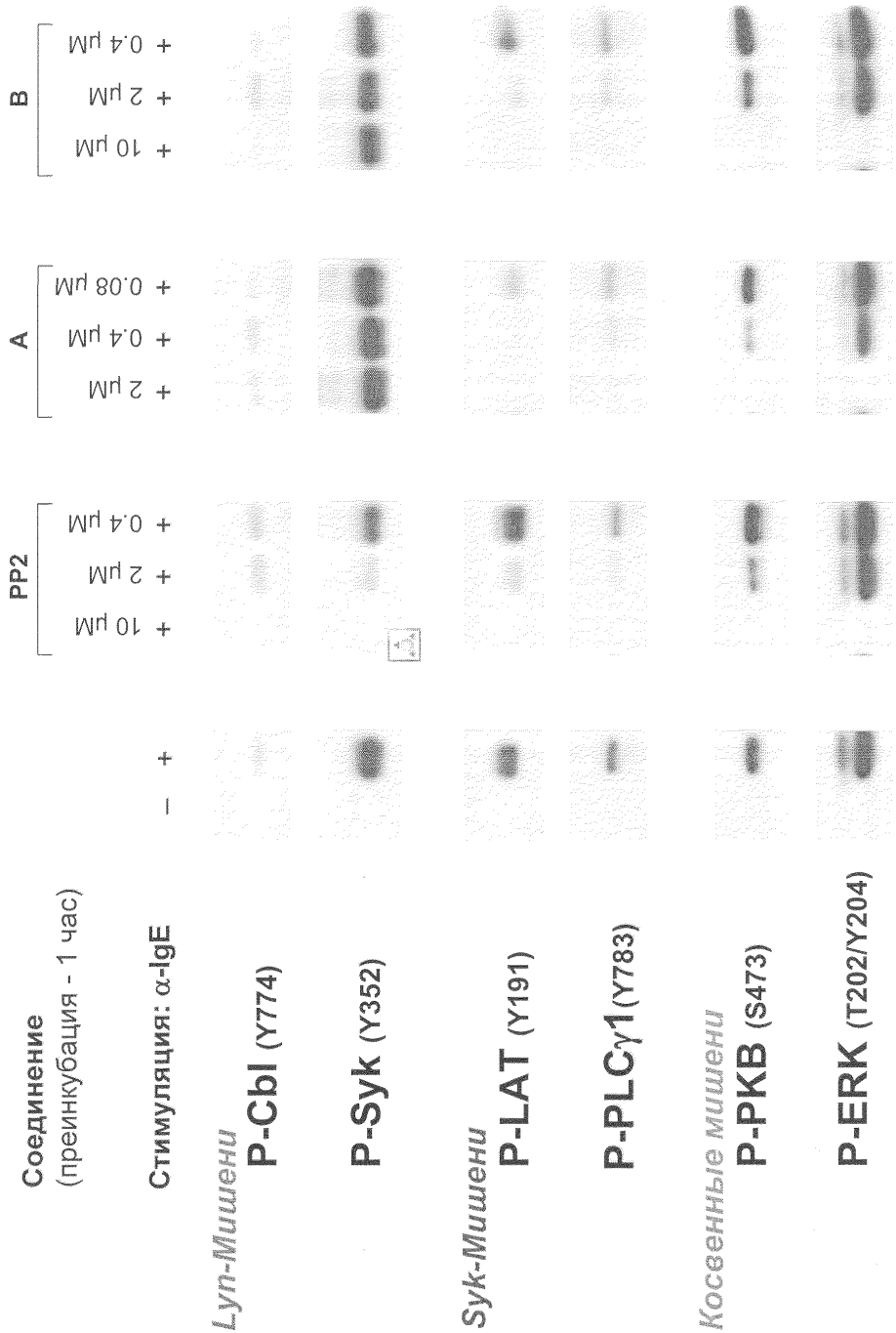
Указанные соединения ингибируют
Сук-киназу конкурентно с АТФ



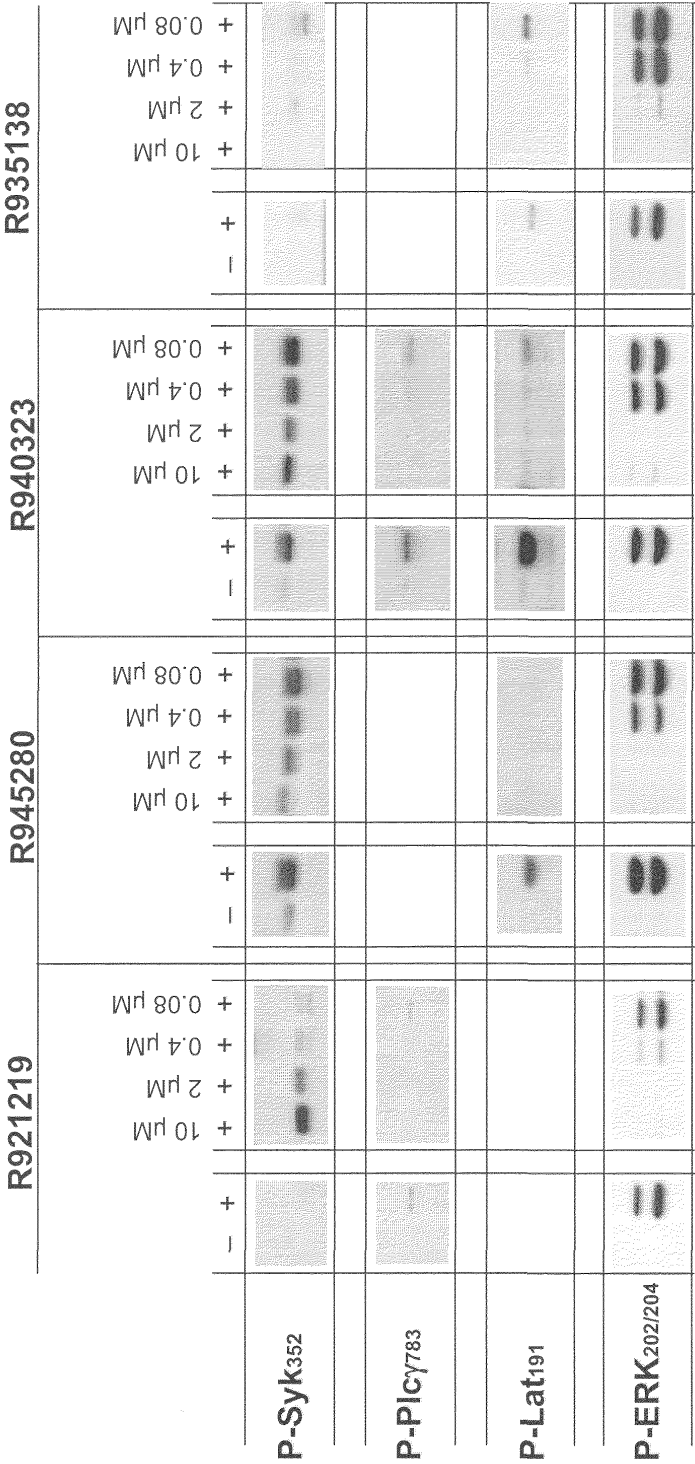
Фиг. 9

	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

Фиг. 10
СНМС: Культивированные мастоциты человека

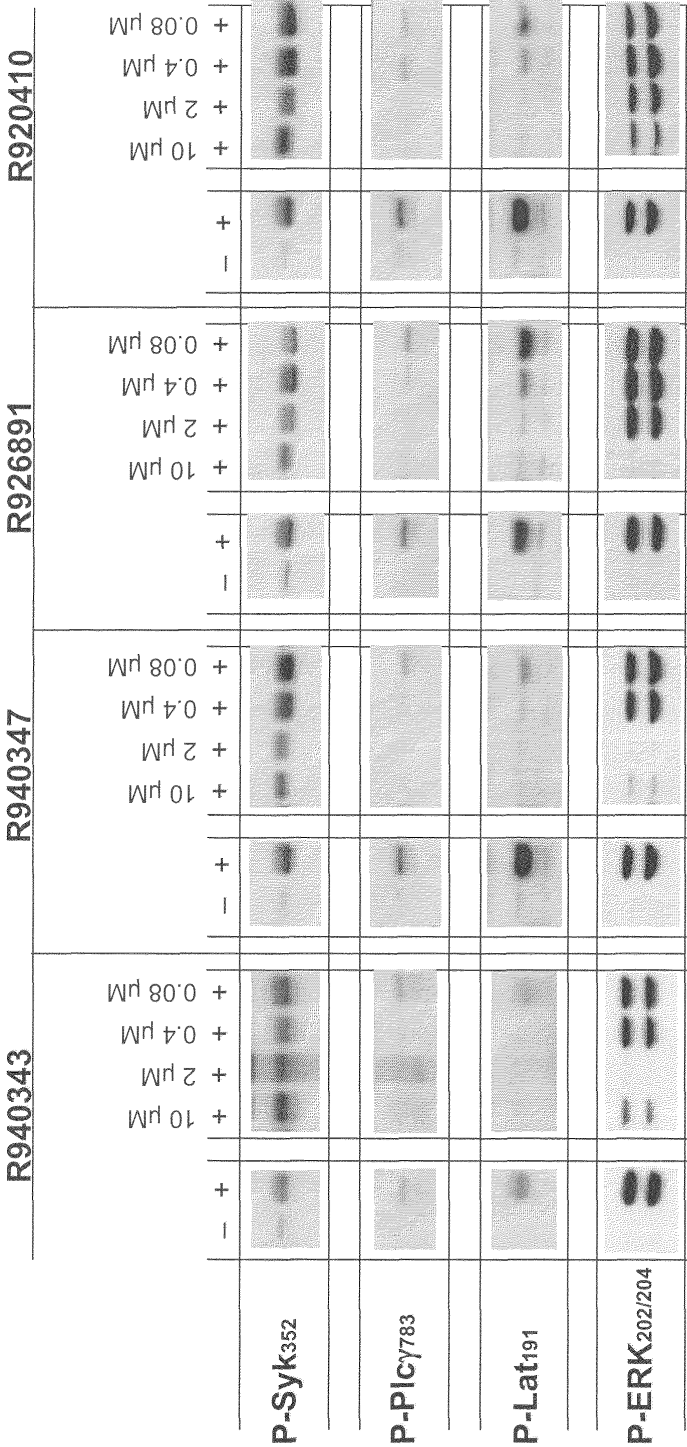


Ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от Syk-киназы в клетках костномозговых мастоцитов (BMMC)



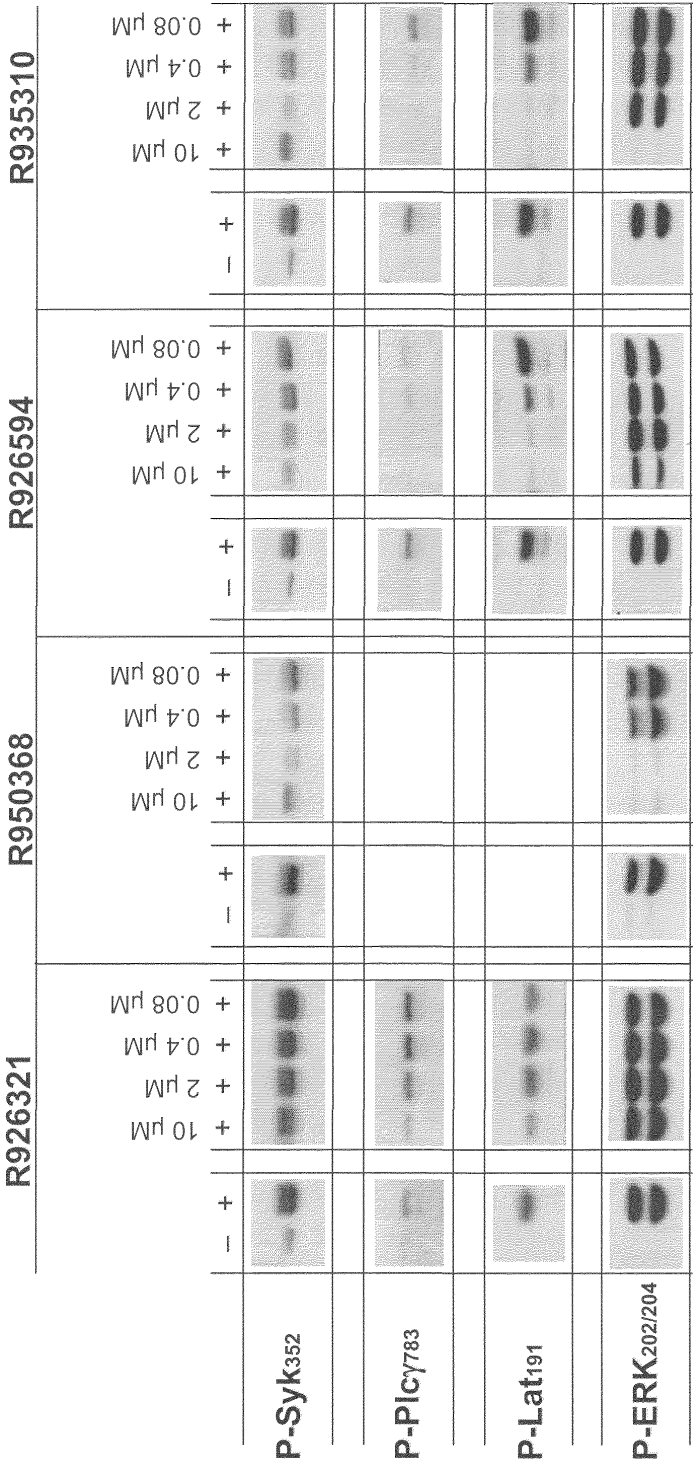
Фиг. 11А

Ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от Syk-киназы в клетках костномозговых мастоцитов (BMMS)



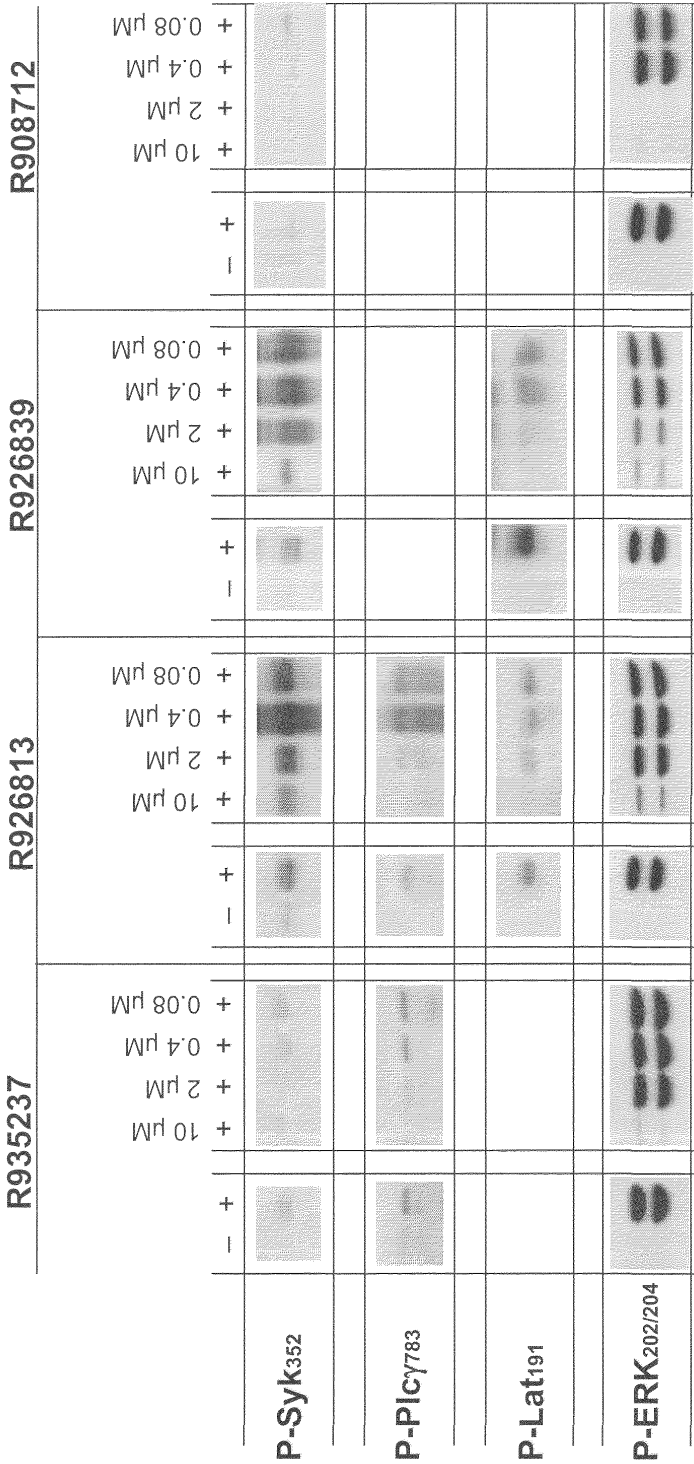
Фиг. 11В

Ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от Syk-киназы в клетках костномозговых мастоцитов (ВММС)



Фиг. 11С

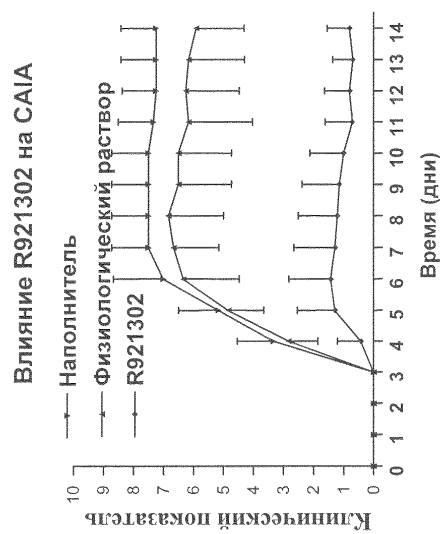
Ингибирование фосфорилирования протеинов в прямом направлении от Syk-киназы в клетках костномозговых мастоцитов (BMMC)



Фиг. 11D

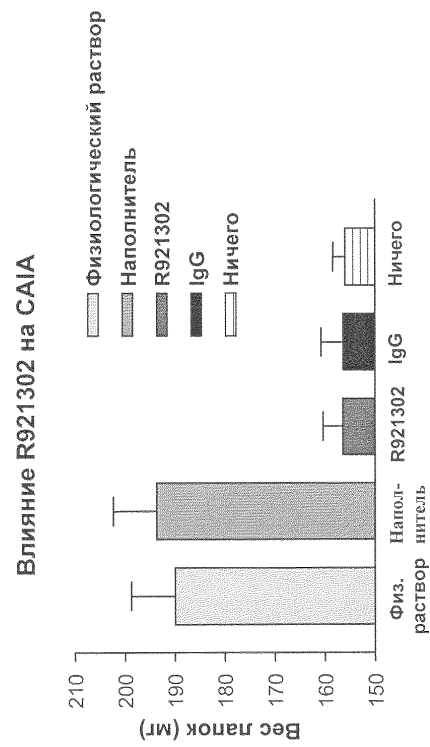
15/19

Фиг. 12



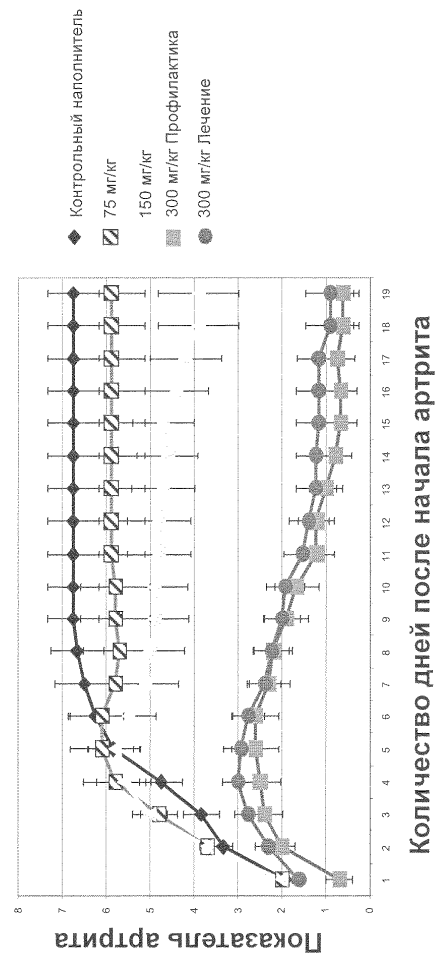
16/19

Фиг. 13



17/19

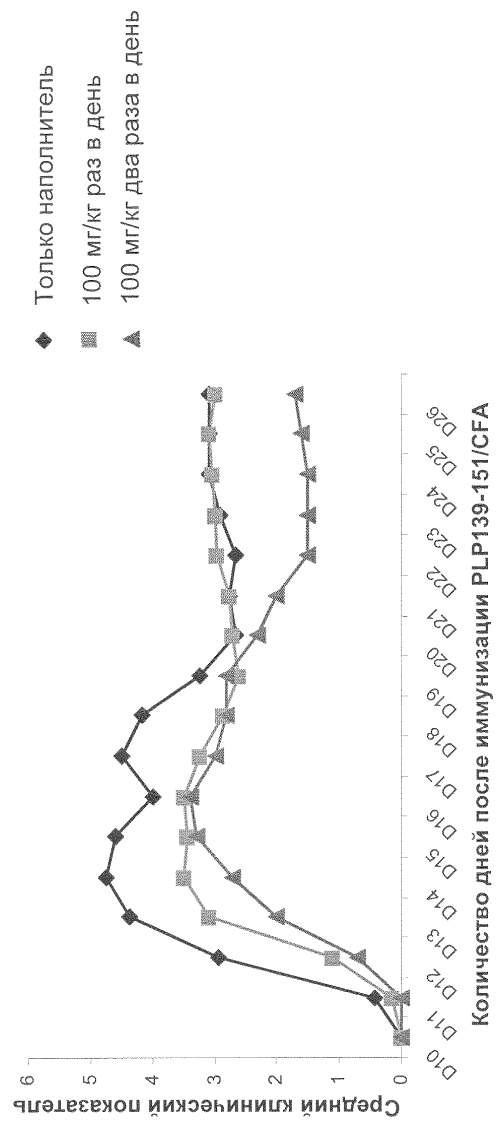
Фиг. 14



18/19

Фиг. 15

Влияние R921302 на подавление EAE



Фиг. 16

