



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91000** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 413/14 (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**A61K 31/505****A61P 37/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) 2,4-ПІРИМІДИНДІАМІНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

1

2

(21) а200602138**(22)** 30.07.2004**(24)** 25.06.2010**(86)** PCT/US2004/024716, 30.07.2004**(31)** 60/491,641**(32)** 30.07.2003**(33)** US**(31)** 60/531,598**(32)** 19.12.2003**(33)** US**(31)** 60/572,246**(32)** 18.05.2004**(33)** US**(46)** 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.**(72)** СІНГ РЕДЖІНДЕР, GB/US, АРГАДЕ АНКУШ, IN/US, ЛІ ХУІ, CN/US, БАМІДІПАТІ СОМАСЕКХАР, IN/US, КАРРОЛ ДЕВІД, US/US, СІЛВЕЙН КЕТРИН, FR/US, КЛОУФ ДЖЕФРІ, US/US, КЕЙМ ХОЛГЕР, DE/US**(73)** РІГЕЛЬ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US**(56)** WO 02/096888 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT), 05.12.2002

WO 00/39101 A (ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; BREAUULT, GLORIA, ANNE;), 06.07.2000

WO 03/040141 A (BAYER CORPORATION; DUMAS, JACQUES; KLUENDER, HAROLD, C., E; ZHANG, CHE), 15.05.2003

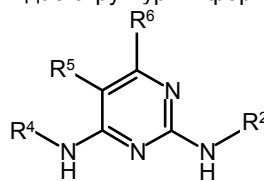
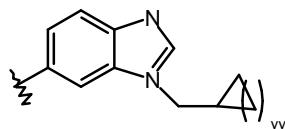
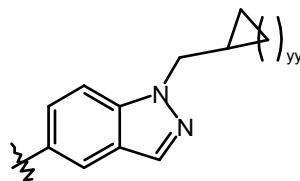
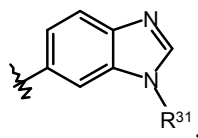
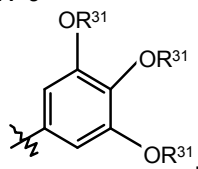
WO 03/026664 A (BAYER CORPORATION; DIXON, JULIE; DUMAS, JACQUES; BRENNAN, CATHERINE; H), 03.04.2003

WO 03/055489 A (BAYER CORPORATION; DIXON, JULIE; DUMAS, JACQUES; SIBLEY, ROBERT; WOOD;), 10.07.2003

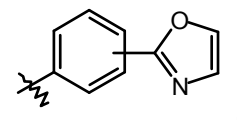
WO 03/030909 A (BAYER CORPORATION; NAGARATHNAM, DHANAPALAN; WANG, CHUNGUANG; CHEN, YUA), 17.04.2003

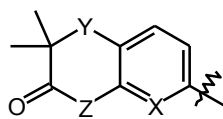
WO 03/063794 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; ROSSI ALEXANDER B (US); SYLVAIN CATHERINE), 07.08.2003

WO 2004/014382 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; SYLVAIN CATHERINE(US); ARGADE ANKUSH (US); KE), 19.02.2004

(57) 1. 2,4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що:R² є

або

**C2**
(13)**91000**
(11)**UA**
(19)

R^{4e}

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

Y вибраний із групи, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH і NR³⁵;Z вибраний із групи, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH і NR³⁵;R⁵ вибраний із групи, що складається із R⁶, (C1-C6)алкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (C1-C4)алканілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (C2-C4)алкенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, і (C2-C4)алкінілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸;кожний R⁶ незалежно вибраний із групи, що складається із водню, -OR^d, -SR^d, (C1-C3)галоїдалкілокси, (C1-C3)пергалоїдалкілокси, -NR^cR^c, галогену, (C1-C3)галоїдалкілу, (C1-C3)пергалоїдалкілу, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)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, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c, (C5-C10)арилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, фенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (C6-C16)арилалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, 5-10-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, і 6-16-членного гетероарилалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸;R⁸ вибраний із групи, що складається із R^a, R^b, R^a, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b, -OR^a, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, =NH-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b і =NH-(CH₂)_m-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b;кожний R³¹ незалежно від інших є метилом або (C1-C6)алкілом;кожний R³⁵ незалежно від інших вибраний із групи, що складається із водню і R⁸, або в альтернативному варіанті два R³⁵, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, взяті разом і утворюють групу оксо (=O), NH або NR³⁸-групу, а інші два R³⁵, кож-ний незалежно один від одного, вибрані із групи, що складається із водню і R⁸;кожний R³⁶ вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню і (C1-C6)алкілу;R³⁸ вибраний із групи, що складається із (C1-C6)алкілу і (C5-C14)арилу;кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається із =O, -OR^d, (C1-C3)галоїдалкілокси, -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галогену, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)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, -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, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c і -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;кожний R^c незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a, або в альтернативному варіанті кожний R^c, взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який у разі потреби може бути заміщеним однією або більше однаковими або різними R^a або R^b групами;кожний R^d незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a; кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3; кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3; і уу є цілим числом від 1 до 6.2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁵ є фтором.3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що R⁶ є воднем.

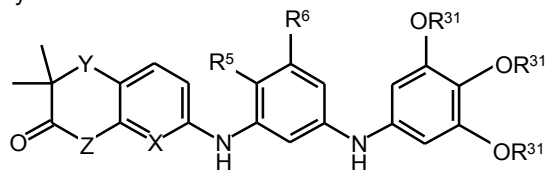
4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що кожний Y і Z незалежно один від одного вибраний із групи, що складається із O і NH.

5. Сполука за п. 4, яка відрізняється тим, що X є CH.

6. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що кожний із Y і Z є O.

7. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що Y є O, а Z є NH.

8. Сполука за п. 1, яка відповідає структурній формулі:



9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R⁵ є фтором.

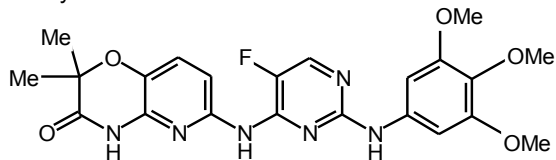
10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що R⁶ є водородом.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що Y є O.

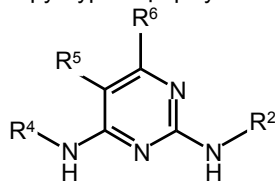
12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що Z є NH.

13. Сполука за п. 12, яка **відрізняється** тим, що X є N.

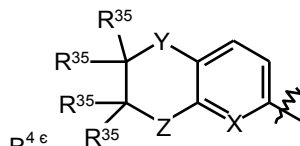
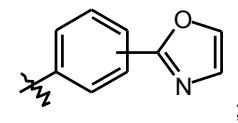
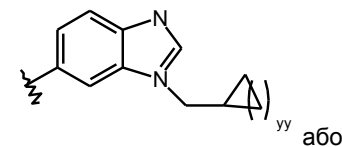
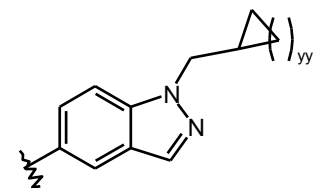
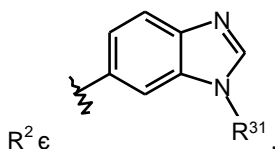
14. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що сполукою є:



15. 2,4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:

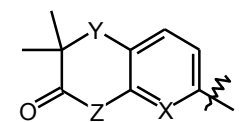


або її солі, гідрати, сольвати та їх N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що:



R⁴ є

або



X вибраний з групи, що включає N та CH;

Y вибраний з групи, що включає O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH та NR³⁵;

Z вибраний з групи, що включає O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH та NR³⁵;

R⁵ вибраний з групи, що включає R⁶, (C1-C6)алкіл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (C1-C4)алканіл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (C2-C4)алкеніл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, та (C2-C4)алкініл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸;

кожний R⁶ є незалежно вибраним з групи, що включає водород, -OR^d, -SR^d, (C1-C3)галоалкілокси, (C1-C3)пергалоалілокси, -NR^cR^c, галоген, (C1-C3)галоалкіл, (C1-C3)пергалоалкіл, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -SC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -SC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -SC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -SC(NH)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c і -[NHC(NH)]_nNR^cR^c, (C5-C10)арил, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, феніл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (C6-C16)арилалкіл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, 5-10-членний гетероарил, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸, та 6-16-членний гетероарилалкіл, в разі потреби заміщений однією або більше однаковими або різними групами R⁸;

R⁸ вибраний з групи, що включає R^a, R^b, R^a, заміщений одним або більше однаковими або різними R^a або R^b, -OR^a, заміщений одним або більше однаковими або різними R^a або R^b, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_w-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_w-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, =NH-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b і =NH-(CH₂)_m-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b;

кожний R³¹ незалежно від інших є метилом або (C1-C6)алкілом;

кожний R^{35} незалежно від інших вибраний з групи, що включає гідроген, R^8 , і, альтернативно, два R^{35} з'єднані з одним атомом карбону та разом утворюють оксо ($=O$), NH або NR^{38} групу, а інші два R^{35} , кожний незалежно один від одного, вибрані з групи, що складається з водню та R^8 ; кожний R^{36} незалежно вибраний з групи, що включає гідроген та (C1-C6)алкіл; R^{38} вибраний з групи, що включає (C1-C6)алкіл і (C5-C14)арил;

кожний R^a незалежно вибраний з групи, що включає гідроген, (C1-C6)алкіл, (C3-C8)циклоалкіл, циклогексил, (C4-C11)циклоалкілалкіл, (C5-C10)арил, феніл, (C6-C16)арилалкіл, бензил, 2-6-членний гетероалкіл, 3-8-членний циклогетероалкіл, морфолініл, піперазиніл, гомопіперазиніл, піперидиніл, 4-11-членний циклогетероалкіл, 5-10-членний гетероарил і 6-16-членний гетероарилалкіл; кожний R^b вибраний з групи, що включає $=O$, $-OR^d$, (C1-C3)галоалкілокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ і $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

кожний R^c є незалежною захисною групою вибраною з групи, що включає форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметил силіл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл та алкіл, або R^a , або альтернативно кожний R^c , взятий разом з атомом нітрогену, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який за потреби може включати один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів та який може за потреби бути заміщений однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b ;

кожний R^d є незалежною захисною групою, вибраною з групи, що включає форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл та аліл, або R^a ;

кожний m є незалежно цілим числом від 1 до 3;

кожний n є незалежно цілим числом від 0 до 3; і

уу є цілим числом від 1-6.

16. Сполука за п. 15, яка **відрізняється** тим, що R^5 є фтором.

17. Сполука за п. 16, яка **відрізняється** тим, що R^6 є гідрогеном.

18. Сполука за п. 15, в якій кожний Y та Z , незалежно один від одного, вибрані з групи, що включає O та NH .

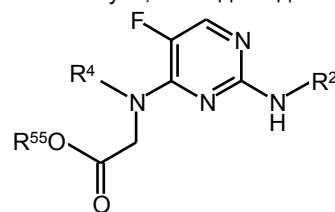
19. Сполука за п. 18, в якій X є CH .

20. Сполука за п. 19, в якій кожний Y та Z є O .

21. Сполука за п. 20, в якій R^{35} є гідрогеном.

22. Сполука за п. 19, в якій Y є O , а Z є NH .

23. Сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що:

R^2 вибраний із групи, що складається із (C1-C6)алкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8)циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , циклогексилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15)арилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ;

R^4 вибраний із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8)циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , циклогексилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15)арилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ; і

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

кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-

членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу; кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається із $=O$, $-OR^d$, (C1-C3)галоїдалкілокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ і $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

кожний R^c незалежно є R^a або в альтернативному варіанті кожний R^c , взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який є в разі потреби заміщеним однією або більше однаковими або різними R^a або R^b групами;

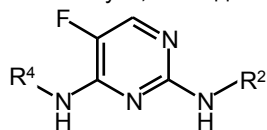
кожний R^d незалежно є R^a ;

кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3;

кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3; і

R^{55} вибраний із групи, що складається із (C1-C6)алкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8)циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , циклогексилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15)арилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 .

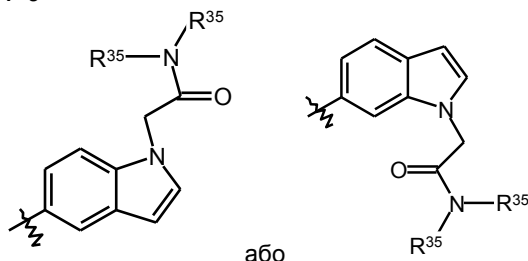
24. Сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди,

яка **відрізняється** тим, що:

R^2 є



R^4 вибраний із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8)циклоалкілу, в разі потреби заміщеного

однією або більше однаковими або різними групами R^8 , циклогексилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15)арилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^8 ; і

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

кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазінілу, гомопіперазінілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається з $=O$, $-OR^d$, (C1-C3)галоїдалкілокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ і $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

кожний R^c незалежно є R^a або в альтернативному варіанті кожний R^c , взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який є в разі потреби заміщеним однією або більше однаковими або різними R^a або R^b групами;

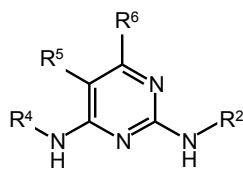
кожний R^d незалежно є R^a ;

кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3;

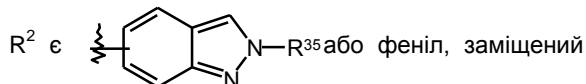
кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3; і

кожний R^{35} незалежно є воднем або R^8 .

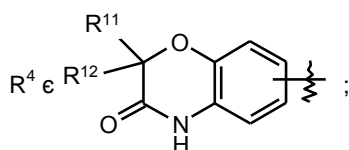
25. 2,4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що



однією або більше групами R⁸;



R⁵ є атомом фтору;

R⁶ є атомом водню;

R¹¹ і R¹² кожний незалежно один від одного вибраний із групи, що складається із водню, алкілу, алкокси, галогену, галоїдалкокси, аміноалкілу і гідроксильного;

R³⁵ є воднем або R⁸; і

R⁸ вибраний із групи, що складається із R^a, R^b, R^a, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b, -OR^a, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CH(R^a)R^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, =NH-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-C(O)-(CH₂)_m-CH(R^b)R^b і =NH-(CH₂)_m-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b; кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу; кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається із =O, -OR^d, (C1-C3)галоїдалкокси, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галогену, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)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 і -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c; кожний R^c незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бен-

зил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a, або в альтернативному варіанті кожний R^c, взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який у разі потреби може бути заміщеним однією або більше однаковими або різними R^a або R^b групами;

кожний R^d незалежно є R^a;

кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3; і

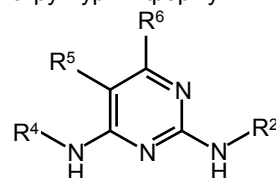
кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3.

26. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що R³⁵ є гідрогеном, (C2-C6)алкілом, (C3-C8)циклоалкілом, циклогексилом, (C4-C11)циклоалкілалкілом, (C5-C10)арилом, фенілом, (C6-C16)арилалкілом, бензилом, 2-6-членним гетероалкілом, 3-8-членним циклогетероалкілом, морфолінілом, піперазинілом, гомопіперазинілом, піперидинілом, 4-11-членним циклогетероалкілом, 5-10-членним гетероарилом і 6-16-членним гетероарилом, R^b, R^a, заміщеним одним або більше однаковими або різними R^a або R^b, -OR^a, заміщеним одним або більше однаковими або різними R^a або R^b, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CH(R^a)R^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, =NH-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-C(O)-(CH₂)_m-CH(R^b)R^b і =NH-(CH₂)_m-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b.

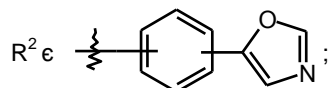
27. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що 2,4-піримідиндіаміновою сполукою є сполука:

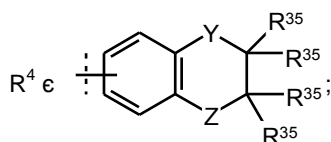
N4-(3,4-дигідро-2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
N2-(3-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3,4-дигідро-2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін або
N4-(3,4-дигідро-2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін.

28. 2,4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що





R^5 є атомом фтору;

R^6 є атомом водню;

$Y \in O$;

$Z \in NH$;

кожний R^{35} незалежно від інших вибраних із групи, що складається із водню і R^8 , або в альтернативному варіанті два R^{35} , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, взяті разом і утворюють групу оксо ($=O$), NH або NR^{38} групу, а інші два R^{35} , кожний незалежно один від одного, вибрані із групи, що складається із водню і R^8 ;

R^8 вибраний із групи, що складається із R^a , R^b , R^a , заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b , $-OR^a$, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^d)_2$, $-(CH_2)_m-R^b$, $-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-R^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $=NH-(CH_2)_m-R^b$, $=NH-(CHR^a)_m-R^b$, $=NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $=NH-C(O)=NH-(CH_2)_m-R^b$, $=NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ і $=NH-(CH_2)_mC(O)=NH-(CH_2)_m-R^b$;

кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексила, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арила, фенола, (C6-C16)арилалкілу, бензила, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарила і 6-16-членного гетероарилалкілу; кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається із $=O$, $-OR^d$, (C1-C3)галогеналкілокси, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^d$, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(NH)NR^cR^d$, $-C(NR^a)NR^cR^d$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^d$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(NH)NR^cR^d$, $-OC(NR^a)NR^cR^d$, $[NHC(O)]_nR^d$, $[NR^aC(O)]_nR^d$, $[NHC(O)]_nOR^d$, $[NR^aC(O)]_nOR^d$, $[NHC(O)]_nNR^cR^d$, $[NR^aC(O)]_nNR^cR^d$, $[NHC(NH)]_nNR^cR^d$ і $[NR^aC(NR^b)]_nNR^cR^d$;

кожний R^c незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a , або в альтернативному варіанті кожний R^c , взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який у разі потреби може бути заміщеним

однією або більше однаковими або різними R^a або R^b групами;

кожний R^d незалежно є R^a ;

кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3;

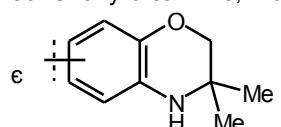
кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3;

R^{36} є воднем або алкілом;

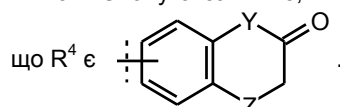
R^{38} вибраний із групи, що складається із (C1-C6)алкілу і (C5-C14)арила.

29. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що один або більше R^{35} є алкільною групою.

30. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що R^4



31. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим,



32. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що 2,4-піримідиндіаміною сполукою є сполука:

N4-(3,4-дигідро-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

N4-(3,4-дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

N4-(3,4-дигідро-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

N4-(3,4-дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

(S)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N4-[2-(2-гідроксіетил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

N4-(3,4-дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

N4-(3,4-дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

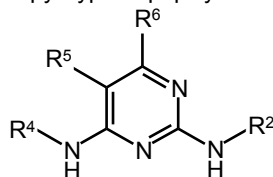
5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

N4-(3,4-дигідро-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

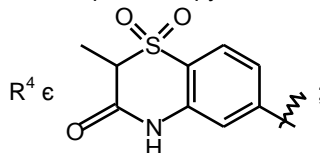
N4-(3,4-дигідро-3,3-диметил-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 N4-(3,4-дигідро-4-метил-2Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 N4-(3,4-дигідро-3,3-диметил-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 (S)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 N4-(2,3-дигідро-4-метил-2Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2Н-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-[3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
 (S)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 (R)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін або
 N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін.

33. 2,4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що R² вибраний із групи, що складається із (С1-С6)алкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (С3-С8)циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, циклогексилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, (С5-С15)арилу, в разі потреби

заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, фенілу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸, і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R⁸;

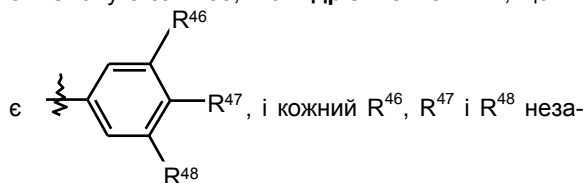


R⁵ є атомом фтору;
 R⁶ є атомом водню; і
 R⁸ вибраний із групи, що складається із R^a, R^b, R^a, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b, -OR^a, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-(CHR^a)_m-R^b, =NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, =NH-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b, =NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b і =NH-(CH₂)_m-C(O)=NH-(CH₂)_m-R^b;
 кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (С1-С6)алкілу, (С3-С8)циклоалкілу, циклогексилу, (С4-С11)циклоалкілалкілу, (С5-С10)арилу, фенілу, (С6-С16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазінілу, гомопіперазінілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;
 кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається із =O, -OR^d, (С1-С3)галоїдалкілокси, -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галогену, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)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)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c і -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

кожний R^c незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a, або в альтернативному варіанті кожний R^c, взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який у разі потреби може бути заміщеним однією або більше однаковими або різними R^a або R^b групами;

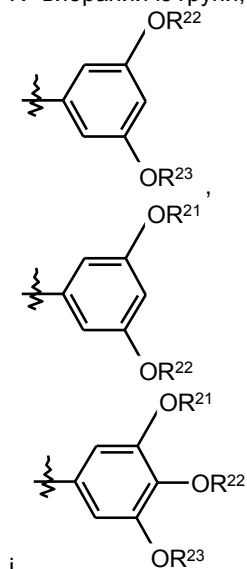
кожний R^d незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a ; кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3; і кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3.

34. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що R^2



є R^4 вибраний із групи, що складається із водню, алкілу, алкокси, гідроксилу, галогену, ізоксазолу, груп піперазино, N-алкілпіперазино, морфоліну і $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$, за умови, що R^{46} , R^{47} і R^{48} всі не є воднем, а, коли один із R^{46} , R^{47} або R^{48} є ізоксазолом, піперазино, N-алкілпіперазино, морфоліном або $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$, тоді решта R^{46} , R^{47} або R^{48} є воднем.

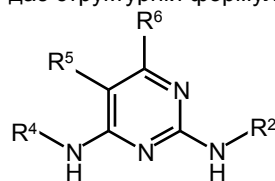
35. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що R^2 вибраний із групи, що складається із:



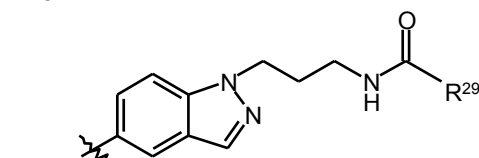
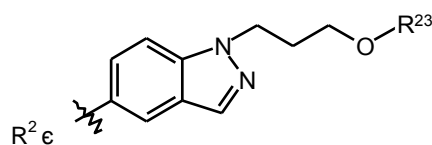
і кожний R^{21} , R^{22} і R^{23} незалежно один від одного є алкільною групою.

36. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що R^{22} і R^{23} або R^{21} і R^{22} , або R^{21} , R^{22} і R^{23} є метильними групами.

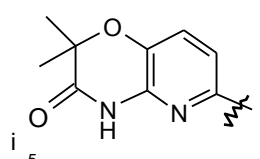
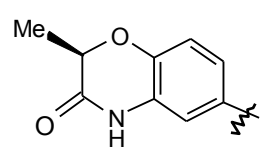
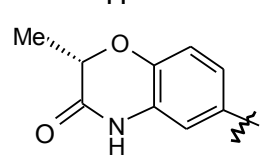
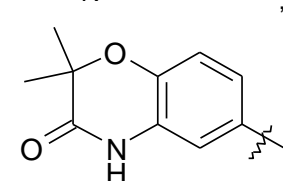
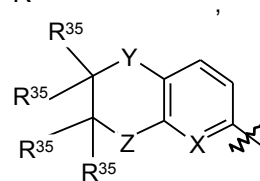
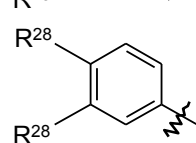
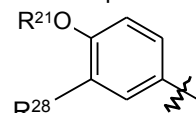
37. 2, 4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що



або R^4 вибраний із групи, що складається із



R^5 є атомом фтору;

R^6 є атомом водню;

R^8 вибраний із групи, що складається із R^a , R^b , R^a , заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b , $-\text{OR}^a$, заміщеного однією або більше однаковими або різними групами R^a або R^b , $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$, $-\text{B}(\text{NR}^c\text{R}^c)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-\text{CHR}^a\text{R}^b$, $-\text{O}-\text{CR}^a(\text{R}^b)_2$, $-\text{O}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}[(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b]\text{R}^b$, $-\text{S}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $-\text{O}-(\text{CHR}^a)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $-\text{S}-(\text{CHR}^a)_m\text{-C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $=\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $=\text{NH}-(\text{CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $=\text{NH}[(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b]$, -

$(\text{CH}_2)_m\text{-R}^b$, $=\text{NH-(CHR}^a)_m\text{-R}^b$, $=\text{NH}[(\text{CH}_2)_m\text{R}^b]$, $-\text{N}[(\text{CH}_2)_m\text{R}^b]_2$, $=\text{NH-C(O)=NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$, $=\text{NH-C(O)-(CH}_2)_m\text{-CHR}^b\text{-R}^b$ і $=\text{NH-(CH}_2)_m\text{-C(O)=NH-(CH}_2)_m\text{-R}^b$; R^{21} є алкільною групою;

кожний R^{28} незалежно є галогеном або алкокси;

X вибраний із групи, що складається із N і CH

Y вибраний із групи, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶ і NH;

Z вибраний із групи, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶ і NH;

кожний R^{35} незалежно від інших вибраний із групи, що складається із водню і R^8 , або в альтернативному варіанті два R^{35} , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, взяті разом і утворюють групи оксо (=O), NH або NR³⁸ групу, а інші два R^{35} , кожний незалежно один від одного, вибрані із групи, що складається із водню і R^8 ;

кожний R^{36} вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню і (C1-C6)алкілу;

R^{36} вибраний із групи, що складається із (C1-C6)алкілу і (C5-C14)арилу;

кожний R^a вибраний незалежно один від одного із групи, що складається із водню, (C1-C6)алкілу, (C3-C8)циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11)циклоалкілалкілу, (C5-C10)арилу, фенілу, (C6-C16)арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожний R^b є групою, вибраною незалежно із групи, що складається із =O, -OR^d, (C1-C3)галогідалкілокси, -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галогену, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)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^cC(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 і -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c;

кожний R^c незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a , або в альтернативному варіанті кожний R^c , взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один або більше однакових або різних додаткових гетероатомів і який у разі потреби може бути заміщеним однією або більше однаковими або різними R^a або придатними R^b групами;

кожний R^d незалежно є захисною групою, що включає форміл, ацетил, трифлуорацетил, бензил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, триметилсиліл, 2-триметилсилілетансульфоніл, тритил, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл, нітровератрилоксикарбоніл, алкіл, тетрагідропіраніл і аліл, або R^a ;

кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3;

кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3;

p є ціле число 1, 2 або 3;

R^{50} є алкільною групою або $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$;

q є цілим числом від 1 до 6; і

R^{52} є алкільною групою або трифторметильною групою.

43. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що R^{21} є метильною групою.

44. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що R^{21} є метильною групою, а R^{28} є хлором.

45. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що R^{50} є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

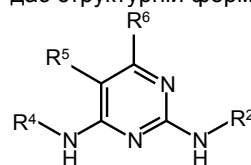
46. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що R^{52} є трифторметилом.

47. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що R^{50} є метильною групою.

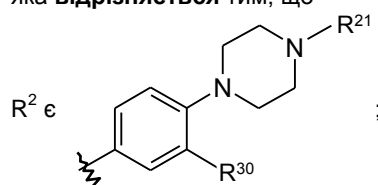
48. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що кожний R^{28} є хлором.

49. Сполука за п. 42, яка **відрізняється** тим, що R^{50} є метильною групою, а R^{28} є хлором.

50. 2, 4-Піримідиндіамінова сполука, яка відповідає структурній формулі:



або її солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, яка **відрізняється** тим, що



R^4 є циклоалкілом;

R^5 є атомом фтору;

R^6 є атомом водню;

R^{21} є алкільною групою; а

R^{30} є алкільною групою або галогеном.

51. Сполука за п. 50, яка **відрізняється** тим, що R^{21} є метильною групою.

52. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-51 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

53. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-51 у виробництві ліків для лікування або попередження автоімунної хвороби і/або одного або більше симптомів, пов'язаних з хворобою.

54. Застосування за п. 53, яке **відрізняється** тим, що автоімунна хвороба вибрана з групи, що включає відторгнення алотрансплантата, тиреоїдит Хашимото, автоімунну гемолітичну анемію, автоімунний атрофічний гастрит перніціозної анемії, автоімунний енцефаломієліт, автоімунний орхіт, хворобу Гудпастера (Goodpasture), автоімунну тромбоцитопенію, симпатичну офтальмію, міастенію гравіс, хворобу Грейвса, первинний біліарний цироз печінки, хронічний агресивний гепатит, неспецифічний виразковий коліт і дифузну мембранозну гломерулопатію та захворювання, що призводять до системного автоімунного розладу.

55. Застосування за п. 53, яке **відрізняється** тим, що серед захворювань, що часто позначаються як такі, що призводять до системного автоімунного розладу, можна назвати, наприклад: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Сьогрена, синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, системний склероз, вузликовий поліартрит, множинний склероз і пухирчастий пемфігоїд.

56. Застосування за п. 53, яке **відрізняється** тим, що автоімунною хворобою є відторгнення алогенного трансплантата.

57. Застосування за п. 53, яке **відрізняється** тим, що автоімунною хворобою є системна червоний вовчак.

58. Застосування за п. 53, яке **відрізняється** тим, що автоімунною хворобою є ревматичний артрит.

59. Застосування за п. 53, яке **відрізняється** тим, що автоімунною хворобою є розсіяний склероз.

Дана заявка згідно з Кодексом законів США 35 U.S.C. §119(e) претендує на корисний ефект заявки сер. №60/491,641, поданої 30 липня 2003р. (реєстр. №28575/US/US/2), заявки сер. №60/531,598, поданої 19 грудня 2003р. (реєстр. №28575/US/8), і заявки сер. №60/572,256, поданої 15 травня 2004р. (реєстр. №28575/US/9).

Даний винахід в цілому стосується 2,4-піримідиндіамінових сполук, фармацевтичних композицій на основі цих сполук, проміжних продуктів і способів синтезу при виготовленні цих сполук, а також способів застосування цих сполук і композицій у різноманітних сферах охорони здоров'я, включаючи лікування і профілактику автоімунних розладів і/або пов'язаних з ними симптомів.

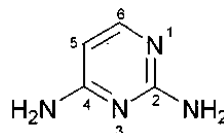
Зшивання таких Fc-рецепторів, як високоафінний рецептор для IgE (FcεRI) і/або високоафінний рецептор для IgG (FcγRI), активує шлях трансдукції сигналу в мастоцитах, базофілах та інших імунних клітинах, у результаті чого відбувається вивільнення хімічних медіаторів, відповідальних за численні несприятливі події. Таке зшивання призводить, наприклад, до вивільнення попередньо створених медіаторів анафілактичних реакцій гіперчутливості I типу (безпосередніх), таких як гістамін, із місць утримання в гранулах шляхом дегрануляції. Це також веде до синтезу і вивільнення інших медіаторів, включаючи лейкотриєни, простагландини і фактори активації тромбоцитів (PAF: platelet-activating factors), що відіграють значну роль у запальних реакціях. Серед інших медіаторів, що синтезуються і вивільняються після зшивання Fc-рецепторів, можна назвати цитокіни й оксид азоту.

Шлях (шляхи) трансдукції сигналів, активовані зшиванням таких Fc-рецепторів, як FcεRI і/або FcγRI, містять ряд клітинних білків. До числа найбільш важливих міжклітинних розповсюджувачів сигналів належать тирозинкінази. Важливою тирозинкіназою, залученою до шляхів трансдукції сигналів, пов'язаних зі зшиванням FcεRI і/або FcγRI рецепторів, а також до інших шляхів трансдукції сигналів, є Syk-кіназа, див. огляд (Valent et al., 2002, Intl. J. Hematol. 75(4):257-362).

Оскільки медіатори, вивільнені в результаті перехресного зшивання FcεRI і FcγRI рецепторів, є відповідальними за проявлення численних несприятливих подій або відіграють в них важливу роль, дуже бажано було б мати в розпорядженні сполуки, здатні інгібувати шлях (шляхи) трансдукції сигналів, відповідальні за їх вивільнення. Крім

того, зважаючи на критичну роль, яку відіграє Syk-кіназа в цих та інших шляхах активації рецепторів, дуже бажано було б мати в розпорядженні сполуки, здатні інгібувати Syk-кіназу.

У відповідності з одним із його аспектів, даним винаходом пропонуються нові 2,4-піримідиндіамінові сполуки, які володіють найрізноманітнішими біологічними активностями, що більш докладно буде розглянуто нижче. Ці сполуки в загальному випадку містять 2,4-піримідиндіамінове "ядро", яке має таку структуру з відповідною умовною нумерацією:



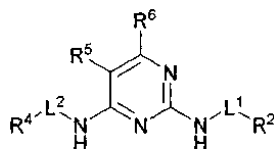
Сполуки за даним винаходом заміщені на атомі азоту в положенні C2 (N2) з утворенням вторинного аміну і, в разі потреби, можуть мати подальші заміщення в одному і більше з таких положень: на азоті в положенні C4 (N4), в положенні C5 і/або в положенні C6. При заміщенні на N4 замісник утворює вторинний амін. Замісник на N2, а також можливі замісники в інших положеннях, можуть варіювати в широких межах за їхнім характером і фізико-хімічними властивостями. Наприклад, цей замісник(и) може бути розгалуженим, прямолінійним або циклічним алкілом, розгалуженим, прямолінійним або циклічним гетероалкілом, моно- або поліциклічним арилом, моно- або поліциклічним гетероарилом або комбінацією цих груп. Ці групи замісників можуть і далі заміщуватися, що більш детально буде розглянуто нижче.

Замісники на N2 і/або N4 можуть приєднуватися безпосередньо до їхніх відповідних атомів азоту, або ж можуть бути віддаленими від їхніх відповідних атомів азоту лінкерами, котрі можуть бути однаковими або різними. За своєю природою лінкери можуть варіювати в дуже широких межах, які припускають фактично будь-яку комбінацію атомів або груп, підходящих для просторового відокремлення однієї молекулярної частини сполуки від іншої. Так, наприклад, лінкером може бути місток із ациклічного вуглеводню (наприклад, насиченої або ненасиченої алкіленової групи, такої як метано, етано, етено, пропано, проп[1]ено, бутано, бут[1]ено, бут[2]ено, бута[1,3]дієно і т.п.), місток із моноциклічного або поліциклічного вуглеводню (наприклад, [1,2]бензено, [2,3]нафталено і т.п.),

простий ациклічний гетероатомний або гетероалкідільний місток (наприклад, -O-, -S-, -S-O-, -NH-, -PH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH-CH-CH₂- і т.п.), моноциклічний або поліциклічний гетероарильний місток (наприклад, [3,4]фурано, піридино, тіофено, піперидино, піперазино, піразидино, піролідино і т.п.) або комбінація таких містків.

Замісники в положеннях N2, N4, C5 і/або C6, а також можливі лінкери, можуть і далі заміщуватися однією чи більше однаковими або різними групами. Природа цих груп замісників може бути найрізноманітнішою. Як приклади таких підходящих груп замісників можна назвати розгалужені, прямолінійні або циклічні алкіли, моно- або поліциклічні арили, розгалужені, прямолінійні або циклічні гетероалкіли, моно- або поліциклічні гетероарили, галоїди, розгалужені, прямолінійні або циклічні галоїдалкіли, гідроксиди, групи оксо, тіоксо, розгалужені, прямолінійні або циклічні алкоксигрупи, розгалужені, прямолінійні або циклічні галоїдалкоксигрупи, трифторметоксигрупи, моно- або поліциклічні арилоксигрупи, моно- або поліциклічні гетероарилокси, етери, спирти, сульфідиди, тіоетери, сульфаніли (тіоли), іміни, азогрупи, азиди, аміни (первинні, вторинні і третинні), нітрили (будь-який ізомер), ціанати (будь-який ізомер), тіоціанати (будь-який ізомер), групи нітрозо, нітро, діазо, сульфоксиди, сульфоніли сульфокислоти, сульфаміди, сульфонаміди, сульфамінові естери, альдегіди, кетони, карбонові кислоти, естери, амідиди, амідини, формамідини, амінокислоти, ацетилени, карбамати, лактони, лактами, глюкозиди, глюконуриди, сульфони, кеталі, ацеталі, тіокеталі, оксими, оксамінові кислоти, оксамові естери і т.д., і комбінації цих груп. Групи замісників з хімічно активними функціональними частинами можуть бути захищеними або незахищеними, як це добре відомо фахівцям у даній галузі.

В одному з типових варіантів, 2,4-піримідиндіаміновими сполуками згідно з даним винаходом є сполуки, що відповідають структурній формулі (I):



I

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

L¹ і L² кожний незалежно один від одного вибраний із сукупності, що складається із прямого зв'язку і лінкера;

R² і R⁴ описані нижче;

R⁵ вибраний із сукупності, що складається із R⁶, (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C1-C4) алканілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C2-C4) алкенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, і (C2-C4) алкінілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸;

кожний R⁶ вибраний незалежно із сукупності, що складається з водню, електронегативної групи, -OR^d, -SR^d, (C1-C3) галоїдалкілокси, (C1-C3) пергалоалкілокси, -NR^cR^c, галогену, (C1-C3) галоалкілу, (C1-C3) пергалоалкілу, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)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)]_nNR^cR^c і -[NHC(NH)]_nNR^cR^c, (C5-C10) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C6-C16) арилалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, 5-10-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, і 6-16-членного гетероарилалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸;

R⁸ вибраний із сукупності, що складається із R^a, R^b, R^a, заміщеного одним чи більше, однаковими чи різними R^a або R^b, -OR^a, заміщеного одним чи більше, однаковими чи різними R^a або R^b, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^aR^b і -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b;

кожний R^a вибраний незалежно із сукупності, що складається з водню, (C1-C6) алкілу, (C3-C8) циклоалкілу, циклогексилу, (C4-C11) циклоалкілалкілу, (C5-C10) арилу, фенілу, (C6-C16) арилалкілу, бензилу, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожний R^b є підходящою групою, вибраною незалежно із сукупності, що складається із =O, -OR^d, (C1-C3) галоалкілокси, -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, галоген, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)NR^cR^c, -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 і -[NR^aC(NR^a)]_nMR^cR^c;

кожний R^c є незалежно захисною групою або R^a, або в альтернативному варіанті кожний R^c, взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один чи більше однакових чи різних додаткових гетероа-

томів і який у разі потреби може бути заміщеним одним чи більше, однаковими чи різними R^a або підходящими R^b групами;

кожний R^d є незалежно захисною групою або R^a ;

кожний m є незалежно цілим числом від 1 до 3; і

кожний n є незалежно цілим числом від 0 до 3.

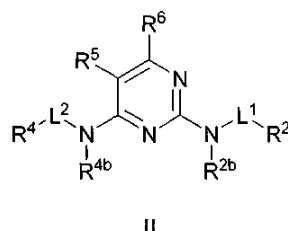
В одному із варіантів здійснення винаходу R^5 є F, а R^6 є водень.

У відповідності з іншим його аспектом, даним винаходом пропонуються проліки 2,4-піримідиндіамінових сполук. Такі проліки в їхній вихідній формі проліків можуть бути активними, або ж можуть бути неактивними і набувати активності внаслідок їх перетворення у фізіологічних або інших умовах їх використання на форму активних ліків. У проліках згідно з даним винаходом одна або більше функціональних груп 2,4-піримідиндіамінових сполук включені у прочастини, що відщеплюються від молекули в умовах використання, звичайно шляхом гідролізу, ферментативного розщеплення або іншого механізму розщеплення з утворенням функціональних груп. Наприклад, первинні або вторинні аміногрупи можуть входити в амідну прочастину, що розщеплюється в умовах використання з утворенням первинної або вторинної аміногрупи. Отже, проліки згідно з даним винаходом містять захисні групи спеціальних типів, так звані "прогрупи", що маскують одну або більше функціональних груп 2,4-піримідиндіамінових сполук, які в умовах використання відщеплюються, а внаслідок цього утворюється активна 2,4-піримідиндіамінова лікувальна сполука. Функціональними групами у 2,4-піримідиндіамінових сполуках, які можуть бути масковані прогрупами для включення у прочастини, можуть бути, наприклад, аміни (первинні і вторинні), гідроксили, сульфаніли (тіоли), карбоксили, карбоніли, феноли, катехоли, діоли, алкіни, фосфати, тощо. Фахівцям відомі численні прогрупи, підходящі для маскування таких функціональних груп і, таким чином, одержання прочастин, які можуть розщеплюватися в бажаних умовах їх використання. Усі ці прогрупи (як відокремлено, так і в комбінаціях) можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом. Як конкретні приклади прочастин, що дають первинні або вторинні аміні групи, які можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом, але не обмежуються амідами, карбаматами, імінами, сечовинами, фосфенілами, фосфорилами і сульфенілами. Як конкретні приклади прочастин, що дають сульфанільні групи, які можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом, але не обмежуються ними, можна назвати, наприклад, тіоетери, наприклад S-метиллові похідні (монотіо, дитіо, окситіо, амінотіоацеталі), силілтіоетери, тіоестери, тіокарбонати, тіокарбамати, асиметричні дисульфіді, тощо. Прочастинами, що розщеплюються з утворенням гідроксильних груп, які можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом, але не обмежуються лише ними, можуть бути, наприклад, сульфонати, естери і карбонати. Як конкретні приклади прочастин, що дають карбоксильні групи, які можуть бути включені у проліки згідно з даним винаходом, але не обме-

жуються лише ними, можна назвати, наприклад, естери (включаючи силілові естери, естери і тіоестери оксамової кислоти), аміді і гідразиди.

В одному з типових варіантів проліками згідно з даним винаходом є сполуки, що відповідають структурній формулі (I), де захисною групою R^c і R^d є прогрупа.

В іншому типовому варіанті проліками згідно з даним винаходом є сполуки, що відповідають структурній формулі (II):



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

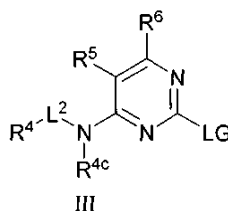
R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище для структурної формули (I);

R^{2b} є прогрупа;

R^{4b} є прогрупа або алкільна група, наприклад, метил, і як визначено нижче на прикладах.

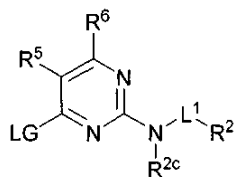
У відповідності з іншим його аспектом даним винаходом пропонуються композиції, що містять одну або більше сполук і/або проліки згідно з даним винаходом і відповідний носій, ексципієнт або розріджувач. Природа носія, ексципієнта або розріджувача в кожному конкретному випадку залежить від призначення даного складу і може варіювати в широких межах від підходящої або прийнятної для використання у ветеринарії до підходящої або прийнятної для застосування до людини.

Згідно ще одного аспекту даного винаходу пропонуються проміжні сполуки, які можуть використовуватися в синтезі 2,4-піримідиндіамінових сполук і проліків за даним винаходом. В одному з варіантів здійснення винаходу такими проміжними сполуками є 4-піримідинаміни, що відповідають структурній формулі (III):



включаючи їхні солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, де R^4 , R^5 , R^6 і L^2 є такими, як визначено вище для структурної формули (I); LG є група, що відходить, наприклад, $-S(O)_2Me$, $-SMe$ або галогід (наприклад, F, Cl, Br, I); а R^{4c} є водень, прогрупа, алкільна група або такий, як визначено в даному описі.

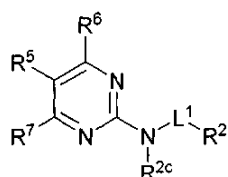
В одному з варіантів проміжними сполуками є 2-піримідинаміни що відповідають структурній формулі (IV):



IV

включаючи їхні солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, де R , R^5 , R і L^1 є такими, як визначено вище для структурної формули (I); LG є група, що відходить, наприклад, $-S(O)_2Me$, $-SMe$ або галоїд (наприклад, F , Cl , Br , I).

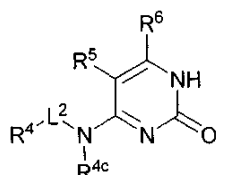
Передбачений також варіант, в якому проміжними сполуками є 4-аміно- або 4-гідрокси-2-піримідинаміни, що відповідають структурній формулі (V):



V

включаючи їхні солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, де R^2 , R^5 , R^6 і L^1 є такими, як визначено вище для структурної формули (I), R^7 є аміно- або гідроксильна група, а R^{2c} є водень або прогрупа.

В іншому варіанті здійснення винаходу проміжними сполуками є N4-заміщені цитокіни, що відповідають структурній формулі (VI):



VI

включаючи їхні солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, де R^4 , R^5 , R^6 і L^2 є такими, як визначено вище для структурної формули (I), а R^{4c} є такий, як визначено для формули (III).

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу пропонуються способи синтезу запропонованих 2,4-піримідиндіамінових сполук і проліків. В одному з варіантів здійснення винаходу такий спосіб включає в себе проведення реакції 4-піримідинаміну, що відповідає структурній формулі (III), з аміном, що описується формулою $HR^{2c}N-L^1-R^2$, де L^1 , R^2 і R^{2c} є такими, як визначено вище для структурної формули (IV), з утворенням 2,4-піримідиндіаміну, що відповідає структурній формулі (I), або проліків, що відповідають структурній формулі (II).

В іншому варіанті спосіб згідно з винаходом включає у себе проведення реакції 2-піримідинаміну, що відповідає структурній формулі (IV), з аміном, визначеним формулою $R^4-L^2-NHR^{4c}$, де L^4 , R^4 і R^{4c} є такими, як визначено вище для структурної формули (III), з утворенням 2,4-

піримідиндіамінів, що відповідають структурній формулі (I), або проліків, що відповідають структурній формулі (II).

Передбачений також варіант, в якому запропонований спосіб включає у себе проведення реакції 4-аміно-2-піримідинаміну, що відповідає структурній формулі (V) (де R^7 є аміногрупа), з аміном, що описується формулою $R^4-L^2-NHR^{4c}$, де L^2 , R^4 і R^{4c} є такими, як визначено для структурної формули (III), з утворенням 2,4-піримідиндіамінів, що відповідає структурній формулі (I), або проліків, що відповідають структурній формулі (II). В альтернативному варіанті може використовуватися реакція 4-аміно-2-піримідинаміну зі сполукою за формулою R^4-L^2-LG , де R^4 і L^2 є такими, як визначено вище для структурної формули (I) і LG є група, що відходить.

В іншому варіанті спосіб згідно з винаходом включає у себе галогенування 4-гідрокси-2-піримідинаміну, що відповідає структурній формулі (V) (де R^7 гідроксильна група), з утворенням 2-піримідинаміну, що відповідає структурній формулі (IV), і проведення реакції цього піримідинаміну з відповідним аміном, як описано вище.

Передбачений також варіант, в якому запропонований спосіб передбачає галогенування N4-заміщеного цитозину, що відповідає структурній формулі (VI), з утворенням 4-піримідинаміну, що відповідає структурній формулі (III), і проведення реакції цього піримідинаміну з відповідним аміном, як описано вище.

2,4-Піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом є потужними інгібіторами дегрануляції таких імунних клітин, як мастоцити, базофіли, нейтрофіли і/або еозинофіли. Таким чином, згідно з ще одним аспектом даного винаходу пропонуються способи регулювання і, зокрема, інгібування і дегрануляції таких клітин. Такі способи в загальному випадку включають у себе приведення в контакт клітини, що піддається дегрануляції, з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліками згідно з даним винаходом, або з прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-оксидом того чи іншого і/або зі складом, що їх містить, у кількості, ефективній для регулювання або інгібування дегрануляції даної клітини. Такі способи можуть здійснюватися *in vitro* або *in vivo* як терапевтичні підходи при лікуванні або профілактиці розладів, що характеризуються або викликаються клітинною дегрануляцією або є пов'язаними з нею.

Не звертаючись до теоретичного пояснення отримуваних ефектів, можна констатувати, що дані біохімічних досліджень підтверджують, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки демонструють інгібіторну щодо дегрануляції дію, принаймні, частково блокуванням або інгібуванням шляхів трансдукції сигналів, ініційованих зшиванням високоафінних Fc-рецепторів для IgE ("FcεRI") і/або IgG ("FcγRI"). Дійсно, 2,4-піримідиндіамінові сполуки є потужними інгібіторами як FcεRI-опосередкованої, так і FcγRI-опосередкованої дегрануляції. Отже, 2,4-піримідинові сполуки можуть використовуватися для інгібування цих шляхів трансдукції сигналів Fc-рецепторів в клітинах будь-якого типу, що експресують такі FcεRI і/або

FcγRI рецептори, включаючи макрофаги, мастоцити, базофіли, нейтрофіли, еозинофіли і т.п.

Дані способи дозволяють також здійснювати регуляцію і, зокрема, інгібування нижчих процесів, що виникають внаслідок активації таких шляхів трансдукції сигналів Fc-рецепторів. Такими нижчими процесами є, наприклад, FcεRI- і/або FcγRI-опосередкована дегрануляція, продукування цитокінів і/або продукування і/або вивільнення ліпідних медіаторів, таких як лейкотриєни і простагландини. Спосіб згідно з даним винаходом у загальному випадку включає у себе приведення в контакт клітини, що експресує Fc-рецептор, якою може бути клітина одного з розглянутих вище типів, з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліками згідно з винаходом, або з прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-оксидом того чи іншого, або зі складом, що їх містить, взятих у кількості, ефективній для регуляції або інгібування шляху трансдукції сигналу Fc-рецептора і/або нижчого процесу, зумовленого активацією цього шляху трансдукції сигналу. Такі способи можуть здійснюватися *in vitro* або *in vivo* як терапевтичні підходи при лікуванні або профілактиці розладів, що характеризуються, зумовлені або пов'язані зі шляхом трансдукції сигналу Fc-рецептора, тобто розладів, що викликаються вивільненням гранулоспецифічних хімічних медіаторів після дегрануляції, вивільненням і/або синтезом цитокінів і/або вивільненням і/або синтезом ліпідних медіаторів, таких як лейкотриєни і простагландини.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу пропонуються способи лікування і профілактики розладів, що характеризуються, зумовлені або пов'язані з вивільненням хімічних медіаторів внаслідок активації таких шляхів трансдукції сигналів Fc-рецепторів, як FcεRI- і/або FcγRI-шляхи трансдукції сигналів. Ці способи можуть застосовуватися як до тварин у ветеринарії, так і до людей. Запропоновані способи в загальному випадку передбачають введення тварині або людині 2,4-піримідиндіамінової сполуки або проліків згідно з винаходом, або з прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-оксидом того чи іншого і/або зі складом, що їх містить, взятих у кількості, ефективній для лікування або профілактики даного розладу. Як зазначалося вище, активація шляху трансдукції сигналу FcεRI- або FcγRI-рецептора в деяких імунних клітинах призводить до вивільнення і/або синтезу різноманітних хімічних речовин, що є фармакологічними медіаторами найрізноманітніших розладів. Для лікування або профілактики деяких з цих розладів можуть застосовуватися способи за даним винаходом.

Наприклад, в клітинах мастоцитів і базофільних клітинах, активація шляху трансдукції сигналу FcεRI- або FcγRI-рецептора призводить до безпосереднього (тобто в межах 1-3 хв. від активації рецептора) вивільнення попередньо створених медіаторів atopічних реакцій і/або реакцій гіперчутливості I типу (наприклад, гістаміну, протеаз, таких як триптаза, і т.д.) через процес дегрануляції. Як приклади таких atopічних реакцій або реакцій гіперчутливості I типу можна назвати, але не обмежитись лише ними, анафілактичні реакції на алергени з навколишнього середовища та інші

алергени (наприклад, пилок, комахи і/або отрути для тварин, їжа, медикаменти, контрастні барвники, і т.д.), анафілактоїдні реакції, поліноз, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, алергічну астму, atopічний дерматит, екзему, кропивницю, розлади слизових оболонок, розлади тканин і деякі гастроінтестинальні розлади.

Безпосереднє вивільнення попередньо створених медіаторів через дегрануляцію супроводжується вивільненням і/або синтезом різноманітних інших хімічних медіаторів, включаючи, поряд з іншими, фактор активації тромбоцитів (PAF), простагландини і лейкотриєни (наприклад, LTC₄), і синтезом *de novo* та вивільненням цитокінів, таких як TNFα, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, і т.д. Перші два з цих процесів відбуваються протягом приблизно 3-30 хв. після активації рецептора, а останній - протягом приблизно від 30 хв. до 7 год. після активації рецептора. Ці медіатори "пізньої стадії" є, очевидно, частково відповідальними за хронічні симптоми вищеперелічених atopічних реакцій і реакцій гіперчутливості I типу і, крім того, є хімічними медіаторами запалень і запальних захворювань (таких наприклад, як остеоартрит, запалення кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, ідіопатичне запалення кишечника, синдром подразненої товстої кишки, слизуватий коліт і т.д.), рубцювання низького рівня (наприклад, склеродермія, підвищений фіброз, келоїди, постхірургічні рубці, легеневий фіброз, спазми судин, мігрень, реперфузійне ушкодження та інфарктутворення після інфаркту міокарда), і sicca комплекс або синдром. Усі ці розлади можна лікувати і піддавати профілактиці за допомогою способів згідно з даним винаходом.

Окрім вищеперелічених розладів, піддавати лікуванню і профілактиці за допомогою способів згідно з даним винаходом можна також розлади, пов'язані з базофільною і мастоцитною клітинною патологією. До числа таких розладів належать, наприклад: хвороби шкіри, такі як склеродермія; хвороби серця, такі як інфарктутворення після інфаркту міокарда; хвороби легень, такі як зміни в легневих м'язах або викликана ремоделюванням і хронічна обструктивна хвороба легень (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) і хвороби товстої кишки, такі як синдром подразненої товстої кишки (слизуватий коліт).

2,4-Піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом є також потужними інгібіторами тирозинкіназної Syk-кінази. Таким чином, у відповідності з ще одним аспектом даного винаходу пропонуються способи регуляції і, зокрема, інгібування Syk-кіназної активності. Ці способи в загальному випадку включають у себе приведення в контакт Syk-кінази або клітини, що містять Syk-кіназу, з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліками згідно з даним винаходом або з прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-оксидом того чи іншого і/або зі складом, що їх містить, взятих у кількості, ефективній для регуляції або інгібування Syk-кіназної активності. В одному з варіантів здійснення винаходу Syk-кіназа є ізольованою або рекомбінантною. В іншому варіанті Syk-кіназа є ендогенною або рекомбінантною Syk-кіназою, експресованою клітиною, якою може бути, напри-

клад, мастоцит або базофільна клітина. Такі способи можуть здійснюватися *in vitro* або *in vivo* як терапевтичні підходи при лікуванні або профілактиці розладів, що характеризуються, зумовлені або пов'язані з Сук-кіназою активністю.

Не звертаючись до теоретичних пояснень щодо отримуваних ефектів, можна вважати, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом інгібують клітинну дегрануляцію і/або вивільнення інших хімічних медіаторів, у першу чергу, шляхом інгібування Сук-кінази, яка активується через гамма-ланцюговий гомодимер $Fc\epsilon RI$ -рецептора (див, наприклад, Fig.2). Цей гамма-ланцюговий гомодимер використовується також іншими Fc -рецепторами, включаючи $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIII$ і $Fc\alpha RI$. Для всіх цих рецепторів внутрішньоклітинна трансдукція сигналу опосередковується цим спільним гамма-ланцюговим гомодимером. У результаті зв'язування й агрегування цих рецепторів відбувається рекрутинг і активація тирозинкіназ, наприклад, Сук-кінази. Завдяки цим спільним сигнальним активностям описані тут 2,4-піримідиндіамінові сполуки можуть використовуватися для регуляції і, зокрема, інгібування сигнальних шляхів Fc -рецепторів, що мають цей гамма-ланцюговий гомодимер, тобто $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIII$ і $Fc\alpha RI$, а також клітинних відповідей, виявлених через ці рецептори.

Як відомо, Сук-кіназа відіграє критичну роль в інших шляхах трансдукції сигналів. Наприклад, Сук-кіназа є ефектором трансдукції сигналів рецепторів В-клітин (BCR) (Turner et al., 2000, *Immunology Today* 21:148-154) і є головним компонентом бета-інтегрину(1), бета-інтегрину(2) і бета-інтегрину(3) в нейтрофілах (Mocsai et al., 2002, *Immunity* 16:547-558). Оскільки описані тут 2,4-піримідиндіамінові сполуки є потужними інгібіторами Сук-кінази, вони можуть використовуватися для регуляції і, зокрема, інгібуванні будь-якого шляху трансдукції сигналу, де Сук відіграє ту чи іншу роль, наприклад, сигнальних шляхів Fc -рецептора, BCR та інтегрину, а також клітинних відповідей, що виявляються через ці шляхи трансдукції сигналів. При цьому цілком зрозуміло, що клітинна відповідь, що регулюється або інгібуються, буде залежати частково від конкретного типу клітин і сигнального шляху рецептора. Клітинними відповідями, що можуть регулюватися або інгібуватися 2,4-піримідиндіаміновими сполуками, можуть бути, наприклад, сполох респіраторної активності, клітинна адгезія, клітинна дегрануляція, розпластування клітин, міграція клітин, фагоцитоз (наприклад, у макрофагах), потік іонів кальцію (наприклад, у мастоцитах, базофілах, нейтрофілах, еозинофілах і В-клітинах), агрегування тромбоцитів і визрівання клітин (наприклад, у В-клітинах).

Таким чином, у відповідності з ще одним аспектом даного винаходу пропонуються способи регуляції і, зокрема, інгібування шляхів трансдукції сигналів, де певну роль відіграє Сук-кіназа. Ці способи в загальному випадку включають у себе приведення в контакт Сук-залежного рецептора або клітини, що експресує Сук-залежний рецептор з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою або проліками згідно з даним винаходом, або з прийнятною сіллю, гідратом, сольватом, N-оксидом того чи іншого

і/або зі складом, що їх містить, взятих у кількості, ефективній для регуляції або інгібування шляху трансдукції сигналу. Запропоновані способи можуть використовуватися також для регуляції і, зокрема, інгібуванні, нижчих процесів або клітинних відповідей, що виявляються через активацію конкретного Сук-залежного шляху трансдукції сигналу. Запропоновані способи можуть застосовуватися для регуляції будь-якого шляху трансдукції сигналу, де про роль Сук-кінази не відомо або буде відомо пізніше. Запропоновані способи можуть використовуватися в умовах *in vitro* або *in vivo* як терапевтичні підходи при лікуванні або профілактиці розладів, що характеризуються, зумовлені або пов'язані з активацією Сук-залежного шляху трансдукції сигналу. Приклади такого роду розладів наведені вище.

Крім того, дані досліджень на клітинах і тваринах підтверджують, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть використовуватися також у лікуванні або профілактиці автоімунних розладів і/або симптомів таких розладів. Запропоновані способи в загальному випадку включають у себе введення пацієнту, що страждає на автоімунний розлад або є схильним до розвинення в ньому автоімунного розладу, 2,4-піримідиндіамінову сполуку або проліки згідно з даним винаходом, або прийнятну сіль, N-оксид, гідрат чи сольват того чи іншого або склад, що їх містить, в кількості, ефективній для лікування або профілактики даного автоімунного розладу і/або пов'язаних з ним симптомів. До числа автоімунних розладів, що можуть піддаватися лікуванню або профілактиці за допомогою 2,4-піримідиндіамінових сполук, входять такі, що звичайно асоціюються з неанафілактичними реакціями гіперчутливості (реакціями гіперчутливості II типу, III типу і/або IV типу), а/або також розлади, що опосередковуються, принаймні частково, активацією шляху трансдукції сигналу $Fc\gamma R$ -рецептора в клітинах-моноцитах. До числа таких автоімунних хвороб входять, наприклад, такі, що часто позначаються як автоімунні розлади одного органу або одного типу клітин а також ті, що часто позначаються як такі, що призводять до системного автоімунного розладу. Як приклади, серед розладів, що часто позначаються як автоімунні розлади одного органу або одного типу клітин можна назвати: тиреоїдит Хасімото, автоімунну гемолітичну анемію, автоімунний атрофічний гастрит перніціозної анемії, автоімунний енцефаломієліт, автоімунний орхіт, хворобу Гудпастера (Goodpasture), автоімунну тромбоцитопенію, симпатичну офтальмію, міастенію гравіс, хворобу Грейвса, первинний біліарний цироз печінки, хронічний агресивний гепатит, неспецифічний виразковий коліт і дифузну мембранозну гломерулопатію. Серед захворювань, що часто позначаються як такі, що призводять до системного автоімунного розладу, можна назвати, наприклад: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Сьогрена, синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, системний склероз, вузликосий поліартрит, множинний склероз і пухирчастий пемфігоїд.

Фіг.1: надає ілюстрації алерген-індукованого продукування IgE і наступного за ним вивільнення

попередньо створених та інших хімічних медіаторів із клітин-мастоцитів.

Фіг.2: надає ілюстрації шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора, що веде до дегрануляції мастоцитів і/або базофілів.

Фіг.3: надає ілюстрації передбачуваних точок дії сполук, що селективно інгібують вищу FcεRI-опосередковану дегрануляцію, і сполук, що інгібують як FcεRI-15 опосередковану, так і іономіцин-індуковану дегрануляцію.

Термінологія

Нижче подані значення термінів, вживаних у тексті даного опису.

Термін "алкіл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає насичений або ненасичений розгалужений, прямолінійний або циклічний одновалентний вуглеводневий радикал, що має зазначену кількість атомів вуглецю (тобто, запис C1-C6 означає кількість атомів вуглецю від одного до шести) і утворюється шляхом віднімання одного атома водню від одного атома вуглецю батьківського алкану, алкену або алкіну. Серед типових алкільних груп можна назвати, наприклад, метил; етили, такі як етаніл, етеніл, етиніл; пропіли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл, циклопропан-1-іл, проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, циклопроп-1-ен-1-іл; циклопроп-2-ен-1-іл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, і т.д.; бутили, такий як бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метилпропан-1-іл, 2-метилпропан-2-іл, циклобутан-1-іл, бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, і т.д. Там, де на увазі мають специфічні рівні насичення, використовується така номенклатура "алканіл", "алкеніл" і/або "алкініл", визначена нижче. У кращих варіантах здійснення винаходу, алкільними групами є (C1-C6) алкіли.

Термін "алканіл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає насичений розгалужений, прямолінійний або циклічний алкіл, створений шляхом віднімання одного атома водню від одного атома вуглецю батьківського (вихідного) алкану. Типовими алканільними групами можна назвати, але не обмежуватись, наприклад, метаніл; етаніл; пропаніли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл (ізопропіл), циклопропан-1-іл, і т.д.; бутаніли, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл (втор-бутил), 2-метилпропан-1-іл (ізобутил), 2-метилпропан-2-іл (t-бутил), циклобутан-1-іл, і т.д. У кращих варіантах здійснення винаходу алканільними групами є (C1-C6) алканіли.

Термін "алкеніл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає ненасичений розгалужений, прямолінійний або циклічний алкіл, що має принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, створений шляхом віднімання одного атома водню від одного атома вуглецю батьківського (вихідного) алкену. Ця група може бути в cis-або в trans-конформації навколо подвійного зв'язку(або зв'язків). Типовими алкенільними групами можна назвати, не обмежуватись лише названими, наприклад: етеніл; пропеніли, такі як проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл, проп-2-ен-2-іл, циклопроп-1-ен-1-іл; циклопроп-2-ен-1-іл; бутеніли,

такі як бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, і т.д. У кращих варіантах здійснення винаходу алкенільною групою є (C2-C6) алкеніл.

Термін "алкініл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає ненасичений розгалужений, прямолінійний або циклічний алкіл, що має принаймні потрійний зв'язок вуглець-вуглець, створений шляхом віднімання одного атома водню від одного атома вуглецю батьківського (вихідного) алкіну. Типовими алкінільними групами можна назвати, не обмежуватись, наприклад, етиніл; пропініли, такі як проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, і т.д.; бутініли, такі як бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, і т.д. У кращих варіантах здійснення винаходу алкінільною групою (C2-C6) алкініл.

Термін "алкілдііл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає насичену або ненасичену, розгалужену, прямолінійну або циклічну двовалентну вуглеводневу групу, що має зазначену кількість атомів вуглецю (тобто, запис C1-C6 означає кількість атомів вуглецю від одного до шести) і створена шляхом віднімання одного атома водню від кожного з двох різних атомів вуглецю батьківського (вихідного) алкану, алкену або алкіну, або шляхом віднімання двох атомів водню від одного атома вуглецю батьківського (вихідного) алкану, алкену або алкіну. Два одновалентні центри радикала або кожна валентність двовалентного центра радикала можуть утворювати зв'язки з однаковими або різними атомами. Типовими алкілдіільними групами можна назвати, наприклад, метандііл; етилдііли, такі як етан-1,1-дііл, етан-1,2-дііл, етен-1,1-дііл, етен-1,2-дііл; пропілдііли, такі як пропан-1,1-дііл, пропан-1,2-дііл, пропан-2,2-дііл, пропан-1,3-дііл, циклопропан-1,1-дііл, циклопропан-1,2-дііл, проп-1-ен-1,1-дііл, проп-1-ен-1,2-дііл, проп-2-ен-1,2-дііл, проп-1-ен-1,3-дііл, циклопроп-1-ен-1,2-дііл, циклопроп-2-ен-1,2-дііл, циклопроп-2-ен-1,1-дііл, проп-1-ін-1,3-дііл, і т.д.; бутилдііли, такі як, бутан-1,1-дііл, бутан-1,2-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-2,2-дііл, 2-метилпропан-1,1-дііл, 2-метилпропан-1,2-дііл, циклобутан-1,1-дііл; циклобутан-1,2-дііл, циклобутан-1,3-дііл, бут-1-ен-1,1-дііл, бут-1-ен-1,2-дііл, бут-1-ен-1,3-дііл, бут-1-ен-1,4-дііл, 2-метилпроп-1-ен-1,1-дііл, 2-метаніліденпропан-1,1-дііл, бута-1,3-дієн-1,1-дііл, бута-1,3-дієн-1,2-дііл, бута-1,3-дієн-1,3-дііл, бута-1,3-дієн-1,4-дііл, циклобут-1-ен-1,2-дііл, циклобут-1-ен-1,3-дііл, циклобут-2-ен-1,2-дііл, циклобута-1,3-дієн-1,2-дііл, циклобута-1,3-дієн-1,3-дііл, бут-1-ін-1,3-дііл, бут-1-ін-1,4-дііл, бута-1,3-дієн-1,4-дііл, і т.д. Там, де на увазі мають специфічні рівні насичення, використовується така номенклатура: алканілдііл, алкенілдііл і/або алкінілдііл. У тих специфічних випадках, де дві валентності належать одному і тому атому вуглецю, використовується така номенклатура: "алкіліден". У кращих варіантах здійснення винаходу алкілдіільною групою є (C1-C6) алкілдііл. Кращими є також насичені циклічні алканілдіільні групи, в котрих центри радикала лежать на кінцевих атомах вуглецю, наприклад: метандііл (метано); етан-1,2-дііл (етано); пропан-1,3-дііл (пропано); бутан-1,4-дііл (бутано), і т.п. (що

звуться також алкіленогрупами, як визначено нижче).

Термін "Алкілено" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає прямолінійну насичену або ненасичену алкілдіїльну групу, що має два кінцеві одновалентні центри радикала, створену шляхом віднімання одного атома водню від кожного з двох кінцевих атомів вуглецю прямолінійного батьківського алкану, алкену або алкіну. У разі наявності локального утворення подвійного або потрійного зв'язку в даній алкіленогрупі це утворення позначається в квадратних дужках. Типовими алкіленогрупами можна назвати, не обмежуючись, наприклад: метано; етиленогрупи, такі як етано, етено, етино; пропіленогрупи, такі як пропано, проп[1]ено, пропа[1,2]діено, проп[1]іно, і т.д.; бутіленогрупи, такої як бутано, бут[1]ено, бут[2]ено, бута[1,3]діено, бут[1]іно, бут[2]іно, бута[1,3]дііно, і т.д. Там, де на увазі маються специфічні рівні насичення, використовується така номенклатура: алкано, алкено і/або алкіно. У кращих варіантах здійснення винаходу алкіленогрупою (C1-C6) або (C1-C3) алкілено. Кращими є також прямолінійні насичені алканогрупи, наприклад, метано, етано, пропано, бутано і т.п.

Терміни "гетероалкіл", "гетероалканіл", "гетероалкеніл", "гетероалкініл", "гетероалкілдііл" і "гетероалкілено" відокремлено, або як частину іншого замісника означають алкільну, алканільну, алкенільну, алкінільну, алкілдіїльну і алкіленогрупи, відповідно, у котрих один чи більше атомів вуглецю незалежно один від одного заміщені однаковими або різними гетероатомами чи гетероатомними групами. Типовими гетероатомами і/або гетероатомними групами, що заміщують цей атом вуглецю, є наприклад: -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'- і т.п., включаючи їх комбінації, де кожний R' незалежно є водень або (C1-C6) алкіл.

Терміни "циклоалкіл" і "гетероциклоалкіл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника означають циклічні варіанти "алкільної" і "гетероалкільної" груп, відповідно. В гетероалкільних групах, гетероатом може займати положення, приєднане до решти молекули. Типовими циклоалкільними групами можна назвати, наприклад, циклопропіл; циклобутилі, такі як циклобутаніл і циклобутеніл; циклопентили, такі як циклопентаніл і циклопентеніл; циклогексили, такі як циклогексаніл і циклогексеніл; і т.п. Типовими гетероциклоалкільними групами можна назвати, наприклад, тетрагідрофураніл (наприклад, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, і т.д.), піперидиніл (наприклад, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, і т.д.), морфолініл (наприклад, морфолін-3-іл, морфолін-4-іл, і т.д.), піперазиніл (наприклад, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, і т.д.) і т.п.

Термін "ациклічний гетероатомний місток" означає двовалентний місток, у котрому атомами остову є виключно гетероатоми і/або гетероатомні групи. Типовими ациклічними гетероатомними містками можна назвати, наприклад: -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'- і т.п., включаючи їх комбінації, де кожний R' незалежно є водень або (C1-C6) алкіл.

Термін "батьківська ароматична кільцева система" означає ненасичену циклічну або поліциклічну кільцеву систему, що має сконьоговані π -електрони. Терміном "батьківська ароматична кільцева система" охоплюються, зокрема, сконденсовані кільцеві системи, в котрих одне чи більше кілець є ароматичними, а одне чи більше кілець є насиченими або ненасиченими, наприклад, фторени, індани, індени, феналени, тетрагідронафтаїни і т.д. Серед типових батьківських ароматичних кільцевих систем можна назвати, але не обмежуватись, наприклад: аценатрилен, аценафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризен, коронен, флуорантен, фторен, гексацен, гексафен, гексален, індацен, s-індацен, індан, інден, нафталін, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-дієн, пентацен, пентален, пентафен, перилен, фенален, фенантрен, піцен, пляєден, пірен, пірантрен, рубіцен, тетрагідронафтаїл, трифенілєн, тринафтаїл і т.п., а також різноманітні їх гідро ізомери.

Термін "арил" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає одновалентну ароматичну вуглеводневу групу, що має зазначену кількість атомів вуглецю (тобто, запис C5-C15 означає кількість атомів вуглецю від 5 до 15) і створена шляхом віднімання одного атома водню від одного атома вуглецю батьківської (вихідної) ароматичної кільцевої системи. Типовими арильними групами можна назвати, наприклад, групи, створені із аценатрилену, аценафтилену, ацефенантрилену, антрацену, азулену, бензолу, хризену, коронену, флуорантену, фторену, гексацену, гексафену, гексалену, as-індацену, s-індацену, індану, індену, нафталіну, октацену, октафену, окталену, овалену, пента-2,4-дієну, пентацену, пенталену, пентафену, перилену, феналену, фенантрену, піцену, пляєдену, пірену, пірантрену, рубіцену, трифенілену, тринафтаїлу і т.п., а також із різноманітних гідроізомерів цих сполук. У кращих варіантах здійснення винаходу арильною групою є (C5-C15) арил, а ще кращою -(C5-C10) арил. Особливо кращими арилами є циклопентадієніл, феніл і нафтил.

Термін "ариларил" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає одновалентну вуглеводневу групу, створену шляхом віднімання одного атома водню від одного атома вуглецю кільцевої системи, в котрій дві чи більше ідентичні або неідентичні батьківські ароматичні кільцеві системи безпосередньо об'єднані між собою одинарним зв'язком, де кількість таких прямих кільцевих сполучень є на одиницю менше кількості залучених батьківських ароматичних кільцевих систем. Типовими ариларильними групами є, але не обмежуючись нами, наприклад, біфеніл, трифеніл, фенілнафтил, бінафтил, біфенілнафтил і т.п. Там, де в ариларильній групі зазначена кількість атомів вуглецю, цифри означають кількість атомів вуглецю, які містить кожне батьківське ароматичне кільце. Наприклад, (C5-C15) ариларил є ариларильною групою, в котрій кожне ароматичне кільце містить від 5 до 15 атомів вуглецю, наприклад, біфеніл, трифеніл, бінафтил, фенілнафтил і т.д. У кращому варіанті кожна батьківська ароматична кільцева система ариларильної групи незалежно є

(C5-C15) ароматичною, а ще краще - (C5-C10) ароматичною системою. Кращими є також ариларильні групи, в котрих усі батьківські ароматичні кільцеві системи є ідентичними, наприклад, біфеніл, трифеніл, бінафтил, трінафтил і т.д.

Термін "біарил" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає ариларильну групу, яка має дві ідентичні батьківські ароматичні системи, сполучені між собою безпосередньо одинарним зв'язком. Типовими біарильними групами можна назвати, наприклад, біфеніл, бінафтил, біантрацил і т.п. У кращому варіанті здійснення винаходу ароматичними кільцевими системами є (C5-C15) ароматичні кільця, а ще краще - (C5-C10) ароматичні кільця. Особливо кращою біарильною групою є біфеніл.

Термін "арилалкіл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає ациклічну алкілну групу, в котрій один із атомів водню, зв'язаний з атомом вуглецю, як правило з кінцевим або sp^3 -атом вуглецю, заміщений арильною групою. Типовими арилалкільними групами можна назвати, наприклад, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 2-фенілетен-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, 2-нафтилетен-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл і т.п. Там, де на увазі мають спеціфічні алкільні частини, використовується така номенклатура: арилалканіл, арилалкеніл і/або арилалкініл. У кращих варіантах здійснення винаходу арилалкільною групою є (C6-C21) арилалкіл, наприклад, алканільна, алкенільна або алкінільна частина арилалкільної групи є (C1-C6), а арильною частиною є (C5-C15). У особливо кращих варіантах здійснення винаходу арилалкільною групою є (C6-C13), наприклад, алканільна, алкенільна або алкінільна частина арилалкільної групи є (C1 - C3), а арильною частиною є (C5-C10).

Термін "батьківська гетероароматична кільцева система" означає батьківську (вихідну) ароматичну кільцеву систему, в котрій один або більше атомів вуглецю незалежно заміщені однаковими або різними гетероатомами чи гетероатомними групами. Типовими гетероатомами або гетероатомними групами для заміщення атомів вуглецю можна назвати, але не обмежитись, наприклад: N, NH, P, O, S, S(O), S(O)₂, Si і т.д. Терміном "батьківська гетероароматична кільцева система" охоплюються кільцеві системи, в котрих одне чи більше кілець є ароматичними, а одне чи більше кілець є насиченими або ненасиченими, тобто такими, наприклад, як: бензодіоксан, бензофуран, хроман, хромен, індол, індолін, ксантен і т.д. Терміном "батьківська гетероароматична кільцева система" охоплюються, але не обмежуються, також ті добре визначені кільця, що містять спільні замісники, такі як наприклад, бензопірон і 1-метил-1,2,3,4-тетразол. Зі сфери визначення цього терміну виключаються бензенові кільця, сконденсовані з циклічними поліалкіленгліколями, наприклад, з циклічними поліетиленгліколями. У числі типових батьківських гетероароматичних кільцевих систем можна назвати, наприклад: акридин, бензимидазол, бензізоксазол, бензодіоксан, бензодіоксол, бензофуран, бензопірон, бензотіадіазол, бензотіазол, бензотриазол, бензоксаксин, бензоксазол, бензоксазолін, карбазол, β-карболін, хроман, хро-

мен, цинолін, фуран, імідазол, індазол, індол, індолін, індолізін, ізобензофуран, ізохромен, ізоіндол, ізоіндолін, ізохінолін, ізотіазол, ізоксазол, нафтаридин, оксадіазол, оксазол, перимідин, фенантридин, фенантролін, феназин, фталазин, птеридин, пурин, піран, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, піролізін, хіназолін, хінолін, хінолізін, хіноксалін, тетразол, тіадіазол, тіазол, тіофен, триазол, ксантен і т.п.

Термін "гетероарил" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає одновалентну гетероароматичну групу, що має зазначену кількість атомів кільця (наприклад, запис "5-14-членний" означає, що кільце має від 5 до 14 атомів) і створена шляхом віднімання одного атома водню від одного атома батьківської гетероароматичної кільцевої системи. Типовими гетероарильними групами можна назвати, наприклад, групи, утворені із акридину, бензимидазолу, бензізоксазолу, бензодіоксану, бензодіаксолу, бензофурану, бензопірону, бензотіадіазолу, бензотіазолу, бензотриазолу, бензоксазину, бензоксазолу, бензоксазоліну, карбазолу, β-карболіну, хроману, хромену, циноліну, фурану, імідазолу, індазолу, індолу, індоліну, індолізіну, ізобензофурану, ізохромену, ізоіндолу, ізоіндоліну, ізохіноліну, ізотіазолу, ізоксазолу, нафтаридину, оксадіазолу, оксазолу, перимідину, фенантридину, фенантроліну, феназину, фталазину, птеридину, пурину, пірану, піразину, піразолу, піридазину, піридину, піримідину, піролу, піролізіну, хіназоліну, хіноліну, хінолізіну, хіноксаліну, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, триазолу, ксантену і т.п., а також їхніх різноманітних гідроізомерів. У кращих варіантах здійснення винаходу, гетероарильною групою є 5-14-членний гетероарил, а особливо кращим є 5-10-членний гетероарил.

Термін "гетероарил-гетероарил" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає одновалентну гетероароматичну групу, створену шляхом віднімання одного атома водню від одного атома кільцевої системи, в котрій дві чи більше ідентичні або неідентичні батьківські гетероароматичні кільцеві системи об'єднані безпосередньо між собою одинарним зв'язком, де кількість таких прямих кільцевих сполучень є на одиницю менше кількості залучених батьківських гетероароматичних кільцевих систем. Типовими гетероарил-гетероарильними групами можна назвати, наприклад, біпіридил, трипіридил, піридилпуриніл, біпуриніл і т.д. Там, де зазначена кількість атомів, цифри означають кількість атомів, що складають кожну батьківську гетероароматичну кільцеву систему. Наприклад, запис 5-15-членний гетероарил-гетероарил означає гетероарил-гетероарильну групу, в котрій кожна батьківська гетероароматична кільцева система містить від 5 до 15 атомів. Це є, наприклад, біпіридил, трипіридил і т.д. У кращому варіанті здійснення винаходу кожна батьківська гетероароматична кільцева система незалежно є 5-15-членною гетероароматичною сполукою, а ще краще - 5-10-членною гетероароматичною сполукою. Кращими є також гетероарил-гетероарильні групи, в котрих усі батьківські гетероароматичні кільцеві системи є ідентичними.

Термін "бігетероарил" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає гетероарил-гетероарильну групу, що має дві ідентичні батьківські гетероароматичні кільцеві системи, сполучені між собою безпосередньо одинарним зв'язком. Типовими бігетероарильними групами можна назвати, не обмежуючись лише ними, наприклад, біпіридил, біпуридил, біхіноліл і т.п. У кращому варіанті здійснення винаходу гетероароматичними кільцевими системами є 5-15-членні гетероароматичні кільця, а ще краще - 5-10-членні гетероароматичні кільця.

Термін "гетероарилалкіл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає ациклічну алкільну групу, в котрій один із атомів водню, зв'язаний з атомом вуглецю, звичайно з кінцевим або sp^3 -атомом вуглецю, заміщений гетероарильною групою. Там, де на увазі маються специфічні алкільні частини, використовується така номенклатура: гетероарилалканіл, гетероарилалкеніл і/або гетероарилалкініл. У кращих варіантах здійснення винаходу, гетероарилалкільною групою є 6-21-членний гетероарилалкіл, наприклад, алканільною, алкенільною або алкінільною частиною гетероарилалкілу є (C1-C6) алкіл, а гетероарильною частиною є 5-15-членний гетероарил. В особливі кращих варіантах гетероарилалкілом є 6-13-членний гетероарилалкіл, наприклад, алканіл, алкеніл або алкініл, де алкільною частиною є (C1-C3) алкіл, а гетероарильною частиною є 5-10-членний гетероарил.

Термін "галоген" або "гало" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, якщо не зазначено іншого, означає групи фтору, хлору, бром і йоду.

Термін "галоїдалкіл" як відокремлено, так і в частині іншого замісника, означає алкільну групу, в котрій один або більше атомів водню заміщені галогеном. Таким чином, термін "галоїдалкіл" охоплює своїм значенням моногалоїдалкілі, дигалоїдалкілі, тригалоїдалкілі і т.д. до пергалоїдалкілів. Наприклад, вираз "(C1-C2) галоїдалкіл" охоплює своїм визначенням фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 1,1-дифторетил, 1,2-дифторетил, 1,1,1-трифторетил, перфторетил, і т.д.

У визначених вище назвах груп можуть міститися префікси і/або суфікси, які звичайно використовуються для створення назв додаткових загальновизнаних груп замісників. Наприклад, назви "алкілокси" і "алкокси" стосуються групи, що описується формулою -OR", назва "алкіламін" означає групу, що описується формулою -NHR", а назва "діалкіламін" означає групу, що описується формулою -NR"R", де R" незалежно є алкіл. Аналогічно назви "галоїдалкокси" і "галоїдалкілокси" означають групу, що описується формулою -OR'", де R'" є галоїдалкіл.

Термін "захисна група" означає групу атомів, які, будучи приєднаними до хімічно активної функціональної групи в молекулі, маскують, зменшують або відвертають хімічну активність цієї функціональної групи. Як правило, захисна група в разі потреби може селективно видалятися в процесі синтезу. Численні приклади захисних груп можна знайти в публікаціях (Greene і Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John

Wiley & Sons, NY і Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY). Типовими групами захисту аміно-кінця є, але не обмежується, наприклад, форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), трет-бутоксикарбоніл ("Boc"), триметилсиліл ("TMS"), 2-триметилсилілетансульфоніл ("TES"), тритил і заміщені тритильні групи, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл ("FMOc"), нітровератрилоксикарбоніл ("NVOC") і т.п. Типовими групами захисту гідроксильного кінця є, але не обмежується, наприклад, такі, де гідроксильна група є чи ацильованою чи алкільованою, такою як бензиловий і тритиловий етери, а також алкілові етери, тетрагідропіранілові етери, триалкілсилілові етери (наприклад, групи TMS або TIPPS) та алілові етери.

Терміни "проліки" означає похідну активної 2,4-піримідиндіамінової сполуки (ліків), яка для вивільнення активних 2,4-піримідиндіамінових ліків потребує відповідного перетворення в умовах її використання, наприклад, в організмі пацієнта. Проліки часто, але не обов'язково, є фармакологічно неактивними до перетворення їх на активні ліки. Отримуються проліки, звичайно, шляхом маскування функціональної групи 2,4-піримідиндіамінових ліків, яка вважається такою, що є частково потрібною для забезпечення активності з прогруппою (визначена нижче), внаслідок чого утворюється прочастина, котра у специфічних умовах використання піддається перетворенню, наприклад, розщепленню з вивільненням функціональної групи і, отже, активних 2,4-піримідиндіамінових ліків. Розщеплення прочастини може відбуватися спонтанно, наприклад, шляхом реакції гідролізу, або ж бути каталізованим чи викликаним іншим агентом, таким як ферментом, світлом, кислотою або основою, або ж бути викликаним змінюванням вчинюваної на неї дії фізичного чи навколишнього параметра, наприклад змінюванням температури. Зазначений агент може бути ендегенним щодо умов використання, наприклад, ферментом, наявним у клітинах, у котрі вводяться проліки, або являти собою кислотні умови шлунку, або ж постачатися екзогенним шляхом.

Відомими є численні типи прогрупп, а також утворених внаслідок їх застосування прочастин, підходящі для маскування функціональних груп в активних 2,4-піримідиндіамінових сполуках і одержання проліків. Наприклад, а гідроксильна функціональна група може бути маскована як сульфонатна, естерна або карбонатна прочастина, котра може піддаватися гідролізу in vivo з утворенням гідроксильної групи. З іншого боку, функціональна аміногрупа може бути маскована як амідна, карбаматна, імінна, сечовинна, фосфенільна, фосфорильна або сульфенільна прочастина, котра може піддаватися гідролізу in vivo з утворенням аміногрупи. Карбоксильна група може бути маскована як естерна (включаючи силілові естери і тіоестери), амідна або гідразидна прочастина, котра може піддаватися гідролізу in vivo з утворенням карбоксильної групи. Азотні захисні групи й азотні проліки згідно з даним винаходом можуть включати нижчі алкільні групи, а також амідні, карбаматні і

т.д. Для фахівця в даній галузі повинні бути цілком очевидними також інші приклади підходящих прогрупп та їхніх відповідних прочастин.

Термін "прогрупа" означає захисну групу, яка при її застосуванні для маскування функціональної групи в активних 2,4-піримідиндіамінових ліках для утворення прочастини перетворює ці ліки на проліки. Прогрупа звичайно приєднується до функціональної групи ліків зв'язком, що розщеплюється у специфічних умовах використання. Таким чином, прогрупа є фрагментом прочастини, який у специфічних умовах використання відщеплюється, вивільняючи функціональну групу. Так наприклад, амідна прочастина, що описується формулою $-NH-C(O)CH_3$, містить прогрупу $-C(O)CH_3$.

Термін "Fc-рецептор" є членом сімейства поверхневих молекул клітини, який зв'язує Fc-частину (що містить специфічну постійну ділянку) імуноглобуліну. Кожний Fc-рецептор зв'язує імуноглобуліни специфічного типу. Наприклад, Fc α R-рецептор ("Fc α R") зв'язує IgA, Fc ϵ R-рецептор зв'язує IgE, а Fc γ R-рецептор зв'язує IgG.

До сімейства Fc α R-рецепторів належать полімерний Ig-рецептор, залучений до епітеліального транспортування IgA та IgM, міклоїдний специфічний R α RI-рецептор (відомий також під назвою CD89), Fc α / μ R-рецептор і принаймні два альтернативні рецептори IgA (останній огляд можна знайти в публікації [Monteiro & van de Winkel, 2003, Annu. Rev. Immunol, advanced e-publication]). Fc α RI-рецептор експресується на нейтрофілах, еозинофілах, моноцитах і макрофагах, дендритних клітинах і клітинах Купфера. Fc α RI-рецептор містить один альфа-ланцюг і FcR гамма-гомодимер, котрий має мотив активації (ITAM) в цитоплазматичному домені і фосфорилує Сук-кіназу.

До числа членів Fc ϵ R-сімейства входять два типи рецепторів під назвами Fc ϵ RI і Fc ϵ RII (відомий також під назвою CD23). Fc ϵ RI являє собою високоафінний рецептор (зв'язує IgE з афінністю приблизно $10^{10}M^{-1}$), який знайдено на мастоцитах, базофілах і еозинофілах і який прикріплює мономерний IgE до поверхні клітини. Fc ϵ RI-рецептор має один альфа-ланцюг, один бета-ланцюг і гамма-ланцюговий гомодимер, згаданий вище. Fc ϵ RII є низькоафінним рецептором, що експресується на моноядерних фагоцитах, В-лімфоцитах, еозинофілах і тромбоцитах. Fc ϵ RII-рецептор містить один поліпептидний ланцюг і не має гамма-ланцюгового гомодимеру.

До Fc γ R-сімейства входять три типи рецепторів під назвами Fc γ RI (відомий також як CD64), Fc γ RII (відомий також як CD32) і Fc γ RIII (відомий також як CD 16). Fc γ RI є високоафінним рецептором (зв'язує IgG з афінністю 10^8M^{-1}), який знайдено на мастоцитах, базофілах, моноядерних клітинах, нейтрофілах, еозинофілах, дендритних клітинах і фагоцитах і який закріплює мономерний IgG на поверхні клітини. Fc γ RI-рецептор містить один альфа-ланцюг і гамма-ланцюговий димер, котрий містять також Fc α RI- і Fc ϵ RI-рецептори.

Fc γ RII є низькоафінним рецептором, який експресується на нейтрофілах, моноцитах, еозинофілах, тромбоцитах і В-лімфоцитах. Fc γ RII-рецептор

містить один альфа-ланцюг і не містить гамма-ланцюгового гомодимеру, згаданого вище.

Fc γ RIII є низькоафінним рецептором (зв'язує IgG з афінністю $5 \times 10^5M^{-1}$), який експресується на NK, еозинофілах, макрофагах, нейтрофілах і мастоцитах. Він містить один альфа-ланцюг і гамма-гомодимер, що поділяється також між Fc α RI, Fc ϵ RI і Fc γ RI.

Фахівцям у даній галузі добре відомо, що субблочна структура і властивості зв'язування цих різноманітних Fc-рецепторів, як і типи клітин, що їх експресують, повністю ще не охарактеризовані. Поданий вище опис лише віддзеркалює сучасний стан у даній галузі стосовно цих рецепторів (див., наприклад, Immunobiology: The Immune System in Health & Disease, 5th Edition, Janeway et al., Eds, 2001, ISBN 0-8153-3642-x, Figure 9.30 at pp. 371), і не має метою обмеження їх лише тими численними шляхами трансдукції сигналів, що можуть регулюватися описаними тут сполуками.

Вирази "Fc-рецептор-опосередкована дегрануляція" і "Fc-рецептор-індукована дегрануляція" означають дегрануляцію, що відбувається за шляхом трансдукції сигналу Fc-рецептора, ініційованим зшиванням Fc-рецептора.

Вирази "IgE-індукована дегрануляція" і "Fc ϵ RI-опосередкована дегрануляція" означають дегрануляцію, що відбувається за шляхом трансдукції сигналу IgE-рецептора, ініційованим зшиванням Fc ϵ RI-зв'язаного IgE. Таке зшивання може викликати IgE-специфічним алергеном або іншим багатомісцевим зв'язувальним агентом, таким як антитіло проти IgE. На Фіг.2 показано, як у мастоцитах і/або базофілах шлях трансдукції сигналу Fc ϵ RI-рецептора, що веде до дегрануляції, може розпадатися на дві стадії: вищу і нижчу. До вищої стадії входять усі процеси, що відбуваються до мобілізації іонів кальцію (на Фіг.2 позначено: "Ca²⁺" ; див. також Фіг.3). Нижча стадія включає в себе мобілізацію іонів кальцію і всі подальші процеси нижче від неї. Сполуки, що інгібують Fc ϵ RI-опосередковану дегрануляцію, можуть чинити свою дію в будь-якій точці уздовж шляху Fc ϵ RI-опосередкованої трансдукції сигналу. Сполуки, які селективно інгібують вищу Fc ϵ RI-опосередковану дегрануляцію, діють у напрямку інгібування частини шляху трансдукції сигналу Fc ϵ RI вище від точки, в котрій індукується мобілізація іонів кальцію. У випробуваннях на клітинах сполуки, що селективно інгібують вищу Fc ϵ RI-опосередковану дегрануляцію, інгібують дегрануляцію клітин таким чином, що мастоцити або базофіли, котрі активуються або стимулюються IgE-специфічним алергеном або зв'язувальним агентом (наприклад, антитілом проти IgE), але не інгібують відчутно дегрануляцію клітин, що активуються або стимулюються агентами дегрануляції, які оминають шлях трансдукції сигналу Fc ϵ RI, наприклад, кальцій-іонофорами - іономіцином і A23187.

Вирази "IgG-індукована дегрануляція" і "Fc γ RI-опосередкована дегрануляція" означають дегрануляцію, що відбувається шляхом трансдукції сигналу Fc γ RI-рецептора, ініційованим зшиванням Fc γ RI-зв'язаним IgG. Таке зшивання може викликати IgG-специфічним алергеном або іншим

багатовалентним зв'язувальним агентом, наприклад, антитілом проти IgG або його фрагмента. Подібно шляху трансдукції сигналу $Fc\epsilon RI$, шлях трансдукції сигналу $Fc\gamma RI$ в мастоцитах і базофілах також призводить до дегрануляції, яка може бути розділена на такі самі дві стадії: вищу і нижчу. Подібно до $Fc\epsilon RI$ -опосередкованої дегрануляції, сполуки, що селективно інгібують вищу $Fc\gamma RI$ -опосередковану дегрануляцію, діють вище точки, в котрій викликається мобілізація іонів кальцію. У випробуваннях на клітинах сполуки, що селективно інгібують вищу $Fc\gamma RI$ -опосередковану дегрануляцію, інгібують дегрануляцію клітин, таких як мастоцити і базофіли, котрі активуються або стимулюються IgG-специфічним алергеном або зв'язувальним агентом (наприклад, антитілом проти IgG або його фрагмента), але не інгібують відчутно дегрануляцію клітин, що активуються або стимулюються агентами дегрануляції, які оминають шлях трансдукції сигналу $Fc\gamma RI$, тобто такими, як кальцій-іонофори - іономіцин і A23187.

Вирази "іонофор-індукована дегрануляція" або "іонофор-опосередкована дегрануляція" означають дегрануляцію клітини, наприклад, мастоциту або базофілу, що відбувається після піддавання її дії кальцій-іонофору, наприклад, іономіцину або A23187.

Термін "Syk-кіназа" є назвою добре відомої нерцепторної (цитоплазматичної) протеїн-тирозинкінази селезінки масою 72 кДа, що експресується в В-клітинах та інших гематопоетичних клітинах. Syk-кіназа містить два консенсусних домени Src-гомології 2 (SH2) у тандемі, що зв'язуються з фосфорильованими мотивами активації на основі імунорецепторного тирозину ("ITAM"), "лінкерний" домен і каталітичний домен (огляд щодо структури і функції Syk-кінази можна знайти в [Sada et al., 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186]; Turner et al., 2000, Immunology Today 21:148-154]). Syk-кіназа була широко досліджена як ефектор трансдукції сигналів В-клітинного рецептора (BCR) [Turner et al., 2000, supra]. Syk-кіназа є також критичною для фосфорильовання тирозину численних білків, які регулюють важливі шляхи, що ведуть від імунорецепторів, наприклад, шляхів Ca^{2+} -мобілізації і мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) (див., наприклад, Фіг.2), і дегрануляції. Syk-кіназа відіграє також критичну роль у трансдукції сигналу інтегрину в нейтрофілах, див. наприклад [Mocsai et al. 2002, Immunity 16:547-558].

У контексті даного опису термін Syk-кіназа охоплює собою кінази, що походять від будь-яких видів тварин, включаючи, але не обмежуючись, людей, мавп, велику рогату худобу, свиней, гризунів і т.д., і визнані такими, що належать до Syk-сімейства. Зокрема, до них належать ізоформи, сплайс-варіанти, алельні варіанти, мутанти як природного, так і штучного походження. Амінокислотні послідовності таких Syk-кіназ добре відомі і можуть бути отримані із генбанку GENBANK. Як конкретні приклади, мПНК, що кодують різні ізоформи людської Syk-кінази можна знайти в GENBANK за такими номерами доступу: gij21361552[ref]NM_003177.2, gij496899[emb]Z29630.1 [HSSYKPTK[496899] i gij 1

S0302S8[gb]BC011399.1 [BC011399[15030258], включеними тут шляхом посилання.

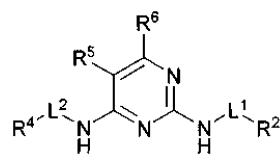
Для фахівця цілком зрозуміло, що тирозинкінази, які належать до інших сімейств, можуть мати активні сайти або кишені зв'язування, які за своєю тримірною структурою є подібними Syk-сімейству. Внаслідок цієї структурної подібності такі кінази, що зветься тут "Syk-міміками", є очевидно здатними каталізувати фосфориліацію субстратів, що фосфорилуються Syk-кіназами. Отже, такі Syk-міміки, шляхи трансдукції сигналів, в яких такі Syk-міміки відіграють певну роль, і біологічні відповіді, здійснювані такими Syk-міміками і Syk-мімік-залежними шляхами трансдукції сигналів, можуть регулюватися і, зокрема, інгібуватися описаними тут 2,4-піримідиндіаміновими сполуками.

Вираз "Syk-залежний шлях трансдукції сигналу" означає шлях трансдукції сигналу, в якому Syk-кіназа відіграє певну роль. Як приклади таких Syk-залежних сигнальних шляхів можна назвати шляхи трансдукції сигналу рецепторів $Fc\alpha RI$, $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIII$, BCR та інтегрину.

Термін "автоімунний розлад" означає такі розлади, які звичайно пов'язуються з неанафілактичними реакціями гіперчутливості (реакціями гіперчутливості II типу, III типу і/або IV типу), котрі в загальному випадку є результатом власної гуморальної і/або клітинно-опосередкованої імунної відповіді пацієнта на одну чи більше імуногенні речовини ендogenous і/або екзогенного походження. Такі автоімунні розлади відрізняються від розладів, пов'язаних з анафілактичними реакціями гіперчутливості (I типу або опосередковані IgE-імунглобуліном).

6.2 2,4-Піримідиндіамінові сполуки

Сполуками за даним винаходом у загальному випадку є 2,4-піримідиндіамінові сполуки, що відповідають структурній формулі (I):



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

L^1 і L^2 кожний незалежно один від одного вибраний із сукупності, що складається із прямого зв'язку і лінкера; R^2 і R^4 є такими, як описано нижче у варіантах і прикладах здійснення винаходу;

R^5 вибраний із сукупності, що складається із R^6 , (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C1-C4) алканілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C2-C4) алкенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 і (C2-C4) алкінілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 ;

кожний R^6 незалежно вибраний із сукупності, що складається із водню, електронегативної групи, $-OR^d$, $-SR^d$, (C1-C3) галоїдалкілокси, (C1-C3) пергалоїдалкілокси, $-NR^cR^c$, галогену, (C1-C3) галоїдалкілу, (C1-C3) пергалоїдалкілу, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, -

$S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-SC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-SC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-SC(NH)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ і $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$, (C5-C10) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C6-C16) арилалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 5-10-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 6-16-членного гетероарилалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 ;

R^8 вибраний із сукупності, що складається із R^a , R^b , R^a , заміщеного одним чи більше, однаковими чи різними R^a або R^b , $-OR^a$, заміщеного одним чи більше, однаковими чи різними R^a або R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(NR^cR^c)_2$, $-(CH_2)_mR^b$, $-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_mR^b$, $-O-CHR^aR^b$, $-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mCH[(CH_2)_mR^b]R^b$, $-S-(CHR^a)_mR^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-O-(CH_2)_mC(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-S-(CH_2)_mC(O)NH-(CH_2)_mR^b$, $-O-(CHR^a)_mC(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-S-(CHR^a)_mC(O)NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-(CHR^a)_mR^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$, $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_mR^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ і $-NH-(CH_2)_mC(O)-NH-(CH_2)_mR^b$;

кожний R^a вибраний незалежно із сукупності, що складається із водню, (C1-C6) алкілу, (C3-C8) циклоалкілу, циклогексила, (C4-C11) циклоалкілалкілу, (C5-C10) арилу, фенілу, (C6-C16) арилалкілу, бензила, 2-6-членного гетероалкілу, 3-8-членного циклогетероалкілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу, піперидинілу, 4-11-членного циклогетероалкілалкілу, 5-10-членного гетероарилу і 6-16-членного гетероарилалкілу;

кожний R є підходящою групою, вибраною незалежно із сукупності, що складається із $=O$, $-OR^d$, (C1-C3) галоїдалкілокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ і $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

кожний R^c незалежно є R^a , або в альтернативному варіанті кожний R^c , взятий разом з атомом азоту, з яким він зв'язаний, утворює 5-8-членний циклогетероалкіл або гетероарил, який у разі потреби може містити один чи більше однакових чи різних додаткових гетероатомів і який в разі потреби є заміщеним однаковими або різними R^a або підходящими R^b групами;

кожний R^d незалежно є R^a ;

кожний m незалежно є цілим числом від 1 до 3; і

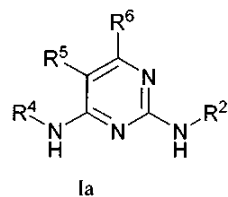
кожний n незалежно є цілим числом від 0 до 3.

У сполуках, що описуються структурною формулою (I), члени L^1 і L^2 являють собою, незалежно один від одного, прямий зв'язок або а лінкер. Таким чином, для фахівця в даній галузі повинно бути цілком зрозуміло, що замісники R^2 і/або R^4 можуть бути зв'язані безпосередньо з їхніми відповідними атомами азоту або в альтернативному варіанті, віддалені від їхніх відповідних атомів азоту за посередництвом лінкера. Ідентичність лінкера не є критичною, а серед типових підходящих лінкерів можна назвати, наприклад, (C1-C6) алкілділі, групи (C1-C6) алкану і (C1-C6) гетероалкілділі, кожний з яких в разі потреби може бути заміщеним однаковими або різними групами R^8 , де R^8 є таким, як було визначено вище для структурної формули (I). В одному з конкретних варіантів здійснення винаходу члени L^1 і L^2 незалежно один від одного вибрані із сукупності, що складається із прямого зв'язку, (C1-C3) алкілділі, в разі потреби заміщеного однаковими або різними R^a , підходящих груп R^b або R^9 і 1-3-членного гетероалкілділі, в разі потреби заміщеного однаковими або різними R^a , підходящих груп R^b або R^9 , де група R^9 вибрана із сукупності, що складається із (C1-C3) алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, (C5-C10) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними галогенами, фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними галогенами, 5-10-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними галогенами, і 6-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними галогенами; R^a і R^b є такими, як визначено вище для структурної формули (I). Конкретними групами R^9 , які можуть використовуватися для заміщення L^1 і L^2 , можуть бути $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, феніл, галоїдфеніл і 4-галоїдфеніл, де R^a є таким, як було визначено вище для структурної формули (I).

В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу члени L^1 і L^2 незалежно один від одного вибрані із сукупності, що складається із груп метано, етану і пропано, кожна з яких у разі потреби може бути моно заміщеною групою R^9 , де R^9 є таким, як визначено вище.

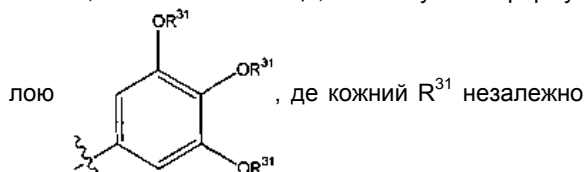
В усіх розглянутих вище варіантах здійснення винаходу конкретні групи R^d , які можуть бути включені в групи R^9 , вибираються із групи, що складається із водню, (C1-C6) алкілу, фенілу і бензила.

Можливим є також варіант, в якому члени L^1 і L^2 є прямими зв'язками, а 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом відповідають структурній формулі (Ia):

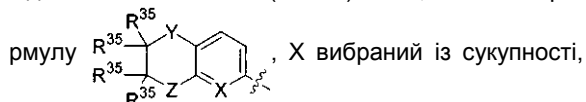


включаючи їхні солі, гідрати, сольвати та N-оксиди, де R^2 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено вище для структурної формули (I). Додаткові конкретні варіанти виконання 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом описані нижче.

У першому додатковому варіанті виконання сполук, що відповідають структурним формулам (I) і (Ia), члени L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m і n є такими, як визначено вище, R^2 описується форму-



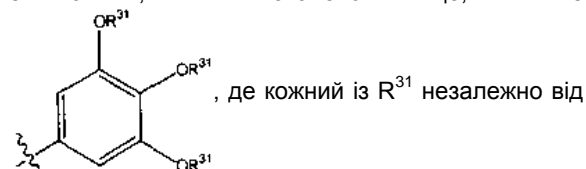
від інших є метил або (C1-C6) алкіл, а R^4 має фо-



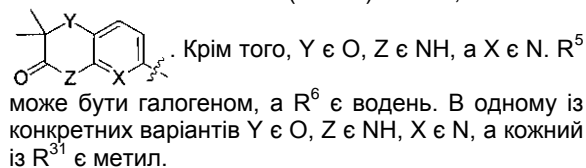
що складається із N і CH; Y вибраний із сукупності, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH, NR³⁵ і NR³⁷; Z вибраний із сукупності, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH, NR³⁵ і NR³⁷. Кожний із R^{35} незалежно від інших вибраний із сукупності, що складається із водню і R^8 , або в альтернативному варіанті два R^{35} , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, взяті разом утворюють групу оксо (=O), NH або NR³⁸-групу, а інші два R^{35} незалежно один від одного вибрані із сукупності, що складається із водню і R^8 . Кожний R^{36} вибраний незалежно один від одного із сукупності, що складається із водню і (C1-C6) алкілу. Кожний R^{37} вибраний незалежно один від одного із сукупності, що складається із водню і прогруппи. R^{38} вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу і (C5-C14) арилу.

Зокрема, $Y \in O$, $Z \in NH$, а $X \in N$. R^5 може бути галогеном, а R^6 є водень.

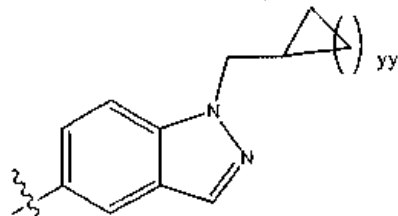
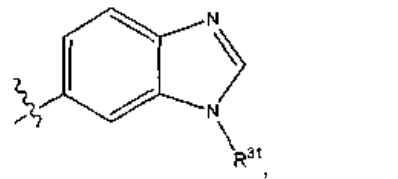
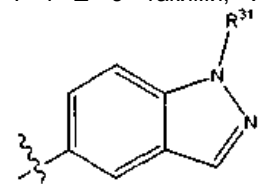
У другому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X , Y і Z є такими, як визначено вище, R^2 є



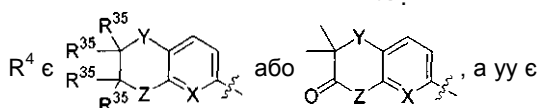
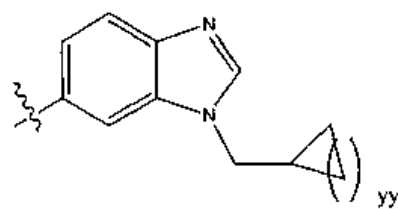
інших є метил або (C1-C6) алкіл, а R^4 є



У третьому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , R^{31} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X , Y і Z є такими, як визначено вище, R^2 є



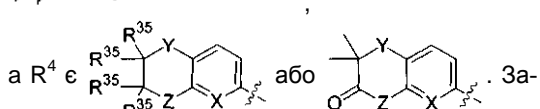
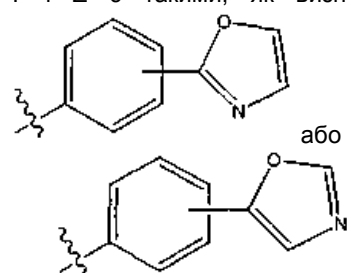
або



1-6. Крім того, $Y \in O$, $Z \in NH$, а $X \in N$.

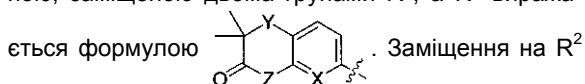
R^5 може бути галогеном, а R^6 є водень.

У четвертому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X , Y і Z є такими, як визначено вище, R^2 є



міщення на R^2 фенільному кільці можуть бути в положеннях 2, 3, 15 4, 5 або 6. Крім того, $Y \in O$, $Z \in NH$, а $X \in N$. R^5 може бути галогеном, а R^6 є водень.

У п'ятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени L^1 , L^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , X , Y і Z є такими, як визначено вище, R^2 є фенільною групою, заміщеною двома групами R^b , а R^4 виража-



фенільному кільці можуть бути в положеннях 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4, 3,5, 3,6, 4,5, 4,6 або 5,6, за умови, що не включені такі сполуки:

N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

N2-(3,4-Дихлорфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

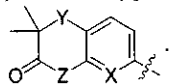
N2-(3,5-Дихлорфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; і

N2-(3-Хлор-4-трифторметоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін.

Крім того, Y є O, Z є NH, а X є N. R⁵ може бути галогеном, а R⁶ є водень. У деяких випадках кожний R^b незалежно вибраний серед (C1-C6) алкокси, (Cl-16) алкілу, (C1-C6) пергалоїдалкілів, галогенів, карбонової кислоти, естеру карбонової кислоти, карбоксамідів, сульфонамідів та імідазолів.

У шостому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени L¹, L², R⁵, R⁶, R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, m, n, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, X, Y і Z є такими, як визначено вище, R² є фенільна група

заміщена трьома групами R^b, а R⁴ є



Заміщення на R² фенільному кільці можуть бути в положеннях 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6, 2,5,6, 3,4,5, 3,4,6, 3,5,6, або 4,5,6, за умови, що не включені такі сполуки:

N4-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

N2-(3-Хлор-4-гидрокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; і

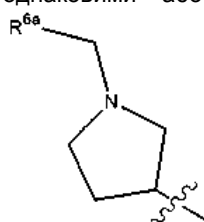
N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін.

Крім того, Y є O, Z є NH, а X є N. R⁵ може бути галогеном, а R⁶ є водень. У деяких випадках кожний R^b вибраний незалежно серед (C1-C6) алкокси, (Cl-16) алкілу, (C1-C6) пергалоїдалкілів, галогенів, карбонової кислоти, естеру карбонової кислоти, карбоксамідів і сульфонамідів.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки, описані у патентних заявках США №10/631,029 від 29 липня 2003р. і №10/355,543 від 31 січня 2003р., відповідно, не включені в об'єм даної заявки.

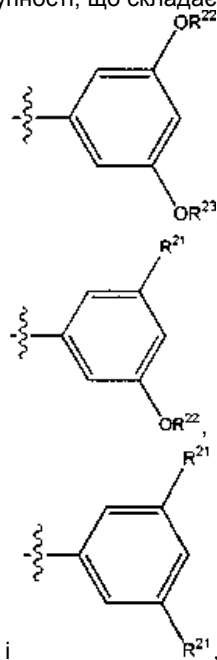
У сьомому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R⁵, R⁶, L¹ і L² є такими, як визначено вище, R² вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, фенілу, в разі потреби заміщеного

однаковими або різними групами R⁸, і 5-15-25 членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, R⁴ є



R^{6a} є (C5-C10) арил, в разі потреби заміщений однаковими або різними групами R⁸, або феніл, в разі потреби заміщений однаковими або різними групами R⁸, а R⁸ є таким, як визначено вище.

У восьмому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R⁵, R⁶, R⁸, L¹ і L² є такими, як визначено вище, R² вибраний із сукупності, що складається із

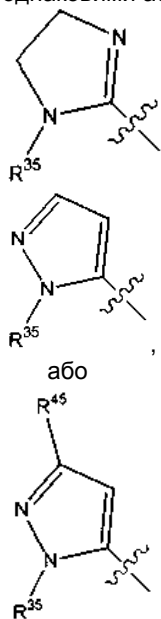


і

де кожний R²¹ є незалежно атом галогену або алкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними галоїдними групами, R²² і R²³ кожний незалежно один від одного є атом водню, метильна або етильна група, в разі потреби заміщена однаковими або різними галоїдними групами, а R⁴ є (C3-C8) циклоалкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними групами R⁸.

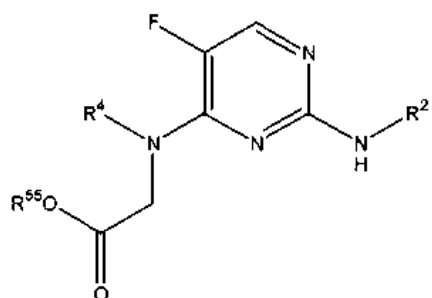
У дев'ятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R⁵, R⁶, R⁸, L¹ і L² є такими, як визначено вище, R² вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R⁸, і 5-15-

членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , R^4 є



R^{35} є водень або R^8 ; R^{45} є (C3-C8) циклоалкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними групами R^8 .

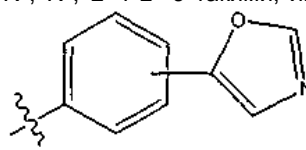
У десятому варіанті здійснення винаходу передбачені сполуки, які мають таку структурну формулу:



де R^2 вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , R^4 вибраний із сукупності, що складається із водню, (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби

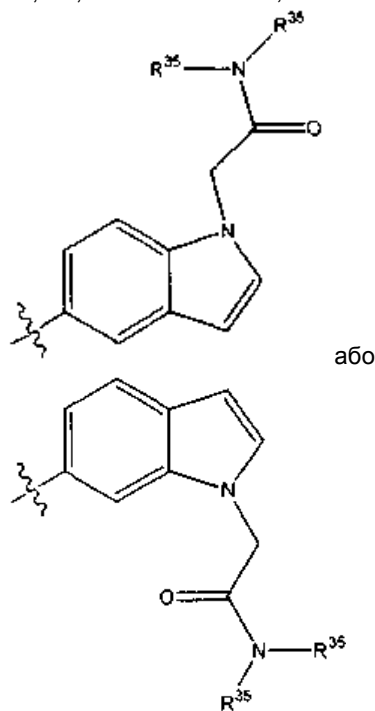
заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , R^{55} вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 .

В одинадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^2 є



а R^4 вибраний із сукупності, що складається із водню, (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 .

У дванадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^2 є



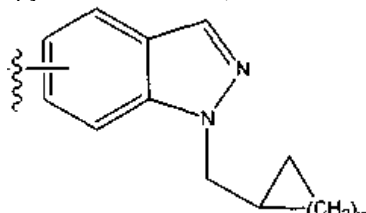
R^4 вибраний із сукупності, що складається із водню, (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , а кожний R^{35} відокремлено є водень або а підходящий R^8 .

У тринадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^2 вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , R^4 є



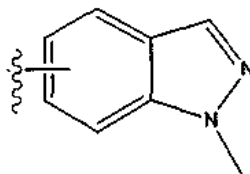
а R^{35} є водень або підходящий R^8 .

У чотирнадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є фенільна група, заміщена однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є



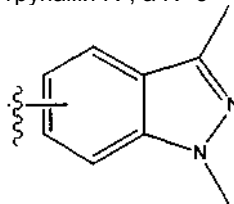
6. В одному з варіантів фенільна група R^4 є дво- або тризаміщеною однаковими або різними групами R^8 і, зокрема, атомами галогену. Крім того, група R^4 може бути заміщеною в положеннях 3 і 4, що стосуються приєднання до N4-аміну, зокрема, атомами галогену і/або алкоксигрупами.

У п'ятнадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є фенільна група, заміщена однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є



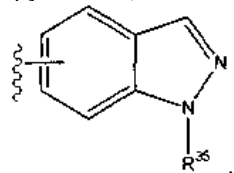
В одному з варіантів фенільна група R^4 є дво- або тризаміщеною однаковими або різними групами R^8 і, зокрема, атомами галогену. Крім того, група R^4 може бути заміщеною в положеннях 3 і 4, що стосуються приєднання до N4-аміну, зокрема, атомами галогену і/або алкоксигрупами.

У шістнадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia), R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є фенільна група, заміщена однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є

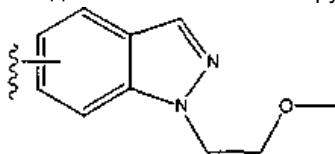


В одному з варіантів фенільна група R^4 є дво- або тризаміщеною однаковими або різними групами R^8 і, зокрема, атомами галогену. Крім того, група R^4 може бути заміщеною в положеннях 3 і 4, що стосуються приєднання до N4-аміну, зокрема, атомами галогену і/або алкоксигрупами.

У сімнадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є фенільна група, заміщена однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є

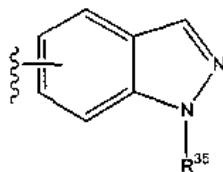


де R^{35} є алкілалкоксигрупа і зокрема - група

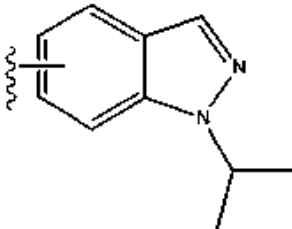


В одному з варіантів фенільна група R^4 є дво- або тризаміщеною однаковими або різними групами R^8 і, зокрема, атомами галогену. Крім того, група R^4 може бути заміщеною в положеннях 3 і 4, що стосуються приєднання до N4-аміну, зокрема, атомами галогену і/або алкоксигрупами.

У вісімнадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є фенільна група, заміщена однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є

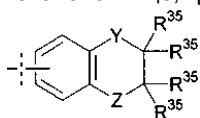


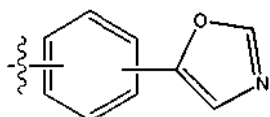
де R^{35} є алкільна група і зокрема - група



В одному з варіантів фенільна група R^4 є дво- або тризаміщеною однаковими або різними групами R^8 і зокрема атомами галогену. Крім того, група R^4 може бути заміщеною в положеннях 3 і 4, що стосуються приєднання до N4-аміну, зокрема, атомами галогену і/або алкоксигрупами.

У дев'ятнадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, гру-

па R^4 виражається формулою , а

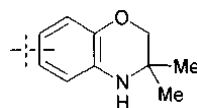
R^2 є  і зокрема є заміще-

ною в положенні 3 або 4 ізоксазолом. Y вибраний із сукупності, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH і NR³⁷. Z вибраний із сукупності, що складається із O, S, SO, SO₂, SONR³⁶, NH і NR³⁷. Кожний R^{35} незалежно від інших вибраний із сукупності, що складається із водню і R^8 , або в альтернативному варіанті два R^{35} , зв'язані з одним і тим самим атом вуглецю, взяті разом утворюють групи оксо (=O), NH або NR³⁸, а інші два R^{35} у разі їх наявності незалежно один від одного вибрані із сукупності, що складається із водню і R^8 . Кожний R^{36} вибраний незалежно один від одного із сукупності, що складається із водню і (C1-C6) алкілу. Кожний R^{37} вибраний незалежно один від одного із сукупності, що складається із водню і прогрупи. R^{38} вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу і (C5-C14) арилу.

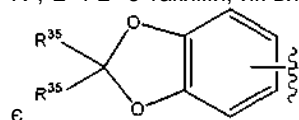
У деяких випадках R^{37} вибраний із сукупності, що складається із арилу, арилалкілу, гетероарилу, R^a , R^b -CR^aR^b-O-C(O)R⁸, -CR^aR^b-O-PO(OR⁸)₂, -CH₂-O-PO(OR⁸)₂, 20 -CH₂-PO(OR⁸)₂, -C(O)-CR^aR^b-N(CH₃)₂, -CR^aR^b-O-C(O)-CR^aR^b-N(CH₃)₂, -C(O)R⁸, -C(O)CF₃ і -C(O)-NR⁸-C(O)R⁸.

В одному з варіантів Y є кисень, Z є NH, а один або більше із R^{35} є алкільна група і, зокрема, метильна група. Можливими є варіанти, де дві групи R^{35} утворюють здвоєну діалкільну частину і, зокрема, здвоєну диметильну частину суміжну з NH, як

відображено структурою:

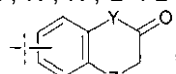


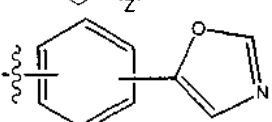
У двадцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, групою R^4



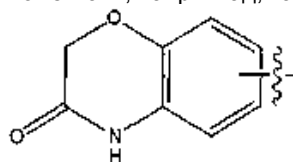
де кожний R^{35} є таким, як визначено вище і, зокрема, обидва є атомами галогену, наприклад, фтору, а R^2 є фенільна група, заміщена однаковими або різними групами R^8 . В одному з варіантів фенільна група R^2 є дво- або тризаміщеною однаковими або різними групами R^8 і, зокрема, атомами галогену. Крім того, R^2 може бути заміщеною в положеннях 3 і 5, що стосуються приєднання до N2-аміну, зокрема, атомами галогену і/або алкоксигрупами.

У двадцять першому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище,

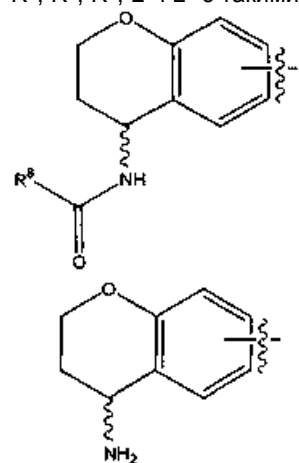
R^4 є , де Y і Z визначені вище, а R^2

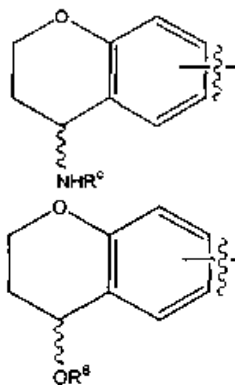
є  і зокрема є заміщеним

у положенні 3 або 4 ізоксазолом. В одному із підваріантів тридцять дев'ятого варіанта виконання зазначених сполук, де Y є NH, а Z є O, група R^4 , може мати, наприклад, такий вигляд:



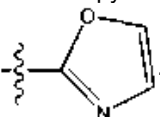
У двадцять другому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є



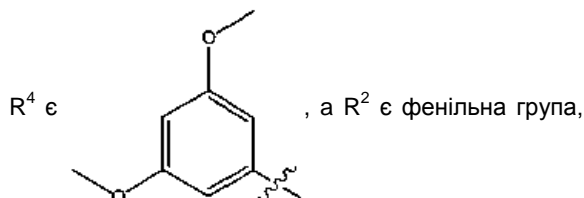


або

де R^8 і R^c є такими, як визначено вище, а R^2 є фенільною групою, заміщеною в положенні 3 або 4

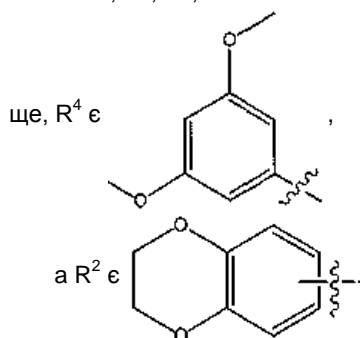
на . В одному з підваріантів $-OR^8$, R^8 є атом водню.

У двадцять третьому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище,

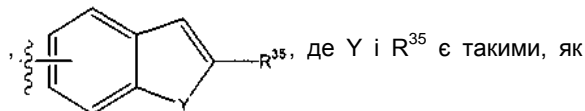
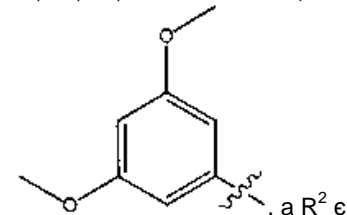


заміщена принаймні двома однаковими або різними групами R^8 , як визначено вище. Підходящими можуть бути сполуки згідно з Прикладами 340, 343, 349, 350 і 351.

У двадцять четвертому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено ви-

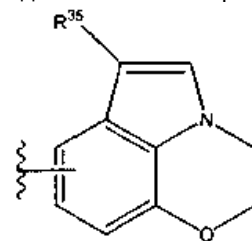


У двадцять п'ятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є



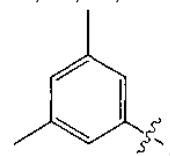
де Y і R^{35} є такими, як визначено вище. Підходящими є приклади сполук 368, 381, 382, 383 і 384.

У двадцять шостому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є



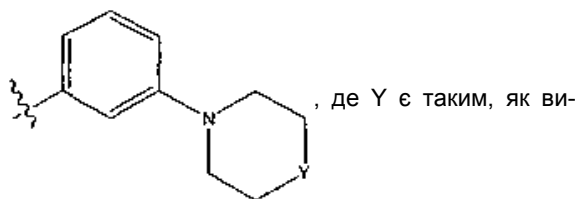
де R^{35} є таким, як визначено вище. Підходящими є приклади сполук 205 і 206.

У двадцять сьомому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є



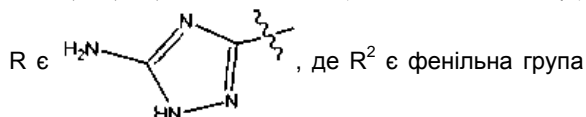
а R^2 є фенільна група, заміщена однією чи більше однаковими групами R^8 . Підходящими є приклади сполук 328, 329, 330, 341, 553, 554, 555, 556, 559 і 560.

У двадцять восьмому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , а R^2 є



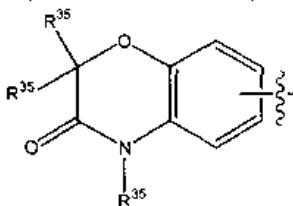
значено вище або є NR^{35} , а R^{35} є таким, як визначено вище. Підходящими є приклади сполук 1070, 1071, 1073, 1074, 1075, 1076, 1078, 1080, 1085, 1091 і 1092.

У двадцять дев'ятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище,

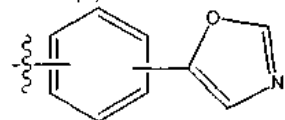


або індазол, заміщені однією чи більше, однаковими чи різними групами R^8 , як визначено вище. Підходящими є приклади сполук 1251, 1252, 1253, 1254 і 1255.

У тридцятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є

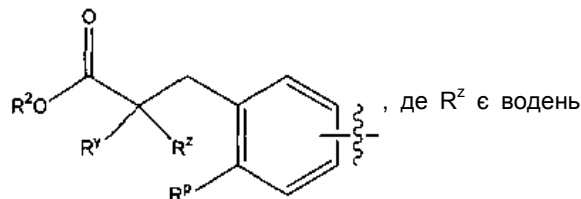


де кожний R^{35} незалежно є таким, як визначено вище, а R^2 є



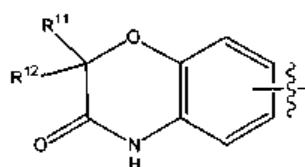
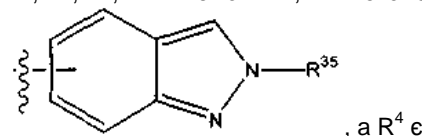
Підходящими є приклади сполук 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 1281, 1283, 1283, 1284, 1285, 1287, 1288, 1289, 1290 і 1291.

У тридцять першому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia), R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^4 є



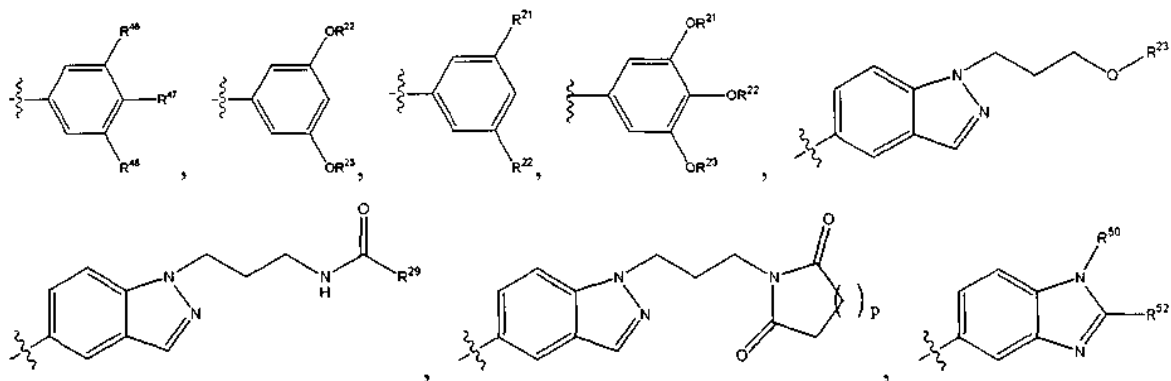
або група нижчого алкілу, R^x і R^y кожний незалежно є група нижчого алкілу, або, взяті разом, вони утворюють циклоалкіл, а R^p є атом галогену або група нижчого алкілу, а R^2 є таким, як визначено вище. Підходящими є приклади сполук 402, 403, 407, 408, 409 і 410.

У тридцять другому варіанті виконання сполук згідно зі структурними Формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^2 є

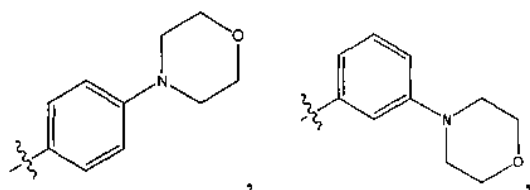


R^{11} і R^{12} кожний незалежно один від одного вибраний із сукупності, що складається із алкілу, алкокси, галогену, галоїдалкокси, аміноалкілу і гідроксиалкілу.

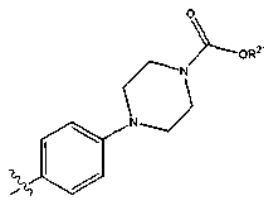
У тридцять третьому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, R^2 вибраний серед (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 ,



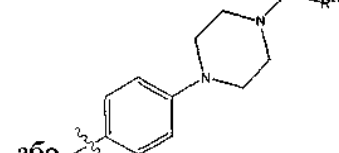
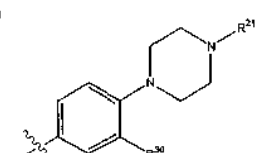
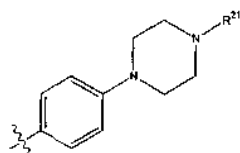
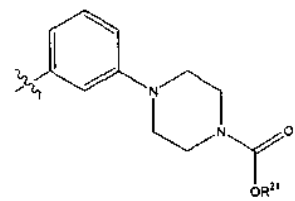
63



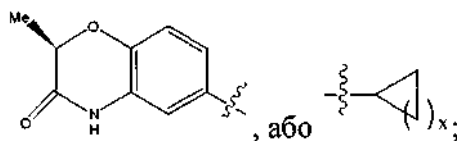
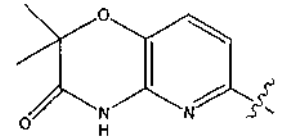
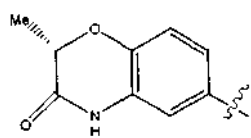
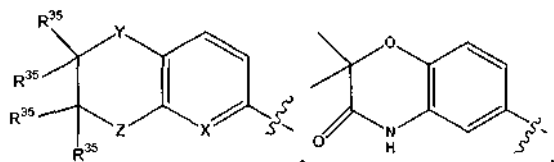
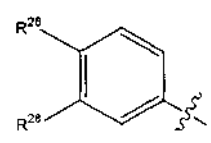
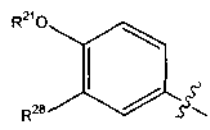
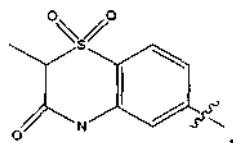
91000



64

R⁴

ε



R⁵, R⁶, R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, m і n є такими, як визначено вище;

кожний R²¹, R²² і R²³ незалежно один від одного є такий, як визначено вище, і зокрема, є алкільна група;

кожний R²⁸ відокремлено є галоген або алкокси; R²⁹ є (C1-C6) алкіл або (C3-C9) циклоалкіл; R³⁰ є алкільна група або галоген;

X вибраний із сукупності, що складається із N і CH;

Y, Z, R³⁵, R³⁶, R³⁷ і R³⁸ є такими, як визначено вище;

кожний R⁴⁶, R⁴⁷ і R⁴⁸ незалежно вибраний із сукупності, що складається із водню, алкілу, алкокси, гідроксилу, галогену, ізоксазолу, піперазину, N-алкілпіперазину, морфоліно і CH₃NHC(O)CH₂O- за умови, що R⁴⁶, R⁴⁷ і R⁴⁸ всі не є воднем і що один із R⁴⁶, R⁴⁷ і R⁴⁸ є ізоксазол, піперазину, N-алкілпіперазин, морфоліно або CH₃NHC(O)CH₂O-, тоді решта R⁴⁶, R⁴⁷ або R⁴⁸ є водень;

R⁵⁰ є алкільна група або -(CH₂)_qOH;

q є ціле число від 1 до 6;

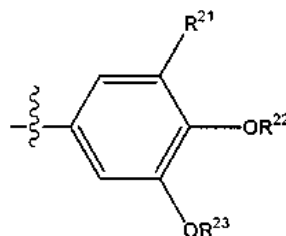
R⁵² є алкільна група або заміщена алкільна група;

p є 1, 2 або 3;

x=1-8.

У тридцять четвертому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R², R⁴, R⁵, L¹ і L² як було зазначено вище для їхніх відповідних структур (I) і (Ia), за умови,

що R² не є 3,4,5-триметоксифеніл, 3,4,5-три (C1-C6) алкоксифеніл або

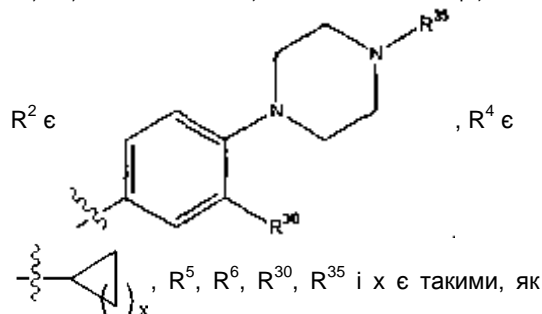


де R²¹, R²² і R²³ є такими, як визначено для R¹, R² і R³, відповідно до [U.S. Patent No. 6,235,746], опис якого включений тут шляхом посилання. В одному з підваріантів здійснення першого варіанта членом R²¹ є водень, галоїд, прямолінійний або розгалужений (C1-C6) алкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними групами R²⁵, гідроксил, (C1-C6) алкокси, в разі потреби заміщений однаковими або різними фенільними групами або R²⁵-групами, тиол (-SH), (C1-C6) алкілтіо, в разі потреби заміщений однаковими або різними фенільними або R²⁵-групами, аміногрупа (-NH₂), -NHR²⁶ або -NR²⁶R²⁶; R²² і R²³ незалежно один від одного є (C1-C6) прямолінійний або розгалужений алкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними R²⁵-групами; R²⁵ вибраний із сукупності, що складається із галоїду, гідроксилу, (C1-C6) алкокси, тиолу, (C1-C6) алкілтіо, (C1-C6) алкіламіно і (C1-C6) діалкіламіно; а кожний R²⁶ незалежно є (C1-

C6) алкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними фенільними або R^{25} -групами, або група $-C(O)R^7$, де R^7 є (C1-C6) алкіл, в разі потреби заміщений однаковими або різними фенільними або R^{25} -групами.

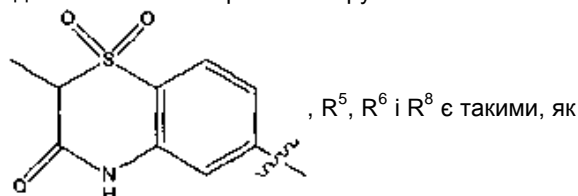
В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу R^{21} є метокси, в разі потреби заміщений однаковими або різними галоїдними групами, а R^{22} і R^{23} кожний незалежно один від одного є метил або етил, в разі потреби заміщений однаковими або різними галоїдними групами.

У тридцять п'ятому варіанті виконання сполук згідно зі структурними формулами (I) і (Ia) члени R^5 , R^6 , R^8 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище,



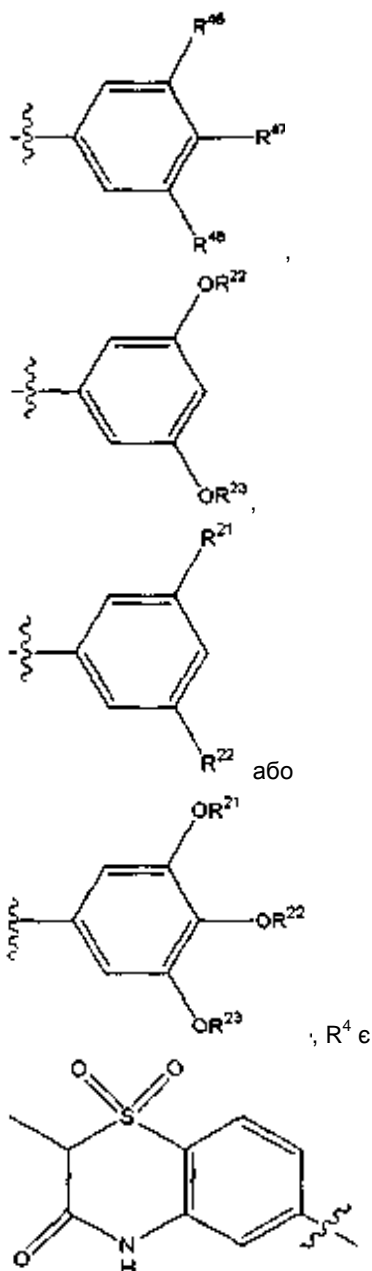
визначено вище. У деяких варіантах x є від 2 до 4. В інших варіантах групою R^{35} є метил. Можливі варіанти, в яких R^{30} є хлор, метил або трифторметил, а також інші варіанти, в яких R^5 є фтор, а R^6 є водень.

У тридцять шостому варіанті здійснення винаходу 2, 4-піримідиндіамінові сполуки мають структури, що відповідають формулам I і I(a), де R^2 вибраний із сукупності, що складається із (C1-C6) алкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C3-C8) циклоалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , циклогексила, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , 3-8-членного циклогетероалкілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , (C5-C15) арилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , фенілу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 , і 5-15-членного гетероарилу, в разі потреби заміщеного однаковими або різними групами R^8 . R^4 є



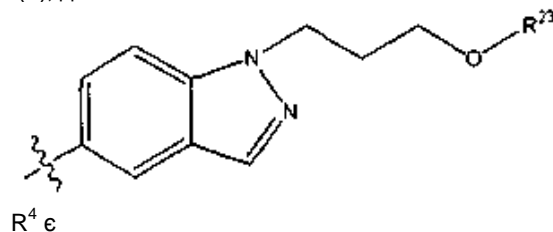
визначено вище. У деяких варіантах R^5 є атом фтору, а R^6 є атом водню. У деяких варіантах R^2 є ди- або тризаміщена фенільна група.

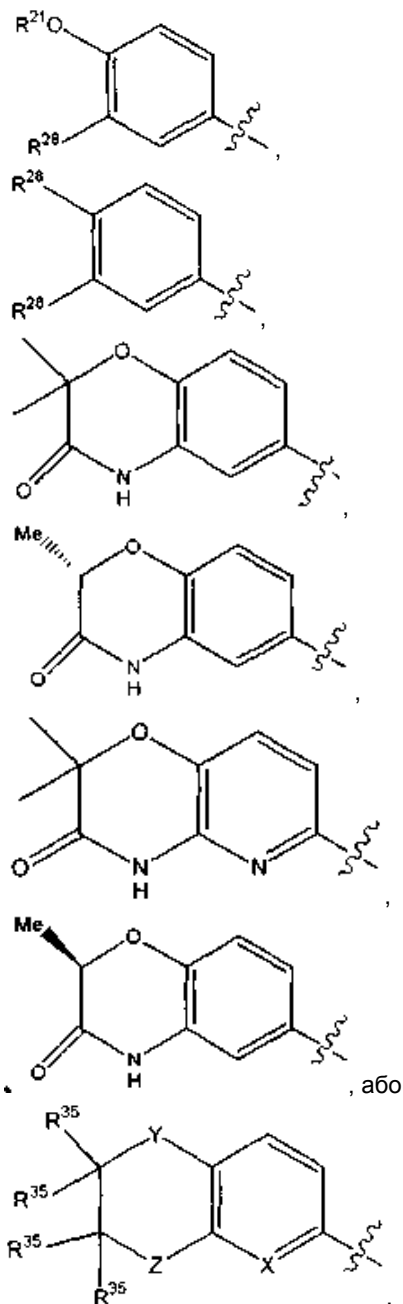
У тридцять сьомому варіанті здійснення винаходу пропонуються 2, 4-піримідиндіамінові сполуки, які мають структури згідно з формулами I і I(a), де R^2 є



а R^5 , R^6 , R^{22} і R^{23} , R^{46} , R^{47} і R^{48} є такими, як визначено вище; кожний R^{21} , незалежно один від одного, є алкільна група. У деяких варіантах R^5 є атом фтору, а R^6 є атом водню.

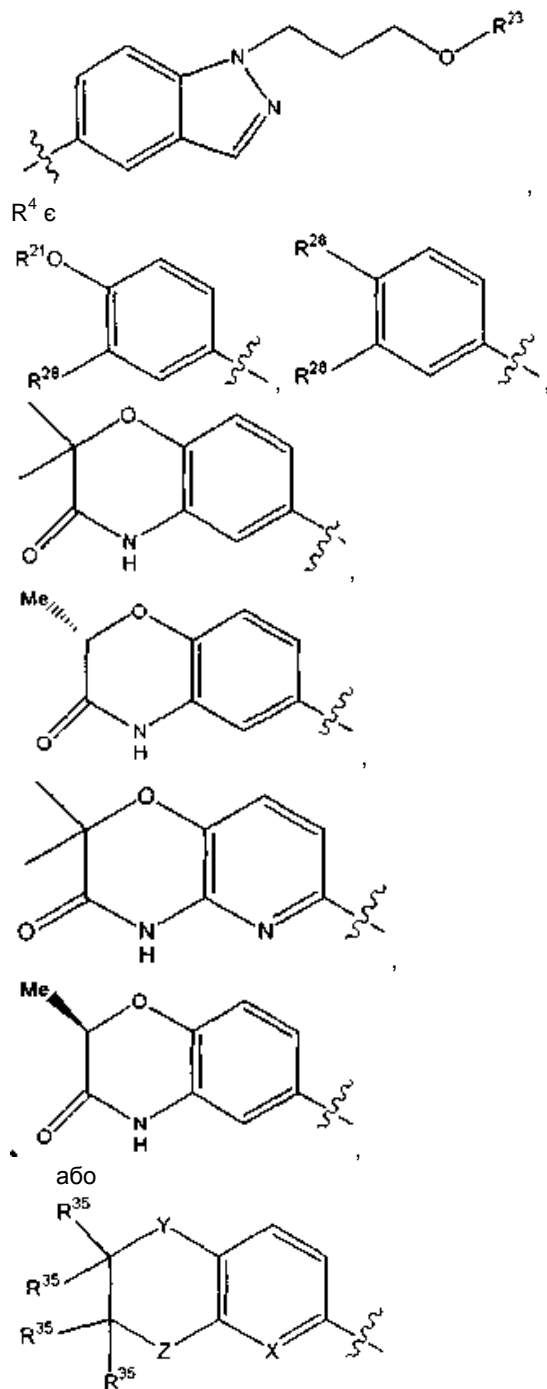
У тридцять восьмому варіанті його здійснення даний винахід стосується 2,4-піримідиндіамінових сполук, які мають структури згідно з формулами I і I(a), де R^2 є





$R^5, R^6, R^8, R^{21}, R^{23}, R^{28}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, m$ і n є такими, як визначено вище, а X вибраний із сукупності, що складається із N і CH . В одному з конкретних варіантів членом R^{28} є метоксигрупа. В одному з варіантів групою R^{23} є метил. Можливими є варіанти, де R^{21} є метильна група. В інших варіантах кожним R^{28} є хлор. Можливими є варіанти, де R^{21} є метильна група, а принаймні одним R^{28} є хлор. В одному з варіантів, R^{28} є метоксигрупа.

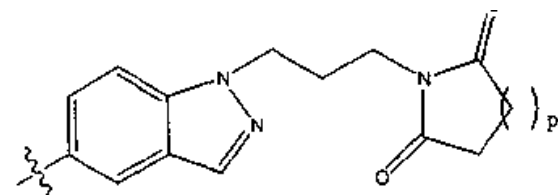
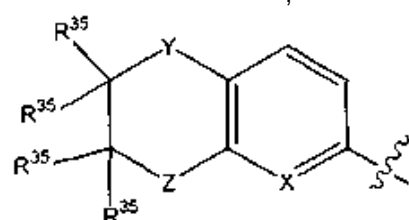
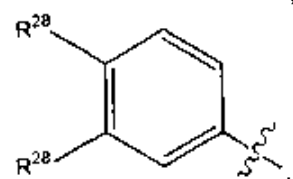
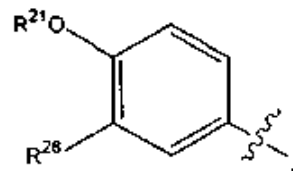
У тридцять дев'ятому варіанті здійснення даного винаходу пропонуються 10 піримідиндіамінові сполуки, які мають структури згідно з формулами I і I(a), де R^2 є



R^5, R^6, R^8, R^{21} , кожний $R^{28}, R^{29}, R^a, R^b, R^c, R^d, m$ і n, X, Y, Z , кожний R^{35} , кожний R^{36} , кожний R^{37} і R^{38} є такими, як визначено вище.

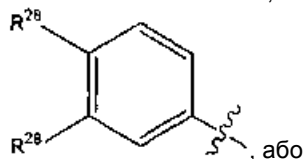
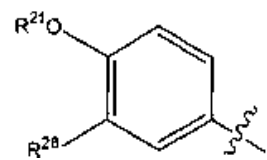
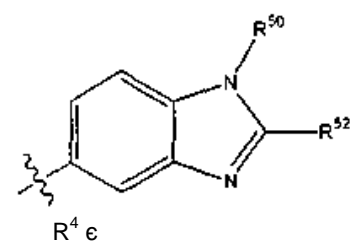
У деяких варіантах R^{29} є *t*-бутил. В інших варіантах R^{21} є метильна група. У деяких варіантах, кожним R^{28} є хлор. Можливим є також варіант, в якому R^{21} є метильна група, а принаймні одним із R^{28} є хлор.

У сороковому варіанті здійснення винаходу пропонуються 2,4-піримідиндіамінові сполуки, структури яких визначаються формулами I і I(a), де R є

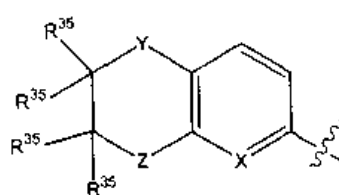
R⁴ є

R⁵, R⁶, R⁸, R²¹, кожний R²⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, m, n, p, X, Y, Z, кожний R³⁵, кожний R³⁶, кожний R³⁷ і R³⁸ є такими, як визначено вище. В одному з конкретних варіантів R²¹ є метильна група. В інших варіантах кожним R²⁸ є хлор. Можливими є також варіанти, в яких R²¹ є метильна група, а принаймні одним із R²⁸ є хлор. Згідно з ще одним варіантом даного винаходу р має величину 1 або 2.

У сорок першому варіанті його здійснення винахід стосується 2, 4-піримідиндіамінових сполук, структури яких описуються формулами I і I(a), де R² є



або



R⁵, R⁶, R⁸, R²¹, кожний R²⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, m, n, q, X, Y, Z, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R⁵⁰ і R⁵² є такими, як визначено вище.

У деяких випадках R⁵⁰ є -CH₂CH₂-OH або метил. В інших варіантах R⁵² є трифторметил. Згідно з ще одним варіантом даного винаходу принаймні одним R²⁸ є хлор. Можливим є варіант, у якому R⁵⁰ є метил і принаймні одним R²⁸ є хлор.

У сорок другому варіанті здійснення винаходу, який може застосовуватися від першого до сорок першого варіантів, елементом R⁵ піримідинового кільця є атом галогену, наприклад, фтор, а елементом R⁶ піримідинового кільця є атом водню.

У сорок третьому варіанті члени L¹ і L² є ковалентними зв'язками у випадках варіантів, описаних вище.

Винаходом охоплюються також різноманітні комбінації описаних вище сорока трьох варіантів його здійснення.

Для фахівця в даній галузі повинно бути цілком зрозуміло, що описані тут 2,4-піримідиндіамінові сполуки можуть містити функціональні групи, котрі для створення проліків можна маскувати прогрупами. Такі проліки звичайно, але не обов'язково, є фармакологічно неактивними доти, аж поки вони не будуть перетворені на форму активних ліків. Дійсно, багато серед активних 2,4-піримідиндіамінових сполук, наведених у Табл. 1, містять прочастини, які можуть піддаватися гідролізу або іншим чином розщеплюватися в умовах використання. Наприклад, естерні групи звичайно піддаються кислотно-каталізованому гідролізу з утворенням батьківської карбонової кислоти, коли вони перебувають у кислотних умовах шлунка, або основно-каталізованому гідролізу, коли вони перебувають в основних умовах кишечника або крові. Отже, при пероральному введенні пацієнту 2,4-піримідиндіаміни, що містять естерні частини, можуть розглядатися як проліки їхньої відповідної карбонової кислоти, незалежно від того, чи є їхня естерна форма фармакологічно активною. Багато серед наведених у Табл. 1 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом, що містять естери, є активними в їхній естерній формі "проліків".

У проліках згідно з даним винаходом будь-яка доступна функціональна частина може бути маскована прогрупою з утворенням проліків. Функціональними групами у 2,4-піримідиндіамінових сполуках, які можуть маскуватися прогрупами для включення у прочастину, можуть бути, наприклад, аміни (первинні і вторинні), гідроксили, сульфаніли (тіоли), карбоксили і т.д. У даній галузі відомі численні типи прогруп, підходящі для маскування таких функціональних груп і в результаті - утворення прочастин, які можуть розщеплюватися в бажаних умовах їх використання. Всі ці прогрупи, як відокремлено, так і в комбінаціях, можуть бути включені у проліках згідно з даним винаходом.

В одному з типових варіантів проліками згідно з даним винаходом є сполуки, що відповідають структурній формулі (I), де елементами R^c і R^d , окрім їхніх описаних вище альтернативних значень, може бути прогрупа.

Для фахівця цілком зрозуміло, що багато серед сполук і проліків за даним винаходом, а також різноманітні описані та ілюстровані тут види сполук можуть демонструвати явище таутомерії, конформаційної ізомерії, геометричної ізомерії та оптичної ізомерії. Наприклад, сполуки і проліки згідно з даним винаходом можуть містити один або більше хіральних центрів і/або подвійних зв'язків і внаслідок цього можуть існувати у формі стереоізомерів, наприклад, ізомерів з подвійним зв'язком (тобто, геометричних ізомерів), енантіомерів, діастереомерів та їх, наприклад, рацемічних сумішей. Сполуки і проліки згідно з даним винаходом можуть існувати також, наприклад, у декількох таутомерних формах, включаючи енольну форму, кетоформу та їх суміші. Оскільки наведені в даному описі і Формулі винаходу різноманітні назви, хімічні формули і графічні структури сполук можуть представляти лише одну із можливих таутомерних, конформаційних ізомерних, оптичних ізомерних або геометричних ізомерних форм, цілком зрозуміло, що даним винаходом охоплюються будь-які таутомерні, конформаційні ізомерні, оптичні ізомерні і/або геометричні ізомерні форми сполук або проліків, що мають одну чи більше описаних тут сфер корисності, а також суміші цих різноманітних ізомерних форм. У випадках обмеженого обертання навколо структури 2,4-піримідиндіамінового ядра є можливими також отропізомери, які також можуть утворювати певний специфічний ряд сполук за даним винаходом.

Крім того, для фахівця цілком зрозуміло, що в тих випадках, коли перелік альтернативних замісників містить члени, котрі через вимоги до валентності або з інших причин не можуть використовуватися для заміщення конкретної групи, наданий перелік передбачає включення в нього тих його членів, що є підходящими для заміщення даної конкретної групи. Так, наприклад, хоча всі перелічені альтернативи для R^b можуть використовуватися для заміщення алкільної групи, деякі з альтернатив, такі як $=O$, не можуть використовуватися для заміщення фенільної групи. У цьому випадку передбачається можливість використання лише певних комбінацій пар груп-замісників.

Сполуки і/або проліки згідно з даним винаходом можуть ідентифікуватися як за їхньою хімічною структурою, так і за їхньою хімічною назвою. У тих випадках, коли хімічна структура і хімічна назва сполуки не відповідають одна одній, ідентифікувати дану сполуку слід за її хімічною структурою.

Залежно від природи різноманітних замісників 2,4-піримідиндіамінові сполуки і проліки згідно з даним винаходом можуть мати форму солей. Це можуть бути підходящі для фармацевтичного застосування ("фармацевтично прийнятні") солі, підходящі для ветеринарії і т.п. Такі солі можуть одержуватися із кислот або основ за допомогою способів, добре відомих фахівцям у даній галузі.

В одному з варіантів здійснення винаходу підходящою сіллю є фармацевтично прийнятна сіль.

У загальному випадку фармацевтично прийнятними є солі які мають одну чи більше із бажаних фармакологічних активностей батьківської сполуки і які є підходящими для введення людям. До числа фармацевтично прийнятих солей належать адитивні солі кислот, що утворюються з неорганічними або з органічними кислотами. До числа неорганічних кислот, підходящих для утворення фармацевтично прийнятих адитивних солей кислот входять, але не обмежуються, наприклад, галогеноводневі кислоти (наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота і т.д.), сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п. Органічними кислотами, підходящими для утворення фармацевтично прийнятих адитивних солей кислот, є, наприклад, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, щавлева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, пальмітинова кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, алкілсульфофосфати (наприклад, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, і т.д.), арилсульфофосфати (наприклад, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-тулуолсульфонова кислота, циклоалкілсульфофосфати (наприклад, камфорсульфонова кислота), 4-метилбіцикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкгопетонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтонова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота і т.п.

Фармацевтично прийнятними солями є також такі, в котрих кислотний протон, наявний у батьківської сполуки, є або заміщений на іон металу (наприклад, іон лужного металу, іон лужноземельного металу або іон алюмінію), іон амонію або утворює координаційну сполуку з органічною основою (наприклад, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, N-метилглюкамін, морфоліном, піперидином, диметиламіном, діетиламіном і т.д.).

Цілком зрозуміло, що 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом, а також їх солі, можуть мати в тому числі форму гідратів, сольватів і N-оксидів.

Способи синтезу

Синтез сполук і проліків згідно з даним винаходом може здійснюватися за допомогою найрізноманітніших способів із доступних у продажу вихідних матеріалів або із матеріалів, синтезованих за допомогою добре відомих способів. Підходящі типові способи, які можуть застосовуватися для синтезу 2,4-піримідиндіамінових сполук і проліків згідно з даним винаходом описані, наприклад, у [U.S. Patent No. 5,958,935, U.S. Patent Application 10/355,543, подана 31 січня 2003р. (US Publication US20040029902-A1), WO 03/063794, опублікована

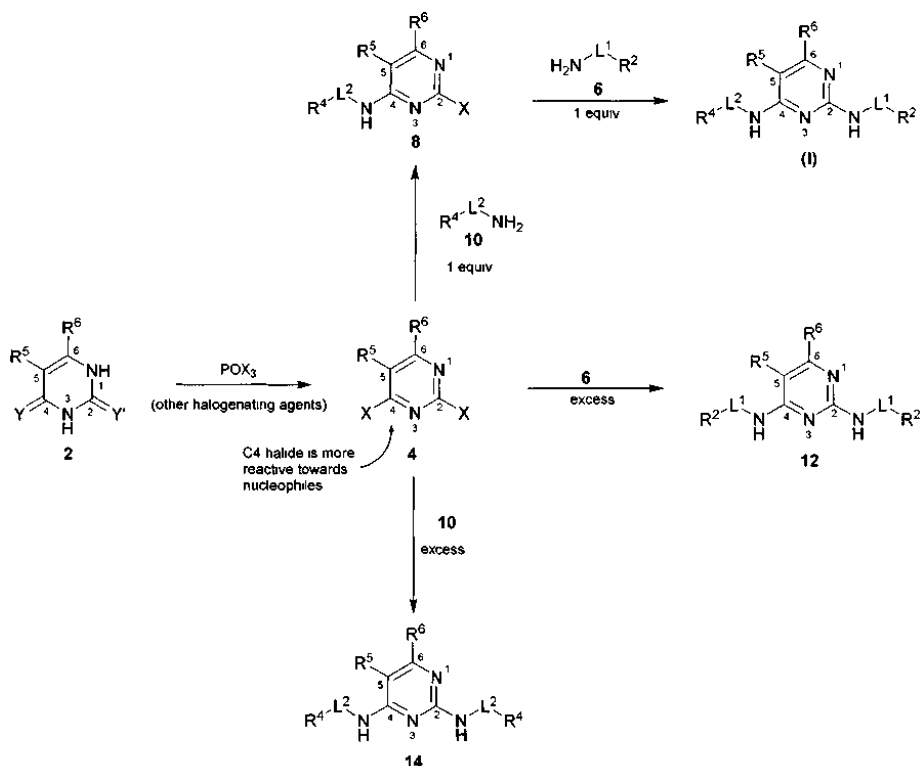
1 серпня 2003р., U.S. Patent Application 10/631,029, подана 29 липня 2003р. і WO 2004/014382, опублікована 19 лютого 2004р.], описи яких включені тут шляхом посилання. Всі сполуки, що мають структурні формули (I), (Ia) і (II), можуть одержуватися за допомогою цих способів, пристосованих до конкретних умов.

Деякі способи синтезу, які можуть застосовуватися для одержання 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом, описані нижче, у

відповідних розділах Схеми (I)-(XI). На Схемах (I)-(XI) сполуки, що мають однакові позначення, мають так само подібні одна одній структури. Ці способи можуть бути пристосовані звичайним шляхом для синтезу проліків, що відповідають структурній формулі (II).

В одному з типових варіантів здійснення винаходу синтез запропонованих сполук може проводитися із заміщених або незаміщених урацилів або тіоурацил, як показано нижче, на Схемі (I).

Схема (I)



иси на схемі:

equiv:
excess:
other halogenating agents:

C4 halide is more reactive towards nucleophiles:

еквівалент
надлишок
інші агенти
галогенування
галогенід C4 є більш активним
по відношенню до нуклеофілів

На Схемі (I) елементи R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹ і L² є такими, як визначено вище, в поясненні до структурної формули (I), X є галоген (наприклад, F, Cl, Br або I), а Y і Y' кожний незалежно один від одного вибраний із сукупності, що складається із O і S. На Схемі (I) урацил або тіоурацил 2 утворює дигалоїди в положеннях 2- і 4 при використанні стандартного агента галогенування POX₃ (або іншого стандартного агента галогенування) у стандартних умовах з одержанням 2,4-бісгалоген-піримідину 4. Залежно від замісника R⁵ у піримідині 4 галоїд у положенні C4 має більш високу хімічну активність по відношенню до нуклеофілів, ніж галоїд у положенні C2. Ця різниця в хімічній активності може використовуватися для синтезу 2,4-

піримідиндіамінів, що описуються структурною формулою (I), шляхом проведення спочатку реакції 2,4-бісгалоген-піримідину 4 з одним еквівалентом аміну 10, одержуючи 4N-заміщений-2-галоген-4-піримідин 8, а потім з аміном 6, одержуючи в результаті 2,4-піримідиндіамін, що має структурну формулу (I). 2N,4N-біс(заміщений)-2,4-піримідиндіаміни 12 і 14 можуть одержуватися шляхом проведення реакції 2,4-бісгалоген-піримідину 4 з надлишком 6 або 10, відповідно.

У більшості випадків на практиці галоїд C4, як показано на цій схемі, має більш високу хімічну активність по відношенню до нуклеофілів. Проте, цілком зрозуміло, що замісник R⁵ залежно від його

природи може змінювати свою хімічну активність. Наприклад, якщо R^5 є трифторметилом, утворюється суміш 50:50 4N-заміщеного-4-піримідинаміну 8 з відповідним 2N-заміщеним-2-піримідинаміну. Фахівцям у даній галузі добре відомо, що незалежно від природи замісника R^5 керування зонною селективністю реакційної суміші може здійснюватися шляхом регулювання розчинника та інших умов синтезу (наприклад, температури).

Реакції, відображені на Схемі (I), можуть проводитися з більшою швидкістю в разі застосування надвисокочастотного нагріву реакційної суміші. При нагріві цим засобом можуть застосовуватися такі умови: витримування при 175°C в етанолі протягом 5-20 хв. у реакторі Сміта (Personal Chemistry) в герметично закритій посудині (під тиском 20 бар).

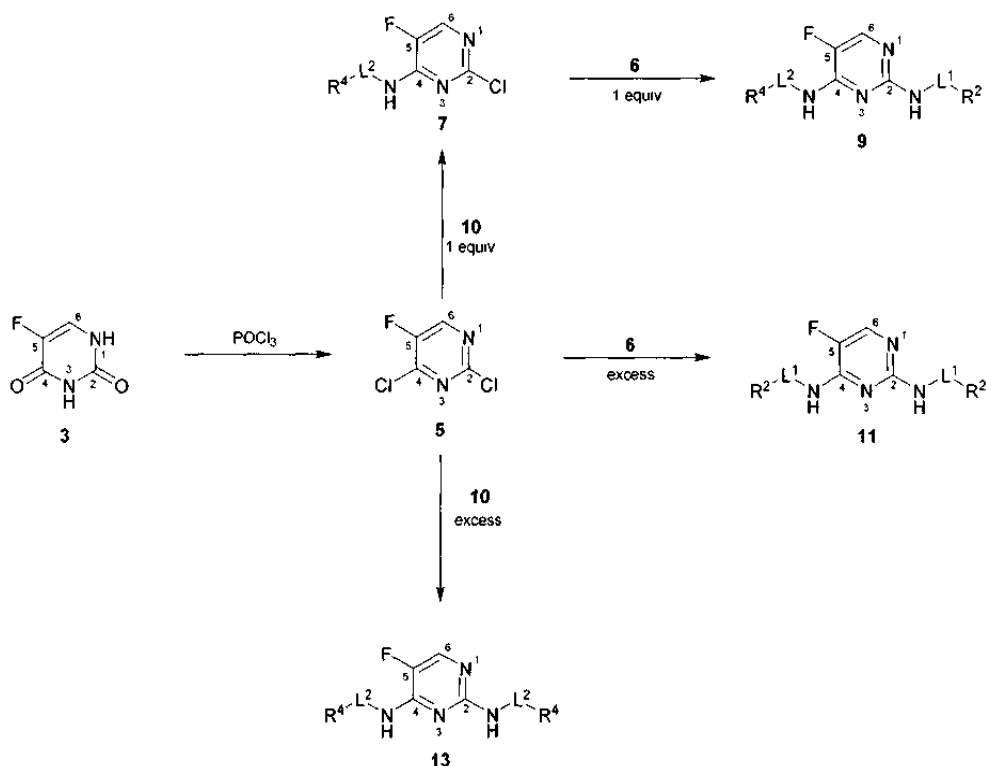
Вихідний урацил або тіоурацил 2 може бути придбаний із комерційних джерел або приготований за допомогою стандартних методів органічної хімії. Як вихідні матеріали процесу, відображеного на Схемі (I), можуть використовуватися, наприклад, такі марки продажних урацилу і тіоурацилу: урацил (Aldrich #13,078-8; CAS Registry 66-22-8); 2-тіоурацил (Aldrich #11,558-4; CAS Registry 141-90-2); 2,4-дитіоурацил (Aldrich #15,846-1; CAS Registry 2001-93-6); 5-ацетоурацил (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 6214-65-9); 5-азидоурацил; 5-аміноурацил (Aldrich #85,528-6; CAS Registry 932-52-5); 5-бромуррацил (Aldrich #85,247-3; CAS Registry 51-20-7); 5-(транс-2-бромвініл)урацил (Aldrich #45,744-2; CAS Registry 69304-49-0); 5-(транс-2-хлорвініл)урацил (CAS Registry 81751-48-2); 5-(транс-2-карбоксивініл)урацил; урацил-5-карбонова кислота (2,4-дигідроксипіримідин-5-карбонової кислоти гідрат; Aldrich #27,770-3; CAS Registry 23945-44-0); 5-хлоруррацил (Aldrich #22,458-8; CAS Registry 1820-81-1); 5-ціаноурацил (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 4425-56-3); 5-етилурацил (Aldrich #23,044-8; CAS Registry 4212-49-1); 5-етенілурацил (CAS Registry 37107-81-6); 5-фторурацил (Aldrich #85,847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-йодурацил (Aldrich #85,785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-метилурацил (тимін; Aldrich #13,199-7; CAS Registry 65-71-4); 5-нітроурацил (Aldrich #85,276-7; CAS Registry 611-08-5); урацил-5-сульфамінова кислота (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 5435-16-5); 5-(трифторметил)урацил (Aldrich #22,327-1; CAS Registry 54-20-6); 5-(2,2,2-трифторетил)урацил (CAS Registry 155143-31-6); 5-(пентафторетил)урацил (CAS Registry 60007-38-3);

6-аміноурацил (Aldrich #A5060-6; CAS Registry 873-83-6) урацил-6-карбонова кислота (оротова кислота; Aldrich #0-840-2; CAS Registry 50887-69-9); 6-метилурацил (Aldrich #D11,520-7; CAS Registry 626-48-2); урацил-5-аміно-6-карбонова кислота (5-амінооротова кислота; Aldrich #19,121-3; CAS Registry #7164-43-4); 6-аміно-5-нітрозоурацил (6-аміно-2,4-дигідрокси-5-нітрозопіримідин; Aldrich #27,689-8; CAS Registry 5442-24-0); урацил-5-фтор-6-карбонова кислота (5-фтороротова кислота; Aldrich #42,513-3; CAS Registry 00000-00-0); і урацил-5-нітро-6-карбонова кислота (5-нітрооротова кислота; Aldrich #18,528-0; CAS Registry 600779-49-9). Крім того, 5-, 6- і 5,6-заміщені урацили і/або тіоурацили можуть бути отримані від фірми General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, Alberta, CA (www.generalintermediates.com) і/або від фірми Interchim, France (www.interchim.com), або ж можуть бути приготовані за допомогою стандартних методів. У подальшому будуть дані численні посилання на літературні джерела з інформацією щодо підходящих способів синтезу.

Аміни 6 і 10 можуть бути отримані із комерційних джерел або можуть бути синтезовані за допомогою стандартних методів. Наприклад, підходящі аміни можуть бути синтезовані із нітропопередників за стандартною хімічною технологією. Деякі типові реакції описані тут у розділі Приклади, див. також [Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. і John Wiley & Sons, Inc].

Для фахівця в даній галузі повинно бути цілком зрозуміло, що в деяких випадках аміни 6 і 10 і/або замісники R^5 і/або R^6 в урацилі або тіоурацилі 2 можуть містити функціональні групи, що потребують захисту під час синтезу. При цьому потрібна захисна група залежить безпосередньо від типу функціональної групи, що потребує захисту, і може бути легко визначена фахівцем у даній галузі. Рекомендації щодо добору підходящих захисних груп, а також технологічних принципів їх приєднання і видалення, можна знайти, наприклад, у публікації [Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3d Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)] і літературних джерелах за зробленими в ній посиланнями (далі скорочено "Greene & Wuts").

Конкретний приклад здійснення способу синтезу за Схемою (I) із вихідного 5-фторурацилу (Aldrich #32,937-1) ілюстрований на Схемі (Ia).



де equiv: еквівалент
excess: надлишок

На Схемі (Ia) елементи R^2 , R^4 , L^1 і L^2 є такими, як визначено вище, в поясненні до Схеми (I). Згідно зі Схемою (Ia) 5-фторурацил 3 галогенують POCl_3 , одержуючи 2,4-дихлор-5-фторпіримідин 5, який після цього вступає в реакцію з узятим у надлишку аміном 6 або 10, утворюючи N2,N4-біс-заміщений 5-фтор-2,4-піримідиндіамін 11 або 13, відповідно. В альтернативному варіанті не-біс-2N,4N-двозаміщений-5-фтор-2,4-піримідиндіамін 9 може бути одержаний

за допомогою реакції 2,4-дихлор-5-фторпіримідину 5 з одним еквівалентом аміну 10 (з одержанням 2-хлор-N4-заміщеного-5-фтор-4-піримідинаміну 7), а після цього - з одним чи більше еквівалентами аміну 6.

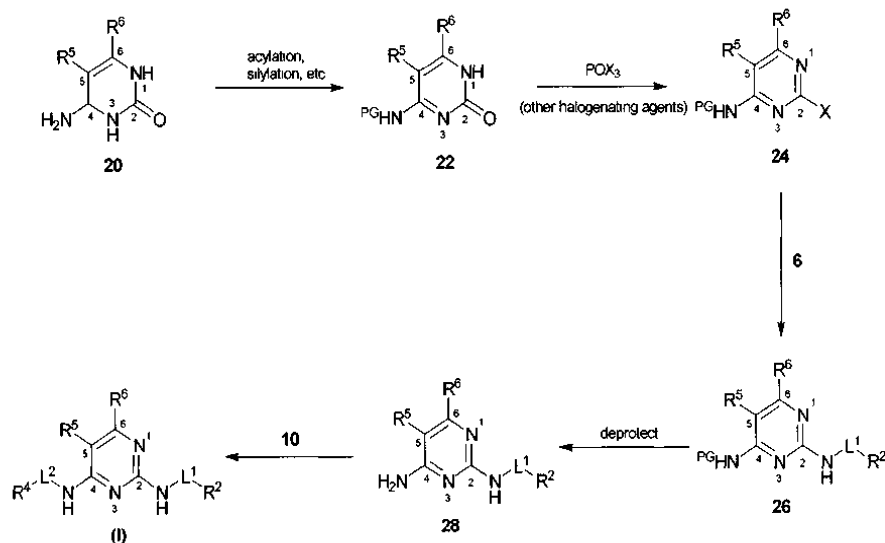
В іншому типовому варіанті цього способу 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані із заміщених або незаміщених цитозинів, як показано на Схемах (IIa) і (IIb).

79

91000

80

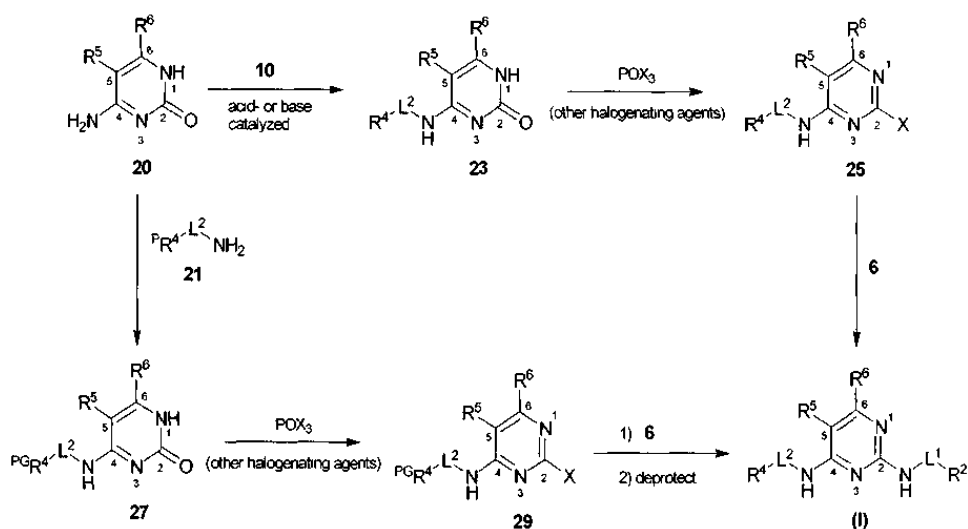
Схема (IIa)



Написи на схемі:

acylation, silylation, etc.: ацилювання, силілування і т.д.
 other halogenating agents: інші галогенувальні агенти
 deprotect: зняття захисту

Схема (IIb)



Написи на схемі:

acid or base catalyzed: кислотний або основний каталіз
 other halogenating agents: інші галогенувальні агенти
 deprotect: зняття захисту

На Схемах (IIa) і (IIb) елементи R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L² і X є такими, як визначено вище в поясненні до Схеми (I), а PG означає захисну групу. Згідно зі Схемою (IIa) екзоциклічний амін у положенні C4 цитозину 20 спочатку захищають підходящою захисною групою PG з одержанням N4-захищеного цитозину 22. Рекомендації щодо підходящих для цього процесу захисних груп можна знайти в публікації [Vorbruggen and Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Синтез, John Wiley & Sons, NY, pp. 1-631 ("Vorbruggen")]. Захищений цитозин 22 галогенують у положенні C2 стандар-

тним гало гені затором і у стандартних умовах, одержуючи в результаті 2-хлор-4N-захищений-4-піримідинамін 24. У результаті реакції з аміном 6, зняття захисту з C4 екзоциклічного аміну і наступної реакції з аміном 10 одержують 2,4-піримідиндіамін, що відповідає структурній формулі (I).

В альтернативному варіанті згідно зі Схемою (IIb) цитозин 20 приводять у взаємодію з аміном 10 або захищеним аміном 21, одержуючи N4-заміщений цитозин 23 або 27, відповідно. Ці заміщені цитозини далі піддають галогенуванню

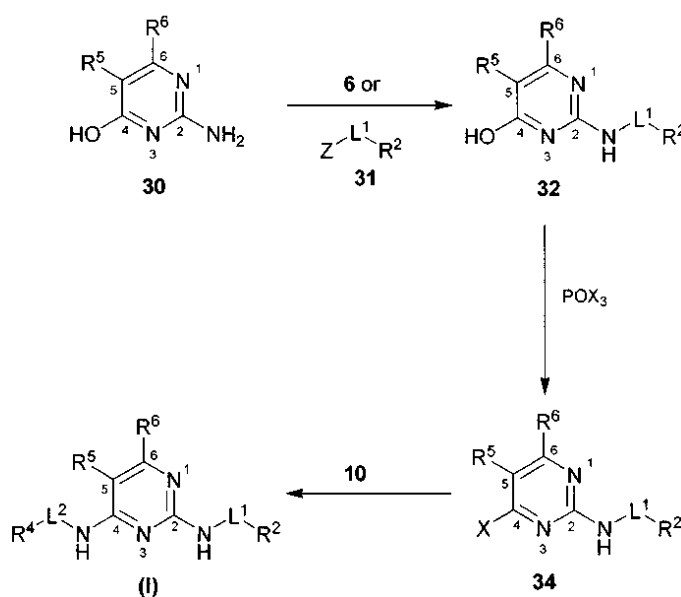
подібно описаному вище, позбавленню захисту (у випадку N4-заміщеного цитозину 27) і реакції з аміном 6, у результаті чого утворюється 2,4-піримідиндіамін що відповідає структурній формулі (I).

Серед доступних у продажу цитокінів, що можуть використовуватися як вихідні матеріали в процесах згідно зі Схемами (IIa) і (IIb), можна назвати, наприклад, цитозин (Aldrich #14,201-8; CAS Registry 71-30-7); N⁴-ацетилцитозин (Aldrich #37,791-0; CAS Registry 14631-20-0); 5-фторцитозин (Aldrich #27,159-4; CAS Registry 2022-85-7); і 5-(трифторметил)цитозин. У процесах згідно зі Схемою (IIa) як вихідні можуть використовуватися також цитозини, що постачаються

фірмою General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, Alberta, CA (www.generalintermediates.com) та фірмою Interchim, France (www.interchim.com), або ж приготовані власними силами за допомогою стандартних методів. У подальшому будуть дані численні посилання на літературні джерела стосовно підходящих способів синтезу цих матеріалів.

В іншому типовому варіанті 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані із заміщених або незаміщених 2-аміно-4-піримідинолів, як показано нижче на Схемі (III).

Схема (III)



На Схемі (III) елементи R², R⁴, R⁵, R⁶, L¹, L² і X є такими, як визначено вище в поясненні до Схеми (I), а Z є група, що відходить, як це більш докладно описано в поясненні до Схеми IV (див. нижче). На Схемі (III) 2-аміно-4-піримідинол 30 приводять у взаємодію з аміном 6 (або із захищеним в разі потреби аміном 21), одержуючи N2-заміщений-4-піримідинол 32, який піддають галогенуванню, як було описано вище, з одержанням N2-заміщеного-4-галогід-2-піримідинаміну 34. Після необов'язкового зняття захисту (наприклад, якщо у першу стадію використовувався захищений амін 21) і наступної реакції з аміном 10 одержують 2,4-піримідиндіамін, що відповідає структурній формулі (I). В альтернативному варіанті може використовуватися реакція піримідинолу 30 з ацилювальним агентом 31.

Як вихідні матеріали в цих процесах можуть використовуватися доступні у продажу 2-аміно-4-піримідиноли 30, серед яких підходящими можна

назвати, наприклад, 2-аміно-6-хлор-4-піримідинолгідрат (Aldrich #A4702-8; CAS Registry 00000-00-0) і 2-аміно-6-гідрокси-4-піримідинол (Aldrich #A5040-I; CAS Registry 56-09-7). Крім того, підходящими для Схеми (III) є 2-аміно-4-піримідиноли 30, що постачаються фірмою General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, Alberta, C A (www.generalintermediates.com) та фірмою Interchim, France (www.interchim.com), або ж приготовані власними силами за допомогою стандартних методів. У подальшому будуть дані численні посилання на літературні джерела стосовно підходящих способів синтезу цих матеріалів.

В альтернативному варіанті 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом можуть бути приготовані із заміщених або незаміщених 4-аміно-2-піримідинолів, як показано нижче на Схемі (IV).

В іншому типовому варіанті 2,4-піримидиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом одержують із 2-хлор-4-амінопіримидинів або 2-аміно-4-хлорпіримидинів, як показано нижче на Схемі (V).

The reaction scheme illustrates the synthesis of pyrimidine derivatives (I) through two parallel pathways.
 Pathway 1: Starting material **50** (a pyrimidine ring with substituents R^5 , R^6 , a chlorine atom at position 4, and an amino group at position 2) reacts with reagent **10** to form intermediate **52** (where the amino group is substituted with R^4-L^2). Intermediate **52** then reacts with reagent **6 or 31** to yield product **(I)**.
 Pathway 2: Starting material **54** (a pyrimidine ring with substituents R^5 , R^6 , an amino group at position 4, and a chlorine atom at position 2) reacts with reagent **44** to form intermediate **56** (where the amino group is substituted with R^4-L^2). Intermediate **56** then reacts with reagent **6** to yield product **(I)**.
 The final product **(I)** is a 2,4-disubstituted pyrimidine with substituents R^5 , R^6 , R^4-L^2 at position 4, and R^1-L^1 at position 2.

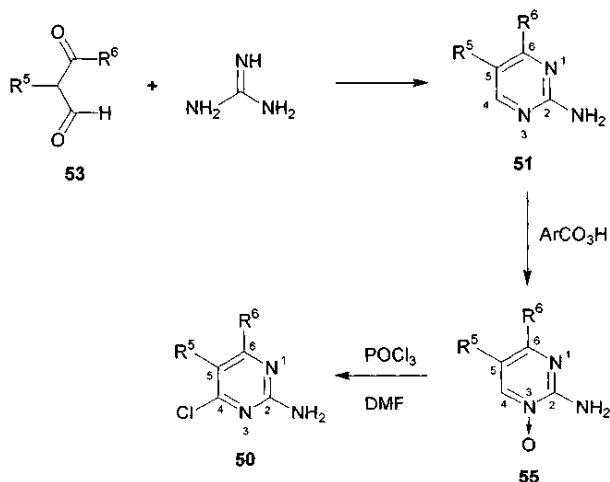
У продажу є різноманітні піримідини 50 і 54, підходящі для застосування їх як вихідних матеріалів в процесі за Схемою (V). Це є, наприклад: 2-аміно-4,6-дихлорпіримідин (Aldrich #A4860-1; CAS Registry 56-05-3); 2-аміно-4-хлор-6-метоксипіримідин (Aldrich #51,864-6; CAS Registry 5734-64-5); 2-аміно-4-хлор-6-метилпіримідин (Aldrich #12,288-2; CAS Registry 5600-21-5); і 2-аміно-4-хлор-6-метилтіопіримідин (Aldrich #A4600-5; CAS Registry 1005-38-5). Крім того, підходящі піримідинові вихідні матеріали поста-чаються також фірмою General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, Alberta, CA (www.generalintermediates.com) та фірмою

Interchim, France (www.interchim.com). Поряд з цим вони можуть бути приготовані за допомогою стандартних методів. У подальшому будуть дані численні посилання на літературні джерела сто-

совно підходящих способів синтезу цих матеріалів.

В альтернативному варіанті 4-хлор-2-піримідинаміни 50 можуть бути приготовані так, як показано на Схемі (Va).

Схема (Va)

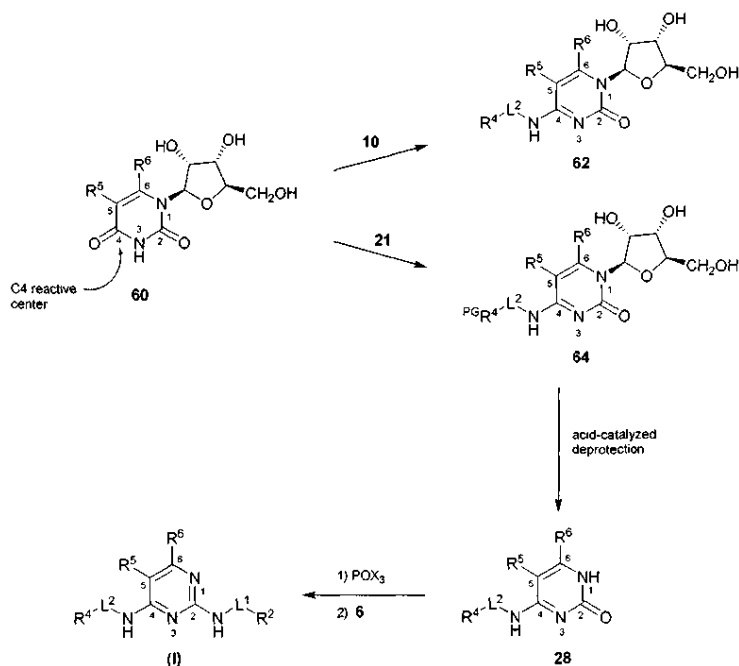


На Схемі (Va) елементи R^5 і R^6 є такими, як визначено вище для структурної формули (I). У цьому процесі дикарбоніл 53 приводять у взаємодію з гуанідом, одержуючи 2-піримідинамін 51. Далі проводять реакцію цього продукту з перекислою на зразок m-хлорпербензойної чи трифторпероцтової кислоти, або з комплексом пероксиду водню з сечовиною, отримуючи N-оксид 55,

який піддають галогенуванню, одержуючи 4-хлор-2-піримідинамін 50. Відповідні 4-галогід-2-піримідинаміни можуть бути одержані при застосуванні підходящих реагентів галогенування.

В іншому типовому варіанті 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом одержують із заміщених або незаміщених уридинів, як показано на Схемі (VI).

Схема (VI)



Написи на

схемі:

C4 reactive center:

активний центр C4

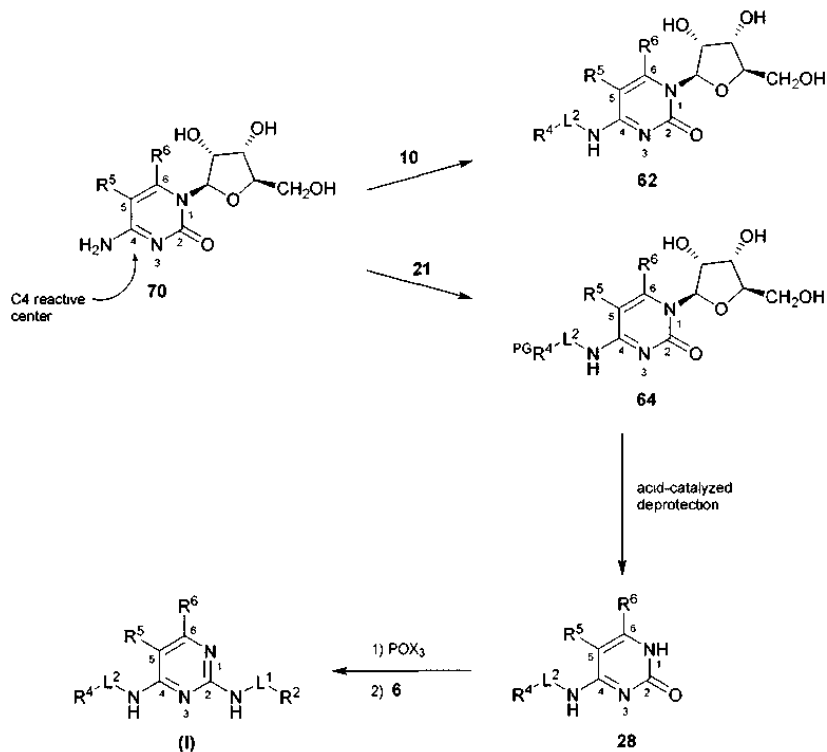
Acid-catalyzed deprotection: кислотно-каталізоване зняття захисту

На Схемі (VI) елементи R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 і X є такими, як визначено вище, в поясненні до Схеми (I), а верхній індекс PG означає захисну групу, як описано в поясненні до Схеми (IIb). Згідно зі Схемою (VI) уридин 60 має хімічно активний центр C4, завдяки якому продуктом реакції з аміном 10 або із захищеним аміном 21 є N4-заміщений цитидин 62 або 64, відповідно. Після кислотного-каталізованого зняття захисту з N4-заміщеного 62 або 64 (коли "PG" являє собою

нестійку до кислот захисну групу) утворюється N4-заміщений цитозин 28, котрий у подальшому може бути підданий галогенуванню в положенні C2 і реакції з аміном 6, у результаті чого утворюється 2,4-піримідиндіамін, що відповідає структурній формулі (I).

Аналогічним чином цитидини можуть використовуватися як вихідні матеріали також у процесі, ілюстрованому на на Схемі (VII).

Схема (VII)



Написи на

схеми:

C4 reactive center: активний центр C4

Acid-catalyzed deprotection: кислотно-каталізоване зняття захисту

На Схемі (VII) елементи R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 і X є такими, як визначено вище, в поясненні до Схеми (I), а верхній індекс PG означає захисну групу аналогічно описаному вище. Згідно зі Схемою (VII), цитидин 70, подібно уридину 60, має хімічно активний центр у положенні C4, внаслідок чого продуктом реакції з аміном 10 або із захищеним аміном 21 є N4-заміщений цитидин 62 або 64, відповідно. Після цього цитидини 62 і 64 піддаються обробці, аналогічній описаній в поясненні до Схеми (VI), з утворенням 2,4-піримідиндіаміну, що відповідає структурній формулі (I).

На Схемах (VI) і (VII) як приклади розглянуто процеси із застосуванням рибозилнуклеозидів, але для досвідченого фахівця цілком зрозуміло, що в цих процесах так само будуть працювати відповідні 2'-дезоксирибо- і 2',3'-дидезоксирибонуклеозиди, а також такі нуклео-

зиди, як цукри або аналоги цукру, відмінні від рибози.

У даній галузі відомі численні уридины і цитидини, які можуть використовуватися як вихідні матеріали в процесах за Схемами (VI) і (VII), і серед них, наприклад: 5-трифторметил-2'-дезоксцитидин (Chem. Sources #ABCR F07669; CAS Registry 66,384-66-5); 5-бромурин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 957-75-5); 5-йод-2'-дезоксирин (Aldrich #1-775-6; CAS Registry 54-42-2); 5-фторурин (Aldrich #32,937-1; CAS Registry 316-46-1); 5-йодурин (Aldrich #85,259-7; CAS Registry 1024-99-3); 5-(трифторметил)урин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8); 5-трифторметил-2'-дезоксирин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8). Крім того, уридины і цитидини, підходящі для використання їх як вихідних матеріалів на Схемах (VI) і (VII), постачаються фірмами General Intermediates of Canada, Inc.,

Edmonton, Alberta, CA
(www.generalintermediates.com) та Interchim,
France (www.inierchim.com), або можуть бути при-
готовані за допомогою стандартних методів. У
подальшому будуть дані численні посилання на
літературні джерела стосовно підходящих спосо-
бів синтезу цих матеріалів.

Як показано на Схемах (VIII) і (IX), 2,4-
піримідиндіамінові сполуки згідно з даним вина-
ходом можуть одержуватися також із заміщених
піримідинів, у яких замісником є, наприклад,
хлор.

Схема (VIII)

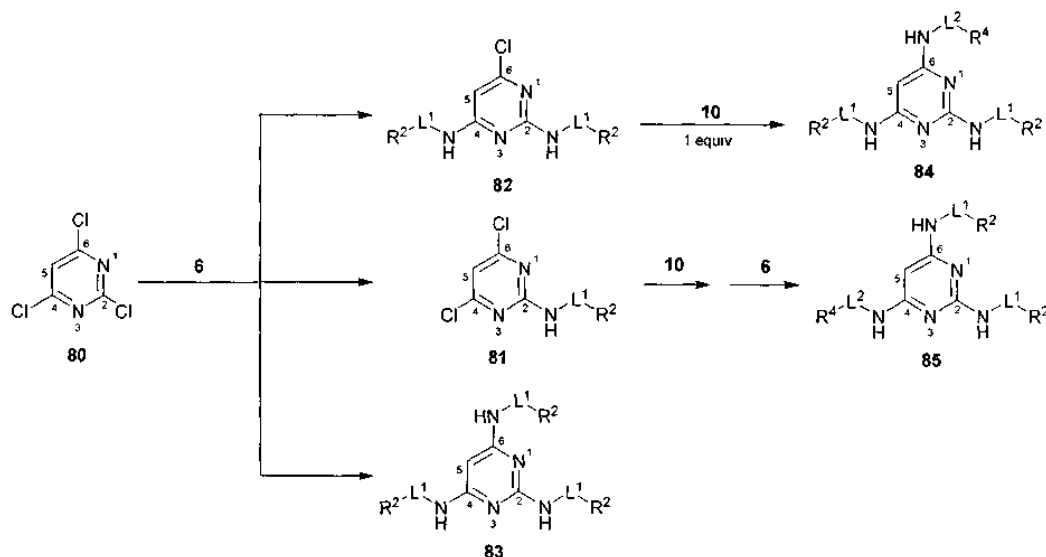
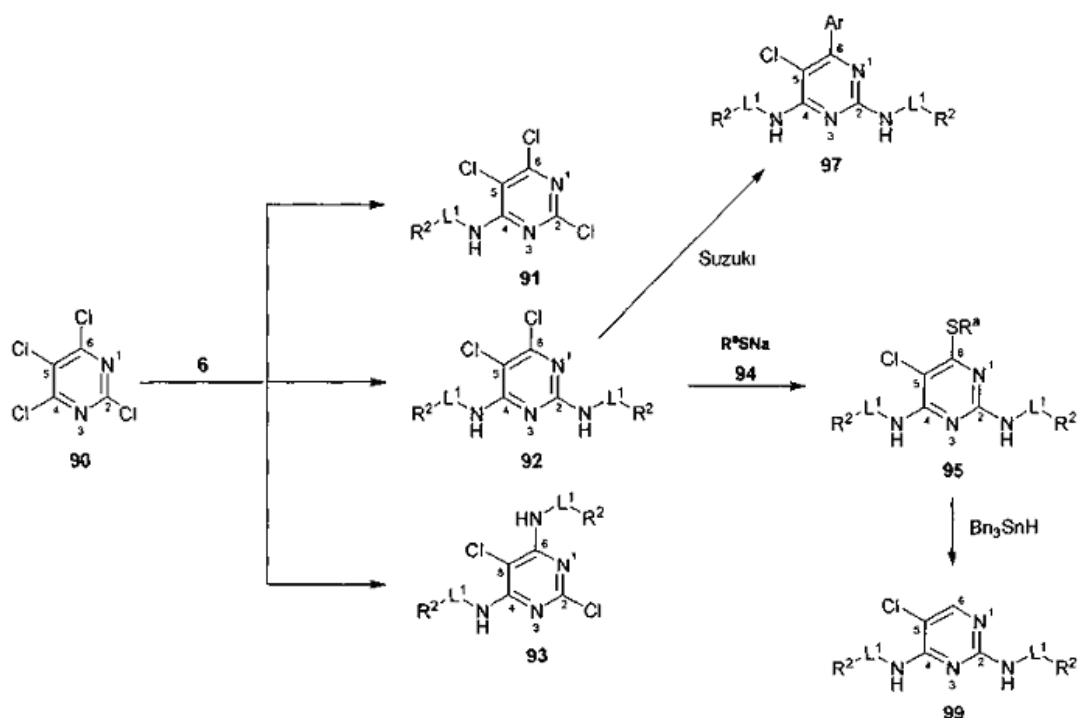


Схема (IX)



Suzuki: реакція Судзукі

На Схемах (VIII) і (IX) елементи R^2 , R^4 , L^1 , L^2 і R^a є такими, як визначено вище, в поясненні до структурної формули (I), а "Ar" є арильна група. У способі синтезу, ілюстрованому на Схемі (VIII), реакція 2,4,6-трихлорпіримідину 80 (Aldrich #T5,620-0; CAS#3764-01-0) з аміном 6 дає суміш

трьох сполук - заміщених піримідинмоно-, ді- і триамінів 81, 82 і 83, які можуть бути розділені і відокремлені за допомогою HPLC-хроматографії (рідинної хроматографії високої розрізняювальної спроможності) або інших відповідних методів. Далі моно- і діаміни 81 і 82 можуть приводитися в

реакцію з амінами 6 і/або 10 з одержанням N2,N4,N6-тризаміщених-2,4,6-піримідинтриамінів 84 і 85, відповідно.

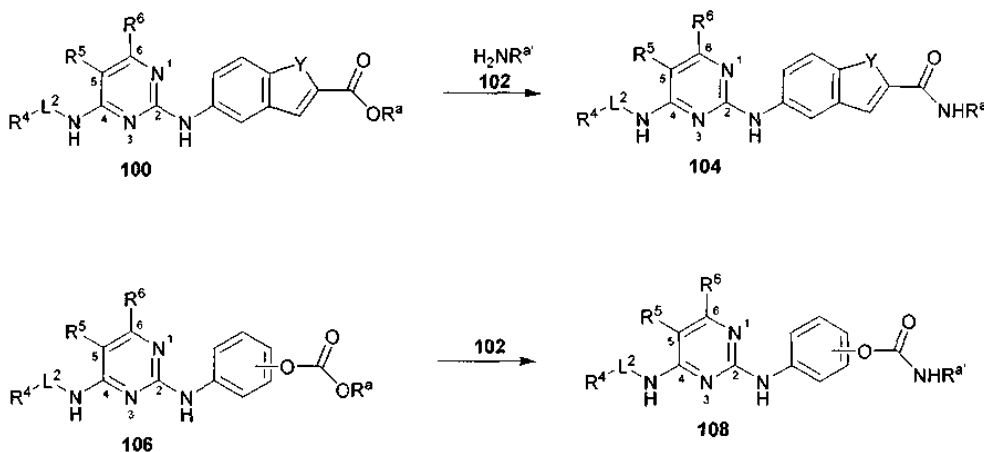
N2,N4-біс-заміщених-2,4-піримідиндіаміни можуть бути одержані способом, аналогічним розглянутому на Схемі (VIII), використовуючи як вихідні матеріали 2,4-дихлор-5-метилпіримідин або 2,4-дихлорпіримідин. У цьому випадку продуктом реакції є не монозаміщений піримідинамін, що відповідає сполуці 81, а безпосередньо N2,N4-біс-заміщений-2,4-піримідиндіамін.

На Схемі (IX) проводять реакцію 2,4,5,6-тетрахлорпіримідину 90 (Aldrich #24,671-9; CAS#1780-40-1) з узятим з надлишком аміном 6. Продуктом цієї реакції є суміш трьох сполук - 91, 92, і 93, які можуть бути розділені і відокремлені за допомогою HPLC-хроматографії або інших відповідних методів. Як можна бачити на цій схемі, N2,N4-біс-заміщений-5,6-дихлор-2,4-

піримідиндіамін 92 далі взаємодіє з галоїдом у положенні С6, яким може бути, наприклад, нуклеофільний агент 94, з одержанням сполуки 95. В альтернативному варіанті сполуку 92 можна перетворити на N2,N4-біс-заміщений-5-хлор-6-арил-2,4-піримідиндіамін 97 за допомогою реакції Судзукі. 2,4-Піримідиндіамін 95 може бути перетворений на 2,4-піримідиндіамін 99 шляхом реакції з Bn_3SnH .

Цілком зрозуміло, що 2,4-піримідиндіаміни згідно з даним винаходом, синтезовані за допомогою описаних вище типових способів або інших добре відомих способів, можуть використовуватися також як вихідні матеріали і/або проміжні продукти для синтезу інших 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом. Один із прикладів такого використання ілюстрований на Схемі (X).

Схема (X)

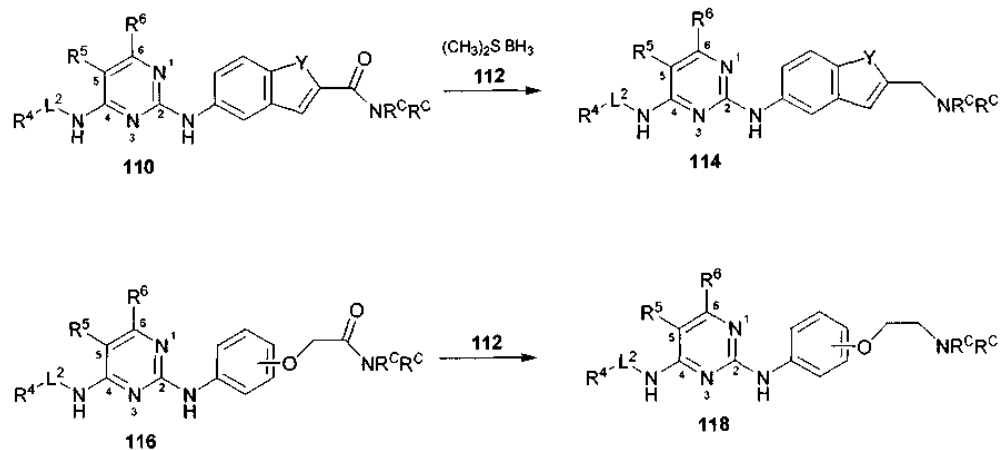


На Схемі (X) елементи R^4 , R^5 , R^6 , L^2 і R^a є такими, як визначено вище, в поясненні до структурної формули (I). Кожний R^a незалежно є R^a і може бути таким самим, як показаний тут R^a , або відмінний від нього. Як показано на Схемі (X) карбонова кислота або її естер 100 можуть бути перетворені на амід 104 шляхом реакції з аміном

102. В аміні 102 елемент R^a може бути таким самим, як R^a , або відмінним від R^a кислоти чи естеру 100. Аналогічним чином карбонатний естер 106 може бути перетворений на карбамат 108.

Інший приклад ілюстрований на Схемі (XI).

Схема (XI)



На Схемі (XI) елементи R^4 , R^5 , R^6 , L^2 і R^c є такими, як визначено вище, в поясненні до структурної формули (I). У процесі, відображеному на Схемі (XI), амід 110 або 116 перетворюють на амін 114 або 118, відповідно, шляхом відновлення боранметилсульфідним комплексом 112. Для фахівця у даній галузі цілком очевидними повинні бути також інші реакції, підходящі для синтезу 2,4-піримідиндіамінових сполук із 2,4-піримідиндіамінових вихідних матеріалів.

Хоча на багатьох із поданих вище схемах синтезу питання застосування захисних груп із розгляду випущено, для фахівця в даній галузі повинно бути цілком зрозуміло, що в деяких випадках замісники R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 і/або L^2 можуть містити функціональні групи, що потребують захисту. Цілком зрозуміло, що тип такої захисної групи буде, поряд з іншим, залежати від типу функціональної групи, що маскується, та умов реакції, що використовуються в конкретному процесі синтезу. Рекомендації щодо добору підходящих захисних груп та хімічних процесів для їх приєднання і видалення можна знайти, наприклад, у публікації [Greene & Wuts, supra].

Проліки що відповідають структурній формулі (II) можуть бути приготовані за допомогою відповідним чином модифікованих способів, описаних вище. В альтернативному варіанті такі проліки можуть бути приготовані за допомогою реакції захищеного 2,4-піримідиндіаміну за структурною формулою (I) з відповідною прогрупою. Умови проведення такої реакції і позбавлення її продукту захисту з утворенням проліків за формулою (II) є добре відомими.

Фахівцям у даній галузі відомо чимало літературних джерел з інформацією щодо способів, в загальному випадку підходящих для синтезу піримідинів, а також щодо вихідних матеріалів для здійснення способів, розглянутих на Схемах (I)-(IX). Деякі з цих джерел, зокрема, є такі: Brown, D. J., "The Pyrimidines", in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 16, Supplement I (Weissberger, A. i 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. i 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. i Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 1-1509 (Brown IV); Kenner, G. W. i 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 урацилу pp. 313, 315; синтез піримідину pp. 313-316; синтез амінопіримідину pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. i Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Edition, 1995, Chapman i

Hall, London, UK, pp. 1-516; Vorbrüggen, H. i Ruh-Pohlenz, C, *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, pp. 1-631 (захист піримідинів шляхом ацилювання pp. 90-91; силілювання піримідинів pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. i Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1-589; i *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumes 1-9 (Troost, B. M. i Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Досвідченому фахівцеві повинно бути цілком зрозуміло, що, як зазначається на протязі всього даного опису і в наведених у ньому прикладах, у способах, ілюстрованих на Схемах I-XI, азот N4 може замінюватися на R^{4c} .

6.4 Інгібування шляхів трансдукції сигналів Fc-рецепторів

Активні 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом інгібують сигнальні шляхи Fc-рецепторів, що, поряд з іншим, ведуть до дегрануляції клітин. Зокрема, ці сполуки інгібують сигнальні шляхи FcεRI і FcγRI, що ведуть до дегрануляції імунних клітин, таких як нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити і базофіли. Як мастоцити, так і базофіли відіграють центральну роль в алерген-індукованих розладах, включаючи, наприклад, алергічний риніт і астму. Як показано на Фіг.1, після дії алергенів, якими, поряд з іншим, можуть бути пилок або паразити, В-клітинами, активованими IL-4 (або IL-13) та іншими посередниками, синтезуються алерген-специфічні IgE-антитіла з переключенням на синтез антитіл, специфічних до IgE-класу. Ці алерген-специфічні IgE-імуноглобуліни зв'язуються з високоафінним FcεRI-рецептором. Після зв'язування антигена FcεRI-зв'язані IgE зшиваються, і відбувається активація шляху трансдукції сигналу рецептора IgE, що призводить до дегрануляції клітин і наступного за нею вивільнення і/або синтезу хазіяна хімічних медіаторів, включаючи гістамін, протеази (наприклад, триптазу і хімазу), ліпідних медіаторів, таких як лейкотриєнів (наприклад, LTC4), фактора активації тромбоцитів (PAF) і простагландинів (наприклад, PGD2), а також ряду цитокінів, включаючи TNF-α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, VEGF і TGF-β. Вивільнення і/або синтез цих медіаторів мастоцитами і/або базофілами є відповідальним за викликані алергенами реакції ранньої і пізньої стадії і є безпосередньо зв'язаним з нижчими подіями, що призводять до тривалого запального стану.

Молекулярні події на шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора, що призводять до вивільнення попередньо створених медіаторів через дегрануляцію і до вивільнення і/або синтезу інших хімічних медіаторів, є добре відомими й ілюстровані на Фіг.2. На Фіг.2 можна бачити, що FcεRI являє собою гетеротетрамерний рецептор, що складається із альфа-субблока, що зв'язує IgE, бета-субблока і двох гамма-субблоків (гамма-гомодимер). Зшивання FcεRI-зв'язаного IgE багатовалентними зв'язувальними агентами (включаючи, наприклад IgE-специфічні алергени та антитіла проти IgE або їх фрагменти) викликає швидке

об'єднання й активацію Src-спорідненої Lyn-кінази. Lyn-кіназа фосфорилує активаційні мотиви на базі імунорецепторного тирозину (ITAMS) на міжклітинних бета- і гамма-субблоках, що призводить до рекрутингу додаткової Lyn-кінази до бета-субблока і Syk-кінази до гамма-гомодимеру. Ці рецептор-зв'язані кінази, що активуються міжмолекулярною та внутрішньомолекулярною фосфорилляцією, фосфорилують інші компоненти даного шляху і, зокрема, Btk-кіназу, LAT і гамма-фосфоліпазу C (гамма-PLC). Активована гамма-PLC ініціює шляхи, що ведуть до активації протеїнкінази C і Ca^{2+} -мобілізації - явищ, що бидва є потрібними для дегрануляції. FcεRI-зшивання також активує три головні класи мітоген-активовані білок (MAP)-кіназ, тобто ERK1/2, JNK1/2 і p38. Активація цих шляхів є важливим фактором у транскрипційній регуляції прозапальних медіаторів, таких як TNF-α і IL-6, а також ліпідного медіатора - лейкотриєну CA (LTC4).

Сигнальний шлях FcγRI-рецептора (не показаний) вважається таким, що також поділяє елементи, спільні із сигнальним шляхом FcεRI-рецептора. При цьому важливо, що подібно FcεRI-рецептору, FcγRI-рецептор містить гамма-гомодимер, що є фосфорильованим і постійно поповнює Syk, а також подібно до FcεRI-рецептора, активація сигнального шляху FcγRII-рецептора веде, поряд з іншими, до дегрануляції. Серед інших Fc-рецепторів, що мають спільний гамма-гомодимер і можуть регулюватися активними 2,4-піримідиндіаміновими сполуками, можна назвати, але не обмежитись, наприклад, FcαRI і FcγRIII.

Наявність у 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом здатності інгібувати шляхи трансдукції сигналів Fc-рецепторів можна легко виявляти або підтверджувати за допомогою випробувань *in vitro*. Підходяща методика випробувань для підтвердження здатності інгібувати FcεRI-опосередковану дегрануляцію, описана в розділі Приклади. В одному з таких типових випробувань клітини, схильні до FcεRI-опосередкованої дегрануляції, тобто такі, як мастоцити і базофіли, спочатку вирощуються при наявності IL-4, фактора стовбурових клітин (SCF: Stem Cell Factor), IL-6 та IgE для збільшення експресії FcεRI, підданого дії 2,4-піримідиндіамінової випробуваної сполуки згідно з даним винаходом і стимульованого антитілами проти IgE (або в альтернативному варіанті - IgE-специфічним алергеном). Після інкубування, кількість хімічного медіатора або іншого хімічного агента вивільненого і/або синтезованого внаслідок активації шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора, може бути оцінена за допомогою стандартних методів і порівняна з кількістю медіатора або агента вивільненого із контрольних клітин (тобто клітин, що стимулювалися, але не піддавалися дії випробуваної сполуки). Концентрація випробуваної сполуки, що дає 50% зниження вимірної кількості медіатора або агента порівняно з контрольними клітинами подається величиною IC₅₀ випробуваної сполуки. Походження мастоцитів або базофілів, використовуваних у цих випробуваннях, залежить частково від наміченого застосування даних сполук і повин-

но бути цілком очевидним для фахівця в даній галузі. Наприклад, якщо сполуки передбачається застосовувати в лікуванні або профілактиці тої чи іншої конкретної хвороби людини, то підходящим джерелом мастоцитів або базофілів є людина або інша тварина, що являє собою прийнятну чи відому клінічну модель для даного розладу. Таким чином, залежно від конкретного застосування, мастоцити або базофіли можуть одержуватися із найрізноманітніших тваринних джерел, починаючи, наприклад, від нижчих ссавців, таких як миші і щурі, і закінчуючи собаками, вівцями та іншими ссавцями, що звичайно використовуються в клінічних випробуваннях, і далі до вищих ссавців, таких як мавпи, шимпанзе та вищі примати, аж до людини. Як конкретні приклади клітин, підходящих для проведення випробувань *in vitro*, можна назвати базофільні клітини гризунів та людей, базофільні лейкоцитні лінії щурів, первинні мастоцити миші (такі як мастоцити миші із кісткового мозку "BMBC: bone marrow-derived mouse mast cells") і первинні людські мастоцити, виділені із пуповинної крові ("CHMC") або інших тканин, наприклад, легень. Методи виділення і культивування цих типів клітин є добре відомими або описані тут у розділі Приклади, див., наприклад, публікації [Demo et al., 1999, Cytometry 36(4):340-348; заявка, що спільно розглядається, Serial No. 10/053,355, подана 8 листопада 2001р.], уміст яких включений тут шляхом посилання. Цілком зрозуміло, що використовуватися можуть також інші типи імунних клітин, включаючи, наприклад, еозинофілів, що зазнають дегрануляції після активації шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора.

Фахівцеві добре відомо, що тип медіатора або агента, за яким проводиться кількісна оцінка, не є критичним. Єдиною вимогою при цьому є лише те, щоб вивільнення і/або синтез цього медіатора або агента відбувалися внаслідок ініціювання або активування шляху трансдукції сигналу Fc-рецептора. Наприклад, як показано на Фіг.1, активація шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора в мастоцитах і/або базофільних клітинах веде до численних подій нижчої стадії. Так, активація шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора призводить до негайного вивільнення (тобто, в межах 1-3 хв. після активації рецептора) різноманітних попередньо сформованих хімічних медіаторів і агентів через дегрануляцію. Отже, в одному з варіантів здійснення винаходу піддаватися кількісній оцінці може медіатор або агент, що є специфічним до гранул (тобто, наявний в гранулах, але в загальному випадку відсутній у цитоплазмі клітин). Гранулоспецифічними медіаторами або агентами, які можуть піддаватися кількісній оцінці для виявлення і/або підтвердження наявності активності у 2,4-піримідиндіамінової сполуки згідно з даним винаходом можуть бути, наприклад, гранулоспецифічні ферменти, такі як гексозамінідаза і триптаза, а також гранулоспецифічні компоненти, такі як гістамін і серотонін. У продажу є також відповідні засоби, що в багатьох випадках можуть використовуватися для кількісної оцінки таких факторів. Наприклад, вивільнення триптази і/або гексозамінідази може оцінюватися шляхом інкубування клітин з розщеплюваними субстратами, що після ро-

зщеплення флуоресціюють, і оцінки кількості генерованої флуоресценції за допомогою звичайних методів. Такі розщеплювані флуорогенні субстрати є в продажу. Наприклад, для кількісної оцінки вивільненої триптази можуть використовуватися такі флуорогенні субстрати: Z-Gly-Pro-Arg-AMC (Z=бензилоксикарбоніл; AMC=7-аміно-4-метилкумарин; BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 19462, Catalog No. P-142) і Z-Ala-Lys-Arg-AMC (Enzyme Системи Products, a division of ICN Biomedicals, Inc., Livermore, CA 94550, Catalog No. AMC-246). Для оцінки кількості вивільненої гексозамінідази може використовуватися 4-метилумбеліферил-N-ацетил-β-D-глюкозамінідний флуорогенний субстрат (Sigma, St. Louis, MO, Catalog #69585). Вивільнення гістаміну можна оцінювати за допомогою продажного комплексу для твердофазного імуносорбентного аналізу (ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay), виробництва, наприклад, фірми Immunotech histamine ELISA assay #IM2015 (Beckman-Coulter, Inc.). Конкретні методики кількісної оцінки вивільнення триптази, гексозамінідази і гістаміну описані тут у розділі Приклади. Деякі з цих методик випробувань можуть використовуватися для встановлення або підтвердження наявності активності у 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом.

Як показано на Фіг.1, дегрануляція є лише однією із декількох відповідей, що ініціюються сигнальним шляхом FcεRI-рецептора. Крім того, активація цього сигнального шляху призводить до de novo синтезу і вивільнення цитокінів і хемокінів, таких як IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IL-13 і MIP1-α, та вивільнення ліпідних медіаторів на зразок лейкотриєнів (наприклад, LTC₄), фактора активації тромбоцитів (PAF) і простагландинів. У відповідності з цим, наявність активності у 2,4-піримідиндіамінових сполук, згідно з даним винаходом, може встановлюватися шляхом оцінки кількості одного чи більше із цих медіаторів, вивільнених і/або синтезованих активованими клітинами.

На відміну від розглянутих вище гранулоспецифічних компонентів, ці медіатори "пізньої стадії" вивільняються не одразу після активації сигнального шляху FcεRI-рецептора. Таким чином, при кількісній оцінці цих "пізніх" медіаторів інкубування культури активованих клітин повинно тривати протягом часу, достатнього для забезпечення синтезу (якщо необхідно) і вивільнення медіатора, оцінка якого проводиться. У загальному випадку PAF і ліпідні медіатори, такі як лейкотриєн C₄, вивільняються протягом 3-30 хв. після активації FcεRI. Цитокіни та інші "пізні" медіатори вивільняються протягом приблизно 4-8 год. після активації FcεRI. Таким чином, для фахівця не складе труднощів визначення часу інкубування, підходящого для даного медіатора. Деякі рекомендації щодо проведення таких випробувань дані нижче, в розділі Приклади.

Оцінка кількості конкретного вивільненого на пізній стадії медіатора може проводитися за стандартною методикою. В одному з варіантів здійснення винаходу така кількісна оцінка може здійснюватися за допомогою аналізу методом ELISA. Комплекти ELISA-аналізу, підходящі для кількісної

оцінки вивільнених TNFα, IL-4, IL-5, IL-6 і/або IL-13, постачаються, наприклад, фірмами Biosource International, Inc., Camarillo, CA 93012 (див., наприклад, Catalog Nos. KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 і KHC0132). Комплекти ELISA-аналізу, підходящі для кількісної оцінки вивільненого із клітин лейкотриєну C₄ (LTC₄), постачаються фірмою Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI 48108 (див., наприклад, Catalog No. 520211).

Звичайно, активні 2,4-піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом демонструють величини IC₅₀ щодо FcεRI-опосередкованої дегрануляції і/або вивільнення чи синтезу медіаторів не більше 20 μмоль при вимірюваннях in vitro згідно з однією з методик, описаних вище або в розділі Приклади. Цілком зрозуміло, що сполуки, величини IC₅₀ яких є порядку, наприклад, 10 μмоль, 1 μмоль, 100 нмоль, 10 нмоль, 1 нмоль або менше, є особливо кращими.

Для фахівця в даній галузі зрозуміло також, що різні медіатори, розглянуті вище, можуть індукувати різноманітні несприятливі ефекти або демонструвати різні потужності до одного й того самого несприятливого ефекту. Так наприклад, ліпідний медіатор LTC₄ є потужним вазоконстриктором, тобто він приблизно з 1000-кратно більшою потужністю викликає звужування судин, ніж гістамін. Як інший приклад можна навести цитокіни, котрі, окрім опосередковування atopічних реакцій або реакції гіперчутливості I типу, можуть також викликати ремоделювання тканин і проліферацію клітин. Таким чином, серед корисних сполук, що інгібують вивільнення і/або синтез будь-якого з вищерозглянутих хімічних медіаторів, можуть бути вибрані такі, що інгібують вивільнення і/або синтез декількох або навіть усіх вищерозглянутих медіаторів, а отже вони будуть більш ефективними для поліпшення або уникнення більшості або ж навіть усіх несприятливих ефектів, що викликаються конкретними медіаторами. Так наприклад, сполуки, що інгібують вивільнення всіх трьох типів медіаторів - гранулоспецифічних, ліпідних і цитокінових - можуть застосовуватися в лікуванні або профілактиці негайних реакцій гіперчутливості I типу, а також пов'язаних з ними хронічних симптомів.

Сполуки згідно з даним винаходом, що є здатними інгібувати вивільнення більш ніж одного типу медіаторів (наприклад, гранулоспецифічних або медіаторів пізньої стадії), можуть бути виявлені шляхом визначення величини IC₅₀ стосовно медіатора, що є типовим представником кожного класу, за допомогою різноманітних методів аналізу in vitro, описаних вище (або інших еквівалентних методів аналізу in vitro). Сполуки згідно з даним винаходом, котрі є здатними інгібувати вивільнення більш, ніж одного типу медіаторів, звичайно демонструють величину IC₅₀ для кожного типу випробуваних медіаторів менше, ніж приблизно 20 μмоль. Наприклад, сполука, яка має величину IC₅₀ 1 μмоль стосовно вивільнення гістаміну (IC₅₀^{гістамін}) і величину IC₅₀ 1 нмоль стосовно синтезу і/або вивільнення лейкотриєну LTC₄ (IC₅₀^{LTC₄}), інгібуює як негайне (гранулоспецифічне), так і пізньої стадії вивільнення медіатора. Інший приклад: сполука, яка має величини IC₅₀^{триптаза} 10 μмоль, IC₅₀^{LTC₄} 1

моль і IC_{50}^{IL-4} моль, інгібує негайне (гранулоспецифічне), вивільнення ліпідного і цитокінового медіаторів. Хоча в розглянутих конкретних прикладах використовується величина IC_{50} одного з типових медіаторів кожного класу, для фахівця повинно бути цілком зрозуміло, що можуть отримуватися величини IC_{50} декількох або навіть усіх медіаторів, що складають один або більше з цих класів. Кількості та ідентичність медіаторів, для котрих повинні бути встановлені дані щодо IC_{50} по конкретній сполуці та її застосуванню повинні бути цілком очевидними для фахівця в даній галузі.

Аналогічні випробування можуть проводитися для підтвердження інгібування шляхів трансдукції сигналів, ініційованих іншими Fc-рецепторами, такими як Fc α RI, Fc γ RI і/або Fc γ RIII, з рутинною модифікацією. Наприклад, здатність сполук інгібувати трансдукцію сигналу Fc γ RI-рецептора може бути підтверджена шляхом випробувань, подібних описаним вище, за винятком того, що активуватися в них буде шлях трансдукції сигналу Fc γ RI-рецептора, наприклад, інкубуванням клітини з IgG-та IgG-специфічним алергеном або антитілом, замість IgE- та IgE-специфічного алергену або антитіла. Для фахівця цілком очевидними повинні бути також відповідні типи клітин, активуючі агенти та агенти для кількісної оцінки і підтвердження інгібування інших Fc-рецепторів, наприклад, Fc-рецепторів, що містять гамма-гомодимер.

Один із особливо корисних класів сполук охоплює ти 2,4-піримідиндіамінові сполуки що інгібують вивільнення безпосередніх гранулоспецифічних медіаторів і медіаторів пізньої стадії з приблизно еквівалентними величинами IC_{50} . Приблизна еквівалентність при цьому означає, що величини IC_{50} для кожного типу медіаторів лежать у межах приблизно 10-кратної різниці між ними. До іншого особливо корисного класу належать такі 2,4-піримідиндіамінові сполуки, які інгібують вивільнення безпосередніх гранулоспецифічних медіаторів, ліпідних медіаторів і цитокінових медіаторів з приблизно еквівалентними величинами IC_{50} . В одному з конкретних варіантів здійснення винаходу сполуки цього класу інгібують вивільнення таких медіаторів з приблизно еквівалентними IC_{50} : гістаміну, триптази, гексозамінідази, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF α і LTC4. Ці сполуки є особливо корисними, поряд з іншим, для поліпшення або уникнення як ранніх, так і пізніх відповідей, пов'язаних з atopічними або негайними реакціями гіперчутливості I типу.

В ідеальному варіанті здатність інгібувати вивільнення всіх бажаних типів медіаторів має одна сполука. Але для досягнення такого самого результату можуть також бути добрані суміші сполук. Наприклад, перша сполука, що інгібує вивільнення гранулоспецифічних медіаторів, може використовуватися в комбінації з другою сполукою, що інгібує вивільнення і/або синтез цитокінових медіаторів.

У додаток до розглянутих вище Fc ϵ RI- або Fc γ RI-шляхів дегрануляції, дегрануляція мастоцитів і/або базофілів може викликатися також іншими агентами. Наприклад, іономіцин, кальцій-іонофор, що оминає структуру ранньої трансдукції сигналів

Fc ϵ RI або Fc γ RI клітини, напряду викликає потік кальцію, що запускає процес дегрануляції. Як показано на Фіг.2, активована фосфоліпаза PLC γ ініціює шляхи, що ведуть, поміж іншим, до мобілізації іонів кальцію і наступної за цим дегрануляції. Тут можна бачити, що Ca²⁺-мобілізація запускається пізно на шляху трансдукції сигналу Fc ϵ RI-рецептора. Як згадувалося вище і показано на Фіг.3, іономіцин безпосередньо викликає Ca²⁺-мобілізацію і потік Ca²⁺, що веде до дегрануляції. До інших іонофорів, що індукують дегрануляцію таким чином, належить A23187. Здатність таких, як іономіцин, іонофорів, що індукують грануляцію, оминати ранні стадії шляхів передачі сигналів Fc ϵ RI- і/або Fc γ RI-рецепторів, може використовуватися як засіб скринінгу для ідентифікації активних сполук згідно з даним винаходом, що виявляють їхню специфічну активність інгібувати дегрануляцію шляхом блокування або інгібування ранніх шляхів передачі сигналів Fc ϵ RI- або Fc γ RI-рецепторів, як було описано вище. Сполуки, що специфічно інгібують таку ранню Fc ϵ RI- або Fc γ RI-опосередковану дегрануляцію, інгібують не тільки дегрануляцію і наступне за цим швидке вивільнення гістаміну, триптази та інших компонентів гранул, але також інгібують прозапальні шляхи активації, що викликають вивільнення TNF α , IL-4, IL-13 та ліпідних медіаторів, таких як LTC4. Таким чином, сполуки, що специфічно інгібують таку ранню Fc ϵ RI- і/або Fc γ RI-опосередковану дегрануляцію, блокують або інгібують не тільки різкі atopічні або I типу реакції гіперчутливості, але також пізні відповіді, до яких залучаються численні запальні медіатори.

Сполуками згідно з даним винаходом, що специфічно інгібують ранню Fc ϵ RI- і/або Fc γ RI-опосередковану дегрануляцію, вважаються ті сполуки, що інгібують Fc ϵ RI- і/або Fc γ RI-опосередковану дегрануляцію (наприклад, мають IC_{50} менше 20 моль стосовно вивільнення гранулоспецифічного медіатора або компонента згідно з результатами випробувань *in vitro*, клітинами, стимульованими агентом зв'язування IgE або IgG), але не інгібують відчутно іонофор-індукованої дегрануляції. В одному з варіантів здійснення винаходу сполуки розглядаються як такі, що не інгібують відчутно іонофор-індукованої дегрануляції, якщо вони за результатами випробувань *in vitro* мають величину IC_{50} іонофор-індукованої дегрануляції більше, ніж приблизно 20 моль. Цілком зрозуміло, що активні сполуки, які демонструють навіть ще більші величини IC_{50} іонофор-індукованої дегрануляції або які взагалі не інгібують іонофор-індукованої дегрануляції, є особливо корисними. В одному з варіантів сполуки за даним винаходом вважаються такими, що не інгібують відчутно іонофор-індукованої дегрануляції, якщо вони за результатами випробувань *in vitro* демонструють більш, ніж 10-кратну різницю їхніх величин IC_{50} Fc ϵ RI- і/або Fc γ RI-опосередкованої дегрануляції й іонофор-індукованої дегрануляції. Визначати величину IC_{50} іонофор-індукованої дегрануляції можна за допомогою будь-якої вищезазначеної методики випробувань на дегрануляцію, за тою відмінню, що клітини при цьому повинні стимулю-

ватися або активуватися кальцій-іонофором, що індукує дегрануляцію, тобто таким, як іономіцин або A23187 (A.G. Scientific, San Diego, CA), а не анти-IgE антитілами чи IgE-специфічним алергеном. Окремі методики випробувань для оцінки здатності конкретної 2,4-піримідиндіамінової сполуки згідно з даним винаходом інгібувати іонофор-індуковану дегрануляцію, описані в розділі Приклади.

Для фахівця в даній галузі повинно бути цілком зрозуміло, що сполуки, які демонструють високий ступінь селективності щодо FcεRI-опосередкованої дегрануляції, є особливо підходящими для застосування, оскільки вони націлені виключно на FcεRI-шлях і не взаємодіють з іншими механізмами дегрануляції. Подібним чином, сполуки, які демонструють високий ступінь селективності щодо FcγRI-опосередкованої дегрануляції, є особливо підходящими, оскільки вони націлені саме на FcγRI-шлях і не взаємодіють з іншими механізмами дегрануляції. У загальному випадку високоселективними вважаються такі сполуки, які є принаймні 10-кратно або більш селективними до FcεRI- або до FcγRI-опосередкованої дегрануляції, ніж до іонофор-індукованої дегрануляції, яка може викликатися, наприклад, іономіцином.

У відповідності з цим активність 2,4-піримідиндіамінових сполук, згідно з даним винаходом, може також підтверджуватися шляхом біохімічних або клітинних випробувань Syk-кіназної активності. Звертаючись знов до зображено на Фіг.2 шляху трансдукції сигналу FcεRI-рецептора в мастоцитах і/або базофілах, можна бачити, що Syk-кіназа фосфорилує LAT і PLC-γ1, що веде, поряд з іншим, до дегрануляції. Для підтвердження активності 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом може використовуватися будь-яка з цих активностей. В одному з варіантів здійснення винаходу така активність підтверджується шляхом приведення в контакт відокремленої Syk-кінази або її активного фрагмента з 2,4-піримідиндіаміновою сполукою при наявності Syk-кіназного субстрату (наприклад, синтетичного пептиду або білка, про який відомо, що він фосфорилується Syk-кіназою в сигнальному каскаді) й оцінки того, чи фосфорилувала Syk-кіназа даний субстрат. В альтернативному варіанті такі випробування можуть проводитися з клітинами, що експресують Syk-кіназу. Клітини можуть експресувати Syk-кіназу ендегенним шляхом або ж можуть бути модифіковані методами генної інженерії для експресії рекомбінантної Syk-кінази. У разі потреби ці клітини можуть також експресувати Syk-кіназний субстрат. Щодо клітин, підходящих для проведення таких випробувань для підтвердження, а також методів модифікації цих підходящих клітин, то вони повинні бути цілком очевидними для фахівця в даній галузі. Деякі конкретні методики біохімічних і клітинних випробувань, підходящі для підтвердження активності 2,4-піримідиндіамінових сполук, описані в розділі Приклади.

У загальному випадку, сполуки, що є інгібіторами Syk-кінази, демонструють величину IC₅₀ щодо Syk-кіназної активності, таку як здатність Syk-кінази фосфорилувати синтетичний або ендеген-

ний субстрат в *in vitro* або клітинних випробуваннях, не більше, ніж приблизно 20 μмоль. Отже зрозуміло, що сполуки, які характеризуються меншими величинами IC₅₀, наприклад, 10 μмоль, 1 μмоль, 100 нмоль, 10 нмоль, 1 нмоль і нижче, є особливо ефективними.

6.5 Застосування і фармацевтичні композиції

Як згадувалося вище, активні сполуки згідно з даним винаходом інгібують шляхи трансдукції сигналів Fc-рецепторів і, зокрема, тих Fc-рецепторів, що містять гамма-гомодимер, тобто шляхи трансдукції сигналів таких рецепторів, як FcεRI і/або FcγRI. При цьому зазначене інгібування, поряд з іншим, веде до вивільнення і/або синтезу 30 хімічних медіаторів із клітин через дегрануляцію або інші процеси. Вище зазначалося також, що запропоновані активні сполуки є потужними інгібіторами Syk-кінази. Завдяки цим властивостям активні сполуки згідно з даним винаходом можуть використовуватися в різноманітних умовах *in vitro*, *in vivo* і *ex vivo* для регулювання або інгібування Syk-кінази, сигнальних шляхів, в яких Syk-кіназа відіграє певну роль, сигнальних шляхів Fc-рецепторів і біологічних відповідей, вироблених під впливом таких сигнальних шляхів. Наприклад, в одному з варіантів здійснення винаходу запропоновані сполуки можуть використовуватися для інгібування Syk-кінази, *in vitro* або *in vivo*, практично в будь-якого типу клітинах, що експресують Syk-кіназу. Вони можуть використовуватися також для регулювання шляхів трансдукції сигналів, в яких Syk-кіназа відіграє певну роль. Такими Syk-залежними шляхами трансдукції сигналів можуть бути, наприклад, ті, що належать до рецепторів FcεRI, FcγRI, FcγRIII, BCR та інтегрину. Запропоновані сполуки можуть використовуватися також для регулювання і, зокрема, інгібування *in vitro* або *in vivo* клітинних або біологічних відповідей, вироблених під впливом таких Syk-залежних шляхів трансдукції сигналів. Такого типу клітинними або біологічними відповідями можуть бути, наприклад, сполох респіраторної активності, клітинна адгезія, клітинна дегрануляція, розпластування клітин, міграція клітин, агрегатування клітин, фагоцитоз, синтез і вивільнення цитокінів, нагнівання клітин і потік іонів Ca²⁺. Важливим при цьому є те, що дані сполуки можуть використовуватися для інгібування Syk-кінази *in vivo* як терапевтичний підхід до лікування або профілактики розладів, цілком або частково опосередкованих Syk-кіназою активністю. Нижче більш детально розглянуті приклади розладів, що опосередковуються Syk-кіназою і можуть піддаватися лікуванню або профілактиці із застосуванням сполук згідно з даним винаходом.

В одному з варіантів активні сполуки згідно з винаходом можуть застосовуватися для регулювання або інгібування шляхів трансдукції сигналів Fc-рецепторів і/або FcεRI- і/або FcγRI-опосередкованої дегрануляції як терапевтичні підходи при лікуванні або профілактиці розладів, що характеризуються, викликаються і/або пов'язані з вивільненням чи синтезом хімічних медіаторів таких шляхів трансдукції сигналів Fc-рецепторів або дегрануляції. Такому лікуванню або профілактиці можуть піддаватися як тварини у ветеринарії, так і

люди. Розладами, які характеризуються, викликаються або пов'язані з такими вивільненням і синтезом медіаторів або дегрануляцією, і які, таким чином, можуть піддаватися лікуванню або профілактиці за допомогою даних активних сполук, можуть бути, наприклад, atopічні або анафілактичні реакції гіперчутливості та алергічні реакції, різноманітні види алергії (наприклад, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, atopічна астма, atopічний дерматит і харчова алергія), рубцювання низького рівня (наприклад, склеродермія, підвищений фіброз, келоїди, постхірургічні рубці, легневий фіброз, спазми судин, мігрень, реперфузійне ушкодження і інфарктоутворення після інфаркту міокарда), розлади, пов'язані з деструкцією тканин (наприклад, COPD, кардіобронхіт, інфарктоутворення після інфаркту міокарда), розлади, пов'язані із запаленням тканин (наприклад, синдром подразненої товстої кишки, слизовий коліт і запалення кишкового каналу), запалення і рубцювання.

Дані експериментальних досліджень на клітинах і тваринах показують, що окрім хвороб, розглянутих вище, описані тут 2,4-піримідиндіамінові сполуки можуть використовуватися також у лікуванні або профілактиці автоімунних розладів та різноманітних симптомів, пов'язаних з такими розладами. До автоімунних розладів, які що можуть піддаватися лікуванню або профілактиці за допомогою 2,4-піримідиндіамінових сполук, у загальному випадку належать розлади, що призводять до ушкодження тканин і виникають внаслідок гуморальної і/або клітинно-опосередкованої відповіді на імуногени або антигени ендогенного і/або екзогенного походження. Такі розлади часто співвідносять з причинами неанафілактичних реакцій гіперчутливості (тобто II типу, III типу і/або IV типу).

Як зазначалося вище, реакції гіперчутливості I типу в загальному випадку є результатом вивільнення фармакологічно активних речовин, наприклад, гістаміну із мастоцитів і/або базофілів і наступного за цим контактування їх зі специфічним екзогенним антигеном. Такі реакції I типу відіграють суттєву роль у численних розладах, включаючи алергічну астму, алергічний риніт, тощо.

Реакції гіперчутливості II типу (які зводяться також цитотоксичними, цитолітичними комплемент-залежними або клітинно-стимулюючими реакціями гіперчутливості) виникають, коли імуноглобуліни реагують з антигенними компонентами клітин або тканин, або ж з антигеном чи гаптеном, що прийшов у тісний зв'язок з клітинами або тканиною. Серед розладів, які звичайно асоціюються з реакціями гіперчутливості II типу, можна назвати, але не обмежитись, наприклад, автоімунну гемолітичну анемію, гемолітичну хворобу новонароджених і хворобу Гудпастера (Goodpasture).

Реакції гіперчутливості III типу (які зводяться також реакціями гіперчутливості токсичного комплексу, розчинного комплексу або імунного комплексу) виникають внаслідок відкладення розчинних циркулюючих антиген-імунглобулінових комплексів у судинах або тканинах і супроводжуються гострими запальними реакціями в місці відкладення імунного комплексу. До числа прототипових розладів, що супроводжуються реакціями III типу, належать, але не обмежуються: реакція Артюса, ре-

вматоїдний артрит, сироваткова хвороба, системний червоний вовчак, деякі типи гломерулонефриту, множинний склероз і пухирчастий пемфігоїд.

Реакції гіперчутливості IV типу (які часто зводяться клітинними, клітинно-опосередкованими, затриманими, або реакціями гіперчутливості туберкульозного типу) викликаються сенсibiliзованими Т-лімфоцитами, котрі створюються внаслідок їх контактування зі специфічним антигеном. Розладами, до яких залучаються реакції IV типу, є, наприклад, контактний дерматит і відторгнення транспланта-ту.

Автоімунні розлади, пов'язані з будь-якою із вищезгаданих неанафілактичних реакцій гіперчутливості, можуть піддаватися лікуванню або профілактиці за допомогою 2,4-піримідиндіамінових сполук згідно з даним винаходом. Зокрема, запропоновані способи можуть використовуватися в лікуванні або профілактиці тих автоімунних розладів, що часто характеризуються як автоімунні розлади одного органу або одного типу клітин, включаючи, але не обмежуючись, наприклад: тиреоїдит Хасімото, автоімунну гемолітичну анемію, автоімунний атрофічний гастрит перніціозної анемії, автоімунний енцефаломієліт, автоімунний орхіт, хворобу Гудпастера (Goodpasture), автоімунну тромбоцитопенію, симпатичну офтальмію, міастенію гравіс, хворобу Грейвса, первинний біліарний цироз печінки, хронічний агресивний гепатит, неспецифічний виразковий коліт і дифузну мембранозну гломерулоренію, а також ті автоімунні розлади, часто характеризуються як такі, що викликають системний автоімунний розлад, а саме, наприклад: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Сьєгрена, синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, системний склероз, вузликовий поліартрит, множинний склероз і пухирчастий пемфігоїд.

Для фахівця в даній галузі цілком зрозуміло, що багато із перелічених вище автоімунних розладів пов'язані з тяжкими симптомами, полегшення яких дає значний терапевтичний ефект навіть у тих випадках, коли головний автоімунний розлад не може бути полегшений. Багато з цих симптомів, а також головне захворювання, наслідком якого вони є, виникають у результаті активації FcγR-сигнального шляху в моноцитах. Оскільки описані тут 2,4-піримідиндіамінові сполуки є потужними інгібіторами такої передачі сигналу FcγR у моноцитах та інших клітинах, запропоновані способи можуть використовуватися для лікування і/або профілактики численних несприятливих симптомів, пов'язаних з вищепереліченими автоімунними розладами.

У цьому контексті як приклад можна розглянути ревматоїдний артрит (РА), який звичайно супроводжується розпуханнями, біллю, втратою рухомості й ослабленням цільових суглобів по всьому тілу. РА характеризується хронічно запаленим станом синовіальної мембрани з густо накопиченими на ній лімфоцитами. При цьому синовіальна мембрана, яка звичайно має товщину одного шару клітин, стає виразно комірковою і набуває форми, подібної лімфоїдній тканині, включаючи дендритні клітини, Т-, В- і NK клітини, макрофаги і кластери плазматичних клітин. Цей

процес, а також численні імунопатологічні механізми, включаючи утворення антиген-імунглобулінових комплексів, кінець кінцем призводять до руйнування цілісності суглоба, що в свою чергу веде до деформування, постійної втрати функції і/або ерозії кістки в суглобі або навколо суглоба. Запропоновані способи можуть використовуватися в лікуванні та полегшенні будь-якого одного, декількох або всіх цих симптомів ревматоїдного артриту. Отже, запропоновані способи вважаються такими, що дають терапевтичний ефект при ревматоїдному артриті (що більш узагальнено розглянуто нижче), коли досягається зменшення або полегшення будь-якого симптому, який прийнято пов'язувати з RA, незалежно від того, чи є наслідком такого лікування супровідне лікування головного ревматоїдного артриту і/або зниження кількості циркулюючого ревматоїдного фактора ("RF").

У випадку, наприклад, системного червоного вовчака ("SLE: systemic lupus erythematosus") типовими симптомами хвороби є лихоманка, біль у суглобах (артралгія), артрит і серозит (плеврит або перикардит). У застосуванні до SLE способи за даним винаходом розглядаються як такі, що дають терапевтичний ефект, коли досягається полегшення або зниження розвитку будь-якого одного чи більше із проявів хвороби, що звичайно асоціюються з SLE, незалежно від того, чи є наслідком такого лікування супровідне лікування головного SLE.

Інший приклад: у пацієнта, хворого на множинний склероз ("MS"), погіршується гострота зору, виникає двоїння в очах, порушуються моторні функції і, отже, здатність ходити і маніпулювати руками, виникає нетримання калу і сечі, м'язова еластичність і спостерігаються сенсорні розлади (відчуття дотику, болю і температури). У застосуванні до MS запропоновані способи вважаються такими, що дають терапевтичний ефект, коли досягається полегшення або зниження розвитку будь-якого одного чи більше із проявів хвороби, що звичайно асоціюються з MS, незалежно від того, чи є наслідком такого лікування супровідне лікування головного множинного склерозу.

При застосуванні в лікуванні або профілактиці перелічених вище розладів активні сполуки можуть вводитися відокремлено, в суміші двох і більше активних сполук або в суміші чи комбінації з іншими лікувальними засобами, що використовуються для лікування таких розладів і/або симптомів, пов'язаних з такими розладами. Активні сполуки можуть вводитися також в суміші або в комбінації із засобами, корисними в лікуванні інших розладів або хвороб, наприклад, в комбінації зі стероїдами, мембранними стабілізаторами, інгібіторами 5LO, інгібіторами синтезу лейкотриєну та інгібіторами рецепторів, інгібіторами переключення ізотипу в IgE або інгібіторами синтезу IgE, інгібіторами переключення ізотипу в IgG або інгібіторами синтезу IgG, β -агоністами, інгібіторами триптази, аспірином, інгібіторами COX, метотрексатом, анти-TNF ліками, ретуксином, інгібіторами PD4, інгібіторами p38, інгібіторами PDE4 та різноманітними антигістамінами. Активна сполука може вводитися в її вихідній формі, у формі проліків або

у фармацевтичному складі, що містить дану активну сполуку або проліки.

Фармацевтичні композиції, що містять активні сполуки згідно з даним винаходом (або їх проліки), можуть готуватися із застосуванням звичайних процесів змішування, розчинення, гранулювання, тонкого роздрібнення при виготовленні драже, емульсифікації, інкапсуляції, захоплення ловильним пристроєм та ліофілізації. Ці композиції можуть готуватися звичайним шляхом із застосуванням фізіологічно прийнятних носіїв, розріджувачів, ексципієнтів і допоміжних засобів, що полегшують уведення активних сполук у препарати для їх фармацевтичного використання.

Активна сполука або проліки можуть вводитися до фармацевтичної композиції в їх вихідному стані або у формі гідрату, сольвату, N-оксиду чи фармацевтично прийнятної солі. Звичайно такі солі є більш розчинними у водних розчинах, ніж відповідні вільні кислоти та основи, але можуть також утворюватися солі з розчинністю, нижчою, ніж у відповідних вільних кислот та основ.

Фармацевтичні композиції, згідно з даним винаходом, можуть приймати форму, підходящу для фактично будь-якого способу введення, включаючи, наприклад, місцевий, очний, пероральний, трансбукальний, системний, назальний, ін'єкцій, трансдермальний, ректальний, вагінальний і т.д., або ж форму, підходящу для введення їх шляхом інгаляції або інсуфляції.

Для місцевого введення активні сполуки або проліки можуть входити до фармацевтичних композицій у загальноприйнятих формах розчинів, гелів, мазей, кремів, суспензій і т.д.

Системні препарати готують у розрахунок на введення їх шляхом ін'єкцій, наприклад, підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, внутрішньооболонкових або інтраперитонеальних ін'єкцій, а також у формах, розрахованих на трансдермальне введення, введення крізь слизову оболонку через ріт або легені.

Препарати для ін'єкцій мають форму стерильних суспензій, розчинів або емульсій активних сполук у водних або масляних носіях. Ці композиції можуть також містити такі допоміжні засоби, як суспендувальні, стабілізувальні і/або диспергувальні агенти. Композиція для ін'єкцій може мати однодозову форму, наприклад в ампулах, або розподілятися в багатодозових контейнерах, а також може містити додані до нього консерванти.

В альтернативному варіанті композиції для ін'єкцій можуть готуватися в порошковій формі, що приймає стан розчину перед використанням при об'єднанні його з відповідним носієм, яким може служити, наприклад, стерильна апірогенна вода, буферний розчин, розчин декстрози і т.д. Для цього активну сполуку (чи сполуки) можна піддавати сушці добре відомими методами, наприклад ліофілізації, і приводити в готовий для вживання стан безпосередньо перед ін'єкцією.

Для введення крізь слизову оболонку до складу композиції додаються змочувальні речовини, що полегшують проходження активних компонентів крізь слизову перегородку. Змочувальні речовини такого призначення є добре відомими в даній галузі.

Для перорального введення фармацевтичної композиції можуть приймати форму, наприклад, коржів, таблеток або капсул, приготованих за допомогою звичайних засобів, і містити фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як в'язуючі (наприклад, попередньо желатинізований маїсовий крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлозу), наповнювачі (наприклад, лактозу, мікрокристалічну целюлозу або гідрофосфат кальцію), мастила (наприклад, стеарат магнію, тальк або двоокис кремнію), дезінтегратори (наприклад, картопляний крохмаль або натрій-крохмаль-гліколят), та змочувальні агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію). На таблетки за допомогою добре відомих способів можуть наноситися покриття, наприклад, цукрові, плівкові або ентеросолюбильні покриття.

Рідкі препарати для перорального введення можуть мати форму, наприклад, еліксирів, розчинів, сиропів або суспензій, або ж вони можуть мати форму сухого продукту, розрахованого на об'єднання його з водою або іншим підходящим носієм безпосередньо перед використанням. Такі рідкі препарати можуть готуватися зі звичайних матеріалів з такими фармацевтично прийнятними добавками, як суспендувальні агенти (наприклад, сиропом сорбітолу, сполуки целюлози або гідрогенізованими їстівними жирами), емульсифікатори (наприклад, лецитином або гуміарабіком); неводні носії (наприклад, мендальним маслом, жирними естерами, етиловим спиртом, кремофром (cremophore™) або фракціонованими оліями); і консервантами (наприклад, метил- або пропіл-гідроксибензоатами чи сорбіновою кислотою). Такі препарати можуть також містити буферні солі, консерванти, коригенти, барвники та підсолоджувачі.

Препарати для перорального введення можуть готуватися за допомогою загальноприйнятих методів в розрахунку на регульоване вивільнення активної сполуки чи проліків.

Для трансбукального введення фармацевтичної композиції можуть приймати форму таблеток або коржів, приготованих за допомогою загальноприйнятих методів.

Для ректального чи вагінального шляхів введення активні сполуки можуть готуватися у формі розчинів (для утримальних клізм), супозиторіїв або мазей, що містять звичайні супозиторні основи, такі як масло какао або інші гліцериди.

Для назального введення або введення шляхом інгаляції чи інсуфляції активні сполуки або проліки можуть постачатися у формі аерозолію із розпорошувальних резервуарів або аерозольних інгаляторів під тиском з підходящим пропелентом, котрим може бути, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, фторований вуглеводень, двоокис вуглецю або інший підходящий газ. При застосуванні аерозолію високого тиску доза для введення може визначатися за допомогою клапана, що відміряє потрібну кількість препарату. Капсули і патрони для застосування в інгаляторах або пристроях для інсуфляції (наприклад капсули і патрони, виконані із желатину) можуть заповнюватися порошковою

сумішшю активної сполуки з підходящою порошковою основою, наприклад лактозою чи крохмалем.

Один з типових складів водної суспензії, підходящий для назального введення за допомогою доступних у продажу назальних інгаляторів містить такі інгредієнти: активну сполуку або проліки (0,5-20 мг/мл); бензальконійхлорид (0,1-0,2 мг/мл); полісорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 мг/мл); натрійкарбоксиметилцелюлозу або мікрокристалічну целюлозу (1-15 мг/мл); фенілетанол (1-4 мг/мл); декстрозу (20-50 мг/мл). Величина pH остаточної суспензії може бути встановлена в межах від pH5 до pH7, де типовою є величина pH 5,5.

В іншому варіанті складу водної суспензії для введення запропонованих сполук шляхом інгаляції і, зокрема, сполук згідно з даним винаходом, відповідний препарат містить 1-20 мг/мл активної сполуки або проліків, 0,1-1% (об./об.) полісорбату 80 (TWEEN® 80), 50 ммоль цитрату і/або 0,9% хлориду натрію.

Для очного введення активні сполуки або проліки можуть готуватися у формі розчину, емульсії, суспензії і т.п., підходящих для введення в очі. Для цього існують різноманітні носії, підходящі для введення сполук в очі. Деякі варіанти таких композицій описані, наприклад, в [U.S. Patent No. 6,261,547; U.S. Patent No. 6,197,934; U.S. Patent No. 6,056,950; U.S. Patent No. 5,800,807; U.S. Patent No. 5,776,445; U.S. Patent No. 5,698,219; U.S. Patent No. 5,521,222; U.S. Patent No. 5,403,841; U.S. Patent No. 5,077,033; U.S. Patent No. 4,882,150; і U.S. Patent No. 4,738,851].

Для пролонгованого постачання препарату активні сполуки або проліки можуть готуватися у формі так званих "депо-препаратів" для введення шляхом імплантації або внутрішньом'язової ін'єкції. У цьому випадку активний інгредієнт може входити до складу препарату разом із відповідними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у формі емульсії в прийнятній олії), або з іонообмінними смолами, або ж у формі помірно розчинних похідних сполук, наприклад, помірно розчинної солі. В альтернативному варіанті можуть використовуватися пристрої трансдермального постачання, виготовлені у формі адгезивних дисків або пластирів, ідо повільно вивільняють активні сполуки для поглинання крізь шкіру. З цією метою для полегшення проникнення активних сполук крізь шкіру можуть використовуватися відповідні підсилювачі проникнення. Підходящі трансдермальні пластири описані, наприклад, у [U.S. Patent No. 5,407,713.; U.S. Patent No. 5,352,456; U.S. Patent No. 5,332,213; U.S. Patent No. 5,336,168; U.S. Patent No. 5,290,561; U.S. Patent No. 5,254,346; U.S. Patent No. 5,164,189; U.S. Patent No. 5,163,899; U.S. Patent No. 5,088,977; U.S. Patent No. 5,087,240; U.S. Patent No. 5,008,110; і U.S. Patent No. 4,921,475].

Застосовуватися можуть також інші фармацевтичні системи постачання ліків. Серед них можна назвати, наприклад, добре відомі системи з ліпосомними й емульсійними носіями, котрі можуть використовуватися для постачання активних сполук або проліків за даним винаходом. Використовуватися можуть також деякі органічні розчинники,

такі як диметилсульфоксид (DMSO), хоча звичайно ціною збільшення токсичності препарату.

У разі потреби фармацевтичні композиції можуть вироблятися у формі пакувань або розподільних пристроїв, що містять дозу активної сполуки (сполук), розраховану на один прийом. Таке пакування може містити, наприклад, металеву або пластмасову фольгу і мати форму блистерного пакування. Таке пакування або розподільний пристрій може супроводжуватися інструкцією з користування.

6.6 Ефективні дози

Активні сполуки і проліки згідно з даним винаходом та композиції, що їх містять, у загальному випадку призначені для використання в кількості, ефективній для досягнення бажаного результату, наприклад, у кількості, ефективній для лікування або профілактики того чи іншого розладу. Для досягнення бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту запропоновані сполуки можуть вводитися відповідно у терапевтичному або профілактичному режимі. Під терапевтичним ефектом тут мається на увазі повне позбавлення або поліпшення основного розладу, що піддається лікуванню, і/або повне позбавлення або полегшення одного чи більше симптомів, пов'язаних з основним розладом, у результаті чого пацієнт повідомляє про поліпшення свого почуття або стану, незважаючи на те, що пацієнт при цьому все ще не є повністю позбавлений основного розладу. Наприклад, введення активної сполуки пацієнту, що страждає на алергію, дає терапевтичний ефект не тільки тоді, коли відвертається або поліпшується стан головної алергічної реакції, але і тоді, коли пацієнт повідомляє про зменшення тяжкості або тривалості симптомів, пов'язаних з алергією, викликану дією на нього алергену. Інший приклад: терапевтичний ефект при астмі передбачає поліпшення дихання після астматичного нападу або зниження частоти чи тяжкості астматичних епізодів. Терапевтичним ефектом може бути також зупинка або сповільнення розвитку хвороби, незалежно від того, чи було досягнуто полегшення.

З метою профілактики активна сполука може вводитися пацієнту, схильному до розвитку в ньому того чи іншого із вищеперелічених розладів. Наприклад, у тому випадку, коли алергічність того чи іншого медикаменту для даного пацієнта є невідомою, активна сполука може вводитися до введення цього медикаменту для уникнення чи для полегшення алергічної реакції на нього. В альтернативному варіанті профілактичне застосування активної сполуки згідно з винаходом може здійснюватися з метою уникнення настання симптомів у пацієнта, який за результатами діагнозу є схильним до основного розладу. Наприклад, активна сполука може вводитися пацієнту, який страждає на алергію, перед очікуваною дією на нього алергену. Активні сполуки можуть вводитися також з метою профілактики здоровим індивідуумам, що періодично наражаються на дію агентів, пов'язаних з однією із вищеперелічених хвороб, для відвертання виникнення даного розладу. Наприклад, активна сполука може вводитися здоровому індивідууму, який раз від разу наражається на дію небезпечного алергену, відомого своєю здатністю

викликати різноманітні види алергії, наприклад латексу, для того, щоб запобігти розвитку алергії у даного індивідуума. В альтернативному варіанті для зменшення тяжкості або взагалі уникнення астматичного епізоду активна сполука може вводитися пацієнту, що страждає на астму, перед тим, як він наразиться на дію умов, що викликають астматичні напади.

Кількість сполуки, що вводиться, залежить від цілої низки різноманітних факторів, включаючи, наприклад: конкретні показання, за якими проводиться лікування; режим введення; бажане спрямування отриманого ефекту - профілактичне чи терапевтичне; тяжкість показань, за якими проводиться лікування; а також вік, маса тіла пацієнта, біодоступність конкретної активної сполуки, тощо. Визначення ефективної дози, таким чином, цілком лежить у сфері компетенції відповідних фахівців.

Початкові ефективні дози можуть бути визначені по результатах випробувань *in vitro*. Наприклад, початкова доза для застосування до тварини, може бути визначена в розрахунок на досягнення концентрації активної сполуки в циркулюючій крові або сироватці рівній, або вище рівня IC_{50} даної сполуки, виміряного у таких випробуваннях *in vitro*, як CHMC або BMMC та інші випробування *in vitro*, описані в розділі Приклади. Обчислення доз для досягнення зазначених концентрацій сполук у циркулюючій крові або сироватці при врахуванні біодоступності даної сполуки цілком лежить у сфері компетенції відповідних фахівців. Рекомендації з цього питання можна знайти в публікації [Fingl & Woodbury, "General Principles", In: Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition (останнє видання), Pagamon Press] і зроблених в ній посиланнях.

Початкові дози можуть бути оцінені також за даними *in vivo*, отриманими на тваринних моделях. Принципи добору тваринних моделей для проведення випробувань сполук на ефективність у лікуванні або профілактиці різноманітних розладів, описаних вище, є добре відомими в даній галузі. Підходящі тваринні моделі для реакцій гіперчутливості або алергічних реакцій описані, наприклад, у [Foster, 1995, Allergy 50(21 Suppl):6-9, discussion 34-38 and Tumas et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 107(6): 1025-1033]. Тваринні моделі алергічного риніту описані в [Szelenyi et al., 2000, Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., 1994, Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 i Sugimoto et al., 2000, Immunopharmacology 48(1): 1-7]. Підходящі тваринні моделі алергічного кон'юнктивіту описані в [Carreras et al., 1993, Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al., 1992, Ophthalmic Res. 24(1):45-50; and Kunert et al., 2001, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489]. Підходящі тваринні моделі системного мастоцитозу описані в [O'Keefe et al., 1987, J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80; Bean-Knudsen et al., 1989, Vet. Pathol. 26(1):90-92]. Підходящі тваринні моделі гіпер-IgE-синдрому описані в [Claman et al., 1990, Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53]. Підходящі тваринні моделі В-клітинної лімфоми описані в [Hough et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 and Hakim et al., 1996, J. Immunol. 157(12):5503-

5511]. Підходящі тваринні моделі таких atopічних розладів, як atopічний дерматит, atopічна екзема й atopічна астма, описані в [Chan et al., 2001, J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 and Suto et al., 1999, Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75]. Для фахівця в даній галузі не складе будь-яких труднощів використати подану тут інформацію для визначення доз, підходящих для введення людині. Крім того, підходящі тваринні моделі описані нижче, в розділі Приклади.

Доза активної сполуки звичайно приблизно від 0,0001 або 0,001, або 0,01 мг/кг/день до 100 мг/кг/день, і може варіювати в більшу або меншу сторону залежно, поряд з іншими факторами, від активності сполуки, її біодоступності, способу введення та інших різноманітних факторів, розглянутих вище. Доза та інтервал її введення можуть бути відрегульовані індивідуально в розрахунку на забезпечення таких рівнів концентрації сполуки чи сполук у плазмі крові, що є достатніми для підтримання бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту. Наприклад, сполуки можуть вводитися один раз на тиждень, декілька разів на тиждень (наприклад, через день), один раз на день або декілька разів на день, залежно, поряд з іншими, від способу введення, конкретних показань, за якими проводиться лікування, й особистої думки лікаря. У випадку локального введення або вибіркового прийому, наприклад, при місцевому введенні, ефективна локальна концентрація активної сполуки (сполук) може бути не пов'язана з концентрацією в плазмі. Для фахівця не складе труднощів оптимізувати ефективні локальні дози без зайвого експериментування.

У кращому варіанті здійснення винаходу активні сполуки дають терапевтичний або профілактичний ефект, не завдаючи суттєвої токсичності. Токсичність активних сполук може визначатися за допомогою стандартних фармацевтичних методик. Дозове співвідношення між токсичним і терапевтичним (або профілактичним) ефектами є терапевтичним показником. Кращими є сполуки, що мають високі величини терапевтичного показника. Нижче описані приклади здійснення даного винаходу, які мають виключно ілюстративне спрямування і не несуть з собою жодних обмежень.

7. Приклади

7.1 2,4-Піримідиндіамінові сполуки

За допомогою описаних тут способів були приготовані різноманітні N4-заміщені-N2-монозаміщені-4-піримідиндіаміни. Деякі характеристики цих сполук подані в Табл. 1.

7.2 2,4-Піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом інгібують FcεRI-рецепторопосередковану дегрануляцію

Здатність 2,4-піримідиндіамінових сполук за даним винаходом інгібувати IgE-індуковану дегрануляцію була продемонстрована в низці клітинних випробувань на культивованих людських мастоцитах (CHMC: cultured human mast cells) і на клітинах кісткового мозку миші (BMMC: bone marrow mouse cells). Інгібування дегрануляції вимірювали як за низької, так і за високої густини клітин шляхом кількісної оцінки вивільнення гранулоспецифічних факторів - триптази, гістаміну і гексозамінідази. Інгібування вивільнення і синтезу ліпідних медіа-

торів оцінювали шляхом вимірювання вивільнення лейкотриєну LTC₄, а інгібування вивільнення та синтезу цитокінів контролювали шляхом кількісної оцінки TNF-α, IL-6 і IL-13. Кількісна оцінка триптази і гексозамінідази проводилася на флуорогенних субстратах, як описано у відповідних прикладах. Кількісна оцінка гістаміну, TNFα, IL-6, IL-13 і LTC₄ проводилася за допомогою продажних аналітичних комплектів ELISA: для гістаміну (Immunotech #2015, Beckman Coulter), для TNFα (Biosource #KHC3011), для IL-6 (Biosource #KMC0061), для IL-13 (Biosource #KHC0132) і для LTC₄ (Cayman Chemical #520211). Протоколи випробувань подані нижче.

7.2.1 Вирощування людських мастоцитів і базофілів

Людські мастоцити і базофіли вирощували із CD34-негативних недиференційованих клітин-попередників, як описано нижче (див. також способи, 30 описані в заявці США, що одночасно розглядається, Serial No. 10/053,355, поданий 8 листопада 2001р., опис якої включений тут шляхом посилання).

7.2.1.1 Готування повного середовища STEMPRO-34

Для готування повного середовища (CM: complete medium) STEMPRO-34 до фільтрувальної колби помістили 250 мл безсироваткового середовища (SFM: serum free medium) STEMPRO-34™ (GibcoBRL, Catalog No. 10640). До нього додали 13 мл живильної добавки (NS: Nutrient Supplement) STEMPRO-34 (GibcoBRL, Catalog No. 10641) (процес готування живильної добавки більш докладно описаний нижче). Контейнер з NS ополоснули приблизно 10 мл SFM, і змиту рідину також додали до фільтрувальної колби. Після додавання в колбу 5 мл L-глутаміну (200 ммоль; Mediatech, Catalog No. MT 25-005-CI) і 5 мл суміші 100X пеніцилін/стрептоміцину (далі скорочено: "pen-strep"; HyClone, Catalog No. SV30010) об'єм умісту колби довели до 500 мл додаванням SFM, і утворений розчин профільтрували.

Найбільш змінним аспектом готування CM є спосіб відтаювання і перемішування NS перед додаванням її в SFM. Відтавання NS слід проводити на водяній бані при температурі від 37°C і перемішувати обертанням без вихороутворення і стряхування до її повного переходу в розчин. При обертанні потрібно слідкувати за тим, щоб у суміші не залишалося нерозчинених ліпідів. Якщо ж у суміші є нерозчинені ліпіди, а NS за її зовнішнім виглядом ще не є однорідною, то її слід повернути до водяної бані і відновити процес обертання до тих пір, поки вона не набуде однорідного вигляду. Слід зауважити, що іноді цей компонент переходить у розчин одразу, іноді - після декількох циклів обертання, а іноді взагалі не переходить у стан розчину. Якщо за пару годин NS-добавка ще не перейшла в розчин, її слід видалити і провести відтавання нового блоку. Якщо NS-добавка після відтавання не має однорідного вигляду, то її не слід використовувати.

7.2.1.2 Розмножування клітин CD34+

Вихідну популяцію CD34-позитивних (CD34+) клітин відносно невеликої кількості (1-5x10⁶ клітин) розмножували до відносно великої кількості CD34-

негативних недиференційованих клітин-попередників (приблизно $2-4 \times 10^9$ клітин), при використанні культурного середовища і методик, описаних нижче. Клітини CD34+ (від одного донора) отримувалися від фірми Allcells (Berkeley, CA). Оскільки фірма Allcells звичайно постачає клітини CD34+ з деякими коливаннями їхньої якості і кількості, постачені клітини перед використанням спочатку поміщали у 15 мл конічну пробірку і доводили їх об'єм до 10 мл у СМ.

У 0-й (нульовий) день експерименту кількість клітин підраховували по життєздатних клітинах (світла фаза). Після цього клітини піддавали центрифугуванню зі швидкістю 1200 об./хв. до приведення їх у стан дебрису. Потім клітини повторно суспендували до густини 275000 клітин/мл повним середовищем (СМ), що містило 200 нг/мл рекомбінантного фактора стовбурових клітин людини (SCF: Stem Cell Factor; фірма Peprotech, Catalog No. 300-07) і 20 нг/мл людського ліганду flt-3 (Peprotech, Catalog No. 300-19) (середовище СМ/SCF/flt-3). На 4-5 день густину культури перевіряли шляхом підраховування кількості клітин, і культуру розбавляли до густини 275000 клітин/мл свіжим середовищем СМ/SCF/flt-3. Приблизно на 7 день, культуру переносили в стерильну пробірку, і підраховували кількість клітин. Далі клітини піддавали центрифугуванню 1200 об./хв. і ресуспендували до густини 275000 клітин/мл свіжим середовищем СМ/SCF/flt-3.

Описаний цикл повторляли, починаючи від 0-го дня 3-5 разів протягом періоду розмножування.

Коли культура є великою, утримується в багатьох колбах і повинна піддаватися ресуспендуванню, вміст усіх колб перед підраховуванням клітин об'єднують в одному контейнері. Це дозволяє забезпечити високу точність підраховування клітин і певний рівень однорідності обробки цієї популяції. Для запобігання забрудненню всієї популяції, кожен колбу перед об'єднуванням перевіряють під мікроскопом на наявність у ній забруднення.

На відтинку між 17 і 24 днями може починатися згасання культури (тобто приблизно 5-10% загальної кількості клітин починає вмирати) і культура вже не буде розмножуватися так швидко, як перед тим. У цьому випадку контроль клітин протягом зазначеного відтинку часу проводять щоденно, оскільки повне руйнування культури може відбутися протягом всього лише 24 годин. Отже, як тільки в даних дослідженнях наставала така стадія згасання, клітини підраховували, центрифугували зі зниженою до 850 об./хв. швидкістю протягом 15 хвилин, а повторне суспендування проводили при густині 350000 клітин/мл у середовищі СМ/SCF/flt-3 для того, щоб викликати один чи декілька поділів культури. Контроль клітин проводили щоденно для запобігання руйнування культури.

Коли очевидно ставала загибель більш ніж 15% клітин у культурі недиференційованих клітин-попередників і в ній з'являвся дебрис, це означало, що CD34-негативні недиференційовані клітини-попередники ставали готовими до диференціації.

7.2.1.3 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників на мастоцити слизової оболонки

У другу фазу розмножені CD34-негативні недиференційовані клітини-попередники перетво-

рюються на диференційовані мастоцити слизової оболонки. Ці культивовані людські мастоцити (CHMC: cultured human mast cells) слизової оболонки одержувалися із CD34+ клітин, виділених із пуповинної крові, і піддавалися обробці для створення проліферованої популяції CD34-негативних недиференційованих клітин-попередників, як описано вище. Цикл повторного суспендування культури для продукування CD43- негативних недиференційованих клітин-попередників був таким самим, як описано вище, за винятком того, що культуру засівали з густиною 425000 клітин/мл, а на 4-й - 5-й день до неї додавали 15% середовища без підраховування кількості клітин. Був також змінений цитокіновий склад середовища і містив SCF (200 нг/мл) і рекомбінантний людський IL-6 (200 мг/мл; фірма Peprotech, Catalog No. 200-06, відновлений до 100 мкг/мл у стерильній 10 ммоль оцтової кислоті) (середовище СМ/SCF/IL-6).

Фази I і II досліджень разом становили в часі приблизно 5 тижнів. Певні сліди смерті і дебрису клітин у культурі спостерігалися протягом 1-го - 3-го тижнів, а протягом 2-го - 5-го тижнів встановлювався період, коли невеликий відсоток культури більше не перебував у суспензії, а прикріплювався до поверхні посудини для культивування.

Як і в I фазу, коли культуру повторно суспендували на сьомий день кожного циклу, вміст усіх колб перед підраховуванням кількості клітин об'єднували в одному контейнері для забезпечення однорідності всієї популяції. Перед об'єднуванням вмісту колб кожен з них окремо перевіряли під мікроскопом на наявність забруднення для того, щоб запобігти забрудненню всієї популяції.

У процесі об'єднування вмісту колб приблизно 75% об'єму одразу потрапляло в загальний контейнер, а в колбі залишалося приблизно 10 мл культури. Колбу з таким об'ємом залишку легко обстукували ззовні по бічних стінках для відкріплення прилиплених до них клітин. Таке обстукання повторювали під прямим кутом до напрямку попереднього обстукання для забезпечення повного відкріплення клітин.

Після цього колбу нахилили під кутом 45 градусів і витримували в такому положенні протягом приблизно двох хвилин, аж поки всі залишки культури не виходили з неї в посудину для підраховування клітин. Далі клітини піддавали центрифугуванню зі швидкістю 950 об./хв. протягом 15 хв. і засівали при об'ємі 35-50 мл на колбу (при густині 425000 клітин/мл).

7.2.1.4 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників на мастоцити сполучної тканини

Проліферовану популяцію CD34- негативних недиференційованих клітин-попередників готували так, як описано вище і піддавали обробці для створення триптаза/хімазного позитивного (сполучної тканини) фенотипу. Спосіб, яким проводилася ця обробка, був аналогічним описаному вище для мастоцитів типу слизуватої оболонки, але із заміною в культурному середовищі IL-4 замість IL-6. Отримували в результаті цього клітини були типовими мастоцитами сполучної тканини.

7.2.1.5 Диференціація CD34-негативних клітин-попередників на базофільні клітини

Проліферовану популяцію CD34- негативних недиференційованих клітин-попередників готували так, як описано вище, в розділі 7.2.1.3, і використовували для створення проліферованої популяції базофільних клітин. CD34-негативні клітини піддавали обробці, аналогічній описаній вище стосовно мастоцитів слизоватої оболонки, але із заміщенням в культурному середовищі IL-6 на IL-3 (з концентрацією 20-50 мг/мл).

7.2.2 IgE-активація CHMC-клітин низької густини: випробування на триптазі і LTC₄

У здвоєні 96-лункові планшети з U-подібним дном (Costar 3799) поміщали 65 мкл розбавлених сполук або контрольні зразки, приготовані в MT [137 ммоль NaCl, 2,7 ммоль KCl, 1,8 ммоль CaCl₂, 1,0 ммоль MgCl₂, 5,6 ммоль глюкози, 20 ммоль гепесу (pH 7,4), 0,1% альбумін бичачої сироватки, (Sigma A4503)], що містив 2% MeOH і 1% DMSO. CHMC клітини центрифугували до дебрісу (980 об./хв., 10 хв.) і ресуспендували у попередньо нагрітому MT. До кожного 96-лункового планшета додавали 65 мкл клітин. Залежно від деградуляційної активності для кожного даного CHMC-донора завантажували 1000-1500 клітин/лунку. Суміш чотирикратно перемішували і після цього інкубували протягом 1 год. при 37°C. Під час 1 год. інкубування приготували розчин 6X анти-IgE [IgE кроля проти людини (1 мг/мл, Bethyl Laboratories A80-109A), розбавлений у співвідношенні 1:167 у MT-буфері]. Клітини стимулювали додаванням 25 мкл розчину 6X анти-IgE до відповідних планшетів. До нестимульованих контрольних лунок додавали 25 мкл MT. Після двократного перемішування додали анти-IgE. Культуру інкубували при 37°C протягом 30 хв. Під час 30 хв. інкубування 20 ммоль маточний розчин триптазного субстрату [(Z-Ala-Lys-Arg-AMC²TFA; Enzyme Systems Products, #AMC-246)] розбавили у співвідношенні 1:2000 в аналітичному триптазному буфері [0,1 М Нерес (pH 7,5), 10 %(мас./об.) Glycerol, 10 мкмоль Нерагін (Sigma H-4898) 0,01% NaN₃]. Планшети центрифугували при 1000 об./хв. протягом 10 хв. до дебрісу клітин. Супернатант у кількості 25 мкл перенесли до 96-лункового планшета з чорним дном і до кожної лунки додавали 100 мкл свіжорозбавленого розчину триптазного субстрату. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Оптичну густину планшетів зчитували на хвилях 355 нм/460 нм на спектрометричному пристрої зчитування планшетів.

Проводили також кількісну оцінку лейкотриєну C₄ (LTC₄) за допомогою аналітичного комплексу ELISA на розбавлених відповідним чином зразках супернатанту (визначали емпіричним шляхом для кожної популяції клітин-донорів так, що дані вимірювань зразка лежали на стандартній кривій) у відповідності з інструкціями постачальника.

7.2.3 IgE активація CHMC за високої густини клітин: випробування на деградуляцію (триптаза, гістамін), лейкотриєни (LTC₄) і цитокіни (TNFальфа, IL-13)

Культивовані мастоцити людини (CHMC) сенсibiliзували протягом 5 днів медіаторами IL-4 (20 мг/мл), SCF (200 мг/мл), IL-6 (200 мг/мл) і людським IgE (CP 1035K від Cortx Biochem, 100-500 нг/мл залежно від генерації) у повному середови-

щі. Після сенсibiliзації клітини підраховували, центрифугували (1000 об./хв., 5-10 хвилин) і ресуспендували 1-2x10⁶ клітин/мл у MT-буфері. До кожної лунки поміщали по 100 мкл клітинної суспензії і 100 мкл розчинів сполук. Остаточна концентрація носія становила 0,5% DMSO. Культуру інкубували при 37°C (5% CO₂) протягом 1 години. Після цієї 1 год. обробки сполуками клітини стимулювали 6X анти-IgE. Вміст лунок змішували з цими клітинами, і планшети інкубували при 37°C (5% CO₂) протягом однієї години. Через 1 годину інкубування клітини центрифугували до дебрісу (10 хвилин, 1000 об./хв.), і збирали по 200 мкл супернатанту на лунку, не порушуючи дебрісу. Планшет із супернатантом клали на лід. Протягом 7-год. стадії (див. наступну) проводили випробування з триптазою на супернатанті, розбавленому до співвідношення 1:500. Клітинний дебріс ресуспендували у 240 мкл повного середовища, що містило 0,5% DMSO і відповідні концентрації сполук. CHMC-клітини інкубували протягом 7 годин при температурі 37°C (5% CO₂). Після інкубування клітини центрифугували до дебрісу (1000 об./хв., 10 хвилин), збирали 225 мкл на лунку і зберігали при -80°C до аналізу ELISAS. ELISAS-аналіз проводили на розбавлених зразках (ступінь розбавлення визначали емпіричним шляхом для кожної популяції донорних клітин у такому розрахунку, щоб результати вимірювань зразків лежали на стандартній кривій) у відповідності з інструкціями виробника.

7.2.4 Результати

Результати випробувань на CHMC-клітинах низької густини подані в Табл. 1. Усі наведені в Табл. 1 величини являють собою концентрації IC₅₀ (у мікромолях). Більшість випробуваних сполук мали IC₅₀ менше 10 мкмоль, а багато сполук показували IC₅₀ у субмікромолярному діапазоні. Усі наведені в Табл. 1 величини являють собою концентрації IC₅₀ (у мікромолях). Позначка "-" означає IC₅₀>10 мкмоль, коли активність не піддавалася вимірюванням при концентрації 10 мкмоль. Більшість випробуваних сполук мали IC₅₀ менше 10 мкмоль, а багато сполук показували IC₅₀ в субмікромолярному діапазоні. Позначка "+" означає IC₅₀<10 мкмоль. Серед підданих випробуванням сполук величини для BMMC-мастоцитів є порівняними з результатами, одержаними з CHMC-мастоцитами.

7.3 2,4-Піримідиндіамінові сполуки згідно з даним винаходом селективно інгібують вищий шлях рецептора IgE

Для підтвердження того, що багато серед 2,4-піримідиндіамінових сполуки згідно з даним винаходом демонструють свою інгібіторну активність блокуванням або інгібуванням шляху ранньої трансдукції сигналу рецептора IgE, були проведені описані нижче клітинні випробування декількох сполук на іономіцин-індуковану деградуляцію.

7.3.1 Активація CHMC іономіцином за низької густини клітин: випробування на триптазі

Випробування на іономіцин-індуковану деградуляцію мастоцитів проводили так само, як описані вище випробування на IgE-активацію CHMC за низької густини клітин (розд. 7.2.2), за тим винятком, що під час 1 год. інкубування був приготова-

ний розчин 6X іономіцину [5 ммоль іономіцину (Sigma I-0634) в MeOH (маточний), розбавлений у співвідношенні 1:416,7 у MT-буфері (остаточна концентрація 2 мкмоль)], а клітини стимулювалися додаванням у відповідні планшети цього 25 мкл розчину 6X іономіцину.

7.3.2 Результати

Результати випробувань на іономіцин-індуковану дегрануляцію подані у величинах IC_{50} (у мкмоль) у Табл. 1. Переважна кількість підданих випробуванням активних сполук (тобто сполук, що інгібують IgE-індуковану дегрануляцію) не виявили здатності інгібувати іономіцин-індуковану дегрануляцію. Це стало підтвердженням того, що дані активні сполуки селективно інгібують ранній (тобто вищий) шлях трансдукції сигналу рецептора IgE. У Табл. 1 наведені величини IC_{50} (у мкмоль). Позначка "-" означає, що в даному випадку $IC_{50} > 10$ мкмоль, а активність сполуки при концентрації 10 мкмоль була нижче межі виявлення. Позначка "+" означає, що в даному випадку $IC_{50} < 10$ мкмоль.

7.4 У біохімічних випробуваннях 2,4-піримідиндіамінові сполуки інгібують Syk-кіназу

Багато 2,4-піримідиндіамінових сполук були піддані тестуванню на здатність інгібувати каталізовану Syk-кіназою фосфориляцію пептидного субстрату в поляризаційному аналізі біохімічної флуоресценції з ізольованою Syk-кіназою. У цьому експерименті сполуки розбавлялися 1% DMSO в кіназному буфері (20 ммоль HEPES, pH 7,4, 5 ммоль $MgCl_2$, 2 ммоль $MnCl_2$, 1 ммоль DTT, 0,1 мг/мл ацетильованого бичачого гамма-глобуліну). Сполуку в 1% DMSO (остаточна концентрація 0,2% DMSO) змішували з розчином ATP/субстрат при кімнатній температурі. До розчину додавали Syk-кіназу (Upstate, Lake Placid NY) до кінцевого об'єму реакційної суміші 20 мкл, і суміш інкубували

протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Ферментативна реакція завершувалася в таких умовах: 20 ммоль HEPES, pH 7,4, 5 ммоль $MgCl_2$, 2 ммоль $MnCl_2$, 1 ммоль DTT, 0,1 мг/мл ацетильованого бичачого гамма-глобуліну, 0,125 нг Syk, 4 мкмоль ATP, 2,5 мкмоль пептидного субстрату (біотин-EQDEPEGDYEEVLE-CONH₂, SynPer Corporation). У відповідності з інструкціями виробника (PanVera Corporation) для зупинення реакції у загальному об'ємі 40 мкл до FP розріджувального буферу додавали EDTA (остаточна концентрація 10 ммоль)/антитіло проти фосфотирозину (остаточна 1X)/флуоресцентна фосфопептидна мітка (остаточна 0,5X). Планшети інкубували протягом 30 хвилин у темноті при кімнатній температурі. Зчитували планшети на флуоресцентному поляризаційному планшет-рідері Polarion (Tecan). Отримувані дані перераховували на кількість наявного фосфопептиду, користуючись калібрувальною кривою, побудованою шляхом вимірювань методом конкуренції з фосфопептидним конкурентом, що постачається в комплекті Green для тирозинкіназних випробувань (PanVera Corporation).

Отримані дані, наведені в Табл. 1, свідчать про те, що більшість протестованих сполук інгібують Syk-кіназну фосфориляцію з величинами IC_{50} у субмікромолярній області. Переважна більшість підданих випробуванням сполук інгібують Syk-кіназну фосфориляцію з величинами IC_{50} у мікромолярній області. У Табл. 1 наведені величини IC_{50} , виражені в мікромолях. Позначка "-" означає, що в даному випадку $IC_{50} > 10$ мкмоль, а активність при концентрації 10 мкмоль не піддавалася вимірюванням. Позначка "+" означає, що в даному випадку $IC_{50} < 10$ мкмоль.

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 10pt | ф. сук. 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 200 | (S)-5-Фтор-N2-(індазол-6-іл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,08 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 1,40 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 406 (MH ⁺). | + | | | |
| 201 | (S)-5-Фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,17 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 420 (MH ⁺). | + | | | |
| 202 | (S)-N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,01 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,42 (d, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 393 (MH ⁺). | + | | | |
| 203 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,02 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 1,05 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 425 (MH ⁺). | + | | | + |
| 204 | (R)-N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,01 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,42 (d, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 393 (MH ⁺). | + | | | |
| 205 | (R)-5-Фтор-N2-[6-(2-гідроксietил)-2,3-дигідропірол[1,2,3-d,e]бензоксазин-8-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (MeOD-d4): d 7,75 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,78 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,41 (d, 3H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 491 (MH ⁺). | + | | | |
| 206 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[6-(2-гідроксietил)-2,3-дигідропірол[1,2,3-d,e]бензоксазин-8-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (MeOD-d4): d 7,62 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,59 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 1,07 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 491 (MH ⁺). | + | | | |
| 207 | (R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін бензолсульфоксид | ¹ H ЯМР (MeOD-d4): d 7,98 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,50 (d, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 430 (MH ⁺). | + | | | |
| 208 | (R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін метансульфоксид | ¹ H ЯМР (MeOD-d4): d 7,98 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,50 (d, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 430 (MH ⁺). | + | | | |
| 209 | (R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (1S)-(+)-камфорсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,19 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (q, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,03 (s). | + | | | |
| 210 | (R)-5-Фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,16 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 420 (MH ⁺). | + | | | |
| 211 | (R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін дигідро-хлорид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,12 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 4,61 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (d, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 430 (MH ⁺). | + | | | |
| 212 | (R)-N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін (1R)-(-)-камфорсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,19 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (q, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,03 (s). | + | | | |
| 213 | (R)-N2-(3-Хлор-4-метокси-6-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,38 (d, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 444 (MH ⁺). | + | | | |
| 214 | (S)-N2-(3-Хлор-4-метокси-6-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,38 (d, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 444 (MH ⁺). | + | | | |
| 215 | (S)-3-Хлор-4,6-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,38 (d, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,58 (q, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,17 (m, 2H) чистота: 99 %; MS (m/e): 460 (MH ⁺). | + | | | |
| 216 | N2-(3-Хлор-4-метокси-6-метилфеніл)-N4-(3,4-дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,38 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,48 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,82 (d, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 444 (MH ⁺). | + | | | |
| 217 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,19 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,22 (m, 2H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 405 (MH ⁺). | + | | | |
| 218 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,18 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,22 (m, 2H) чистота: 99 %; MS (m/e): 433 (MH ⁺). | + | | | |
| 219 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,50 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,22 (m, 3H); чистота: 99 %; MS (m/e): 419 (MH ⁺). | + | | | |
| 220 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,50 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,22 (m, 3H); чистота: 97%; MS (m/e): 419 (MH ⁺). | + | | | |
| 221 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,98 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,22 (m, 2H); чистота: 99 %; MS (m/e): 463 (MH ⁺). | + | | | |
| 222 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,29 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,22 (m, 2H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/e): 405 (MH ⁺). | + | | | |
| 223 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,18 (s, 6H), 3,80 (s, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 95 %; MS (m/e): 433 (MH ⁺). | + | | | |
| 224 | 5-Фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,68 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H); чистота: 98 %; MS (m/e): 419 (MH ⁺). | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 225 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,62 (q, 1H), 1,42+ (d, 3H); LCMS: чистота: 88%; MS (m/e): 433 (MH+). | + | - | - | - |
| 226 | 5-Фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,66 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H)+ чистота: 92 %; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 227 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 95 %; MS (m/e): 463 (MH+). | + | - | + | - |
| 228 | N4-(3,4-Дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,20+ (m, 2H), 2,80 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 229 | N4-(3,4-Дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,07 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,81 (s, 3H)+ LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 230 | 5-Фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,36 (s, 1H), 8,20(m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,58- (s, 2H), 2,97 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 433 (MH+). | - | - | - | - |
| 231 | 5-Фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,34 (s, 1H), 8,20(m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,60- (s, 2H), 2,90 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 433 (MH+). | - | - | - | - |
| 232 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,39 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,23 (m, 2H)+ LCMS: чистота: 90%; MS (m/e): 405 (MH+). | + | - | - | - |
| 233 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 3,82+ (s, 2H), 1,19 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 433 (MH+). | + | - | - | - |
| 234 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,42 (s, 2H), 6,61 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H)+ чистота: 90 %; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 235 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 90 %; MS (m/e): 463 (MH+). | + | - | - | - |
| 236 | N4-(3,4-Дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 95 %; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 237 | N4-(3,4-Дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 95 %; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 238 | N4-(3,4-Дигідро-3,3-диметил-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,38 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38+ (s, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 433 (MH+). | + | - | - | - |
| 239 | 5-Фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,15 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,56 (s, 2H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 240 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,25 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,63 (q, 1H), 1,42+ (d, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 433 (MH+). | + | - | - | - |
| 241 | 5-Фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,45 (s, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H)- чистота: 95 %; MS (m/e): 419(MH+). | - | - | - | - |
| 242 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,58+ (m, 1H), 1,95 (m, 2H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 463 (MH+). | + | - | - | - |
| 243 | N4-(2,3-Дигідро-4-метил-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 244 | 5-Фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бенз[1,4]оксазин-7-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,18 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,78- (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 433 (MH+). | - | - | - | - |
| 245 | 5-Фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,20 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,77- (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 433 (MH+). | - | - | - | - |
| 246 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-[3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,45 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,22 (m, 2H) чистота: 93 %; MS (m/e): 419 (MH+). | + | - | - | - |
| 247 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,38 (d, 3H), 4,58 (q, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,22 (m, 2H)+ чистота: 90 %; MS (m/e): 433 (MH+). | + | - | - | - |
| 248 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл]-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,22 (m, 2H) чистота: 99 %; MS (m/e): 463 (MH+). | + | - | - | - |
| 249 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-7-іл]-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 463 (MH+). | - | - | - | - |
| 250 | (R)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-4-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d d 1,38 (d, 3H), 4,58 (q, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,12 (m, 2H) чистота: 95+ %; MS (m/e) 433 (MH+). | + | + | - | - |
| 251 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-4-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d d 1,38 (d, 3H), 4,58 (q, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,12 (m, 2H) чистота: 99+ %; MS (m/e) 433 (MH+). | + | + | - | - |
| 252 | (R,S)-N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(тетрагідрофуран[2,3,2H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,18 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,58 (q, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,92 (dd, 2H), 7,37 (m, 3H), 8,12 (d, 1H) чистота: 90 %; MS (m/e): 406 (MH+). | + | - | - | - |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-гаса, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-гаса, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-гаса, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 253 | N4-[3,4-Дигідро-2-(2-гідроксietил)-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,88 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,61 (s, 6H), 4,08 (q, 1H), 6,02 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,96 (m, 5H), 8,02 (d, 1H) чистота: 96 %; MS (m/e): 442 (MH ⁺) | + | | | |
| 254 | 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,62 (d, 3H), 3,32 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,22 (d, 1H) чистота: 94 %; MS (m/e): 455 (MH ⁺) | + | | | |
| 255 | N4-[2,3-Дигідро-2-(2-гідроксietил)-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,97 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,09 (q, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 8,02 (d, 1H) чистота: 97 %; MS (m/e): 410 (MH ⁺) | + | | | |
| 256 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,37 (s, 2H), 3,61 (s, 6H), 6,18 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 8,22 (d, 1H) чистота: 98 %; MS (m/e): 428 (MH ⁺) | + | | | |
| 257 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,47 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 8,22 (d, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 432 (MH ⁺) | + | | | |
| 258 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,67 (d, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 8,02 (m, 2H) чистота: 92 %; MS (m/e): 441 (MH ⁺) | + | | | |
| 259 | 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,62 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,22 (d, 1H) чистота: 95 %; MS (m/e): 469 (MH ⁺) | + | | | |
| 260 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-2H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,11 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 6,18 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 8,22 (d, 1H) чистота: 98 %; MS (m/e): 442 (MH ⁺) | + | | | |
| 261 | N2-(3-Бензотіоамід)-5-фтор-N4-(3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 4,58 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 8,19 (d, 1H) чистота: 90 %; MS (m/e): 411 (MH ⁺) | + | | | |
| 262 | N2-(3-Бензотіоамід)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксietил)-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): 1,91 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 8,19 (d, 1H) чистота: 93 %; MS (m/e): 455 (MH ⁺) | + | | | |
| 263 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(діоксид-2-метил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,42 (d, 3H), 3,63 (s, 6H), 4,69 (q, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,27 (d, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 474 (MH ⁺) | + | | | + |
| 264 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,42 (d, 3H), 2,18 (s, 6H), 4,72 (q, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,27 (d, 1H) чистота: 99 %; MS (m/e): 442 (MH ⁺) | + | | | + |
| 265 | 5-Фтор-N2-(індазол-6-іл)-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,42 (d, 3H), 4,79 (q, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 8,16 (m, 1H), 8,27 (d, 1H) чистота: 94 %; MS (m/e): 454 (MH ⁺) | + | | | + |
| 266 | 5-Фтор-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,42 (d, 3H), 3,66 (s, 9H), 4,70 (q, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,72 (m, 3H), 8,22 (d, 1H) чистота: 96 %; MS (m/e): 504 (MH ⁺) | + | | | + |
| 267 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 12,32 хв., чистота: 100 %; MS (m/e): 488 (MH ⁺) | + | | | + |
| 268 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-N4-(2,2-диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 13,35 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 456 (MH ⁺) | + | | | + |
| 269 | N4-(2,2-Диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 11,28 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 518 (MH ⁺) | + | | | + |
| 270 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 11,69 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 442 (MH ⁺) | + | | | |
| 271 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 12,12 хв., чистота: 98 %; MS (m/e): 410 (MH ⁺) | + | | | |
| 272 | 5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 10,44 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 472 (MH ⁺) | + | | | |
| 273 | N4-(2,2-Диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 10,49 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 468 (MH ⁺) | + | | | |
| 274 | N4-(2,2-Диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-5-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 8,66 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 468 (MH ⁺) | + | | | |
| 275 | N4-(2,2-Диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 10,16 хв., чистота: 93 %; MS (m/e): 515 (MH ⁺) | + | | | |
| 276 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 12,66 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 492 (MH ⁺) | + | | | |
| 277 | 5-Фтор-N2-(індазол-6-іл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 9,40 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 422 (MH ⁺) | + | | | |
| 278 | 5-Фтор-N2-(індазол-5-іл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 8,23 хв., чистота: 98 %; MS (m/e): 422 (MH ⁺) | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 10pt | Ір_сук, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 279 | 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 9,51 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 469 (MH+) | + | | | |
| 280 | N2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 11,77 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 446 (MH+) | + | | | |
| 281 | 5-Фтор-N2-(3-гідроксибеніл)-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 8,18 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 384 (MH+) | + | + | | |
| 282 | рацемічний 5-Фтор-N2-(3-гідроксибеніл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 9,11 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 398 (MH+) | + | + | | |
| 283 | рацемічний N4-(2,2-Диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-гідроксибеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 9,89 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 444 (MH+) | + | + | | |
| 284 | рацемічний 5-Фтор-N2-[3-гідроксибеніл]-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 9,33 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 430 (MH+) | + | + | | |
| 285 | рацемічний 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 9,44 хв., чистота: 93 %; MS (m/e): 501 (MH+) | + | + | | |
| 286 | рацемічний N2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 11,68 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 478 (MH+) | + | + | | |
| 287 | 5-Фтор-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(3,4,5-триметоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 9,49 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 458 (MH+) | + | + | | |
| 288 | 5-Фтор-N2-(індазол-5-іл)-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 7,28 хв., чистота: 98 %; MS (m/e): 408 (MH+) | + | + | | |
| 289 | N2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бензо[тіазин-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 12,45 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 460 (MH+) | + | + | | |
| 290 | N2-(3,5-Диметоксибеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 12,81 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 456 (MH+) | + | + | | |
| 291 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(3,5-диметилбеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 13,44 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 424 (MH+) | + | + | | |
| 292 | N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 11,86 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 486 (MH+) | + | + | | |
| 293 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідроксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,39 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 412 (MH+) | + | + | | |
| 294 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,04 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 483 (MH+) | + | + | | |
| 295 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,54 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 436 (MH+) | + | + | | + |
| 296 | рацемічний 5-Фтор-N2-(3-фтор-4-метоксибеніл)-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 11,91 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 462 (MH+) | + | + | | |
| 297 | N4-(2,2-Диметил-1,1,3-триоксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-фтор-4-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 12,11 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 476 (MH+) | + | + | | |
| 298 | рацемічний 5-Фтор-N2-(3-фтор-4-метоксибеніл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 11,29 хв., чистота: 98 %; MS (m/e): 430 (MH+) | + | + | | |
| 299 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бензо[тіазин-6-іл]-5-фтор-N2-(3-фтор-4-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 12,14 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 444 (MH+) | + | + | | |
| 300 | 5-Фтор-N2-(3-фтор-4-метоксибеніл)-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,56 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 415 (MH+) | + | + | | |
| 301 | N2-(3,5-Диметилбеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 11,76 хв., чистота: 98 %; MS (m/e): 396 (MH+) | + | + | | |
| 302 | N2-(3,5-Диметилбеніл)-5-фтор-N4-(1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,72 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 428 (MH+) | + | + | | |
| 303 | N2-(3,5-Диметоксибеніл)-5-фтор-N4-(1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,06 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 460 (MH+) | + | + | | |
| 304 | N2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N4-(1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 10,13 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 464 (MH+) | + | + | | |
| 305 | 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(1,1,3-триоксо-2H,4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утримування 8,40 хв., чистота: 97 %; MS (m/e): 487 (MH+) | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 306 | 5-Фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-N4-(1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 9,19 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 490 (MH ⁺) | + | | | |
| 307 | 5-Фтор-N2-(індазол-6-іл)-N4-(1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 8,33 хв., чистота: 91 %; MS (m/e): 440 (MH ⁺) | + | | | |
| 308 | 5-Фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-(1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 8,07 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 416 (MH ⁺) | + | | | |
| 309 | 5-Фтор-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N4-(1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 9,74 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 448 (MH ⁺) | + | | | |
| 310 | 5-Фтор-N2-(індазол-5-іл)-N4-(1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 7,40 хв., чистота: 94 %; MS (m/e): 440 (MH ⁺) | + | | | |
| 311 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утримування 10,15 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 450 (MH ⁺) | + | + | | |
| 312 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін трифторацетат | LCMS: час утримування 10,54 хв., чистота: 100 %; MS (m/e): 436 (MH ⁺) | | | | |
| 313 | N2-Хлор-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 5,58 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 311 (MH ⁺) | + | | | |
| 314 | рацемічний N2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 11,18 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 325 (MH ⁺) | + | | | |
| 315 | N2-Хлор-5-фтор-N4-(1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 10,03 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 343 (MH ⁺) | + | | | |
| 316 | N2-Хлор-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 12,29 хв., чистота: 95 %; MS (m/e): 339 (MH ⁺) | + | | | |
| 317 | рацемічний N2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 10,16 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 357 (MH ⁺) | + | | | |
| 318 | N2-Хлор-N4-(2,2-диметил-1,1,3-триоксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-5-фтор-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 10,50 хв., чистота: 96 %; MS (m/e): 371 (MH ⁺) | + | | | |
| 319 | N4-(бензоксатіазин-3(4Н)-он-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримидинамін | LCMS: час утримування 6,40 хв., чистота: 99 %; MS (m/e): 296 (MH ⁺) | + | | | |
| 320 | N2-Хлор-N4-(3,3-диметил-1,4-бензоксазин-6-іл)-5-фтор-піримидинамін | LCMS: час утримування 12,20 хв., чистота 99 % MS (m/e): 309 (MH ⁺) | + | | | |
| 324 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,57 (bs, 1H), 9,21 (bs, 1H), 8,16 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J= 2,1 Гц, 2H), 6,09-6,06 (m, 1H), 3,65 (s, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -57,17, -163,27; LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 425 (MH ⁺) | + | | | |
| 325 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,54 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 8,15 (dd, J= 1,8 3,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,18 (s, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -57,01, -163,96; LCMS: pu | + | | | |
| 326 | 5-Фтор-N2-(індол-6-іл)-N4-(3-трифторметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,83 (bs, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,13 (dd, J= 1,2 3,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J= 13,2 Гц, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,34-6,28 (m, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): - | + | + | | |
| 327 | 5-Фтор-N4-[1-(N-метиламіно)карбоніліндол-6-іл]-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,87 (bs, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,46-9,43 (m, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 7,02 (dd, J= 1,8 8,4 Гц, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,38-6,35 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,62 (d, J= 4,8 Hz | + | | | |
| 328 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,15 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,89 (d, J= 1,81 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,05 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 6H), 2,23 (s, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -163,60; LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 369 (MH ⁺) | + | | | |
| 329 | N4-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,23 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 407 (MH ⁺) | + | | | |
| 330 | N4-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-метил-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,11 (bs, 1H), 9,94 (bs, 1H), 8,25 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -61,76, -161,10; LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 390 (M ⁺) | + | | | |
| 331 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,86 (bs, 1H), 9,42 (bs, 1H), 8,20 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,15 (s, 6H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 407 (MH ⁺) | + | | | |
| 332 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,59 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H), 8,18 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,84-7,68 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 6,89 (d, J= 2,4 Гц, 3H), 6,06 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 6H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -61,85, -163,20; LCMS: чистота: 97%; | + | | | |
| 333 | N2,N4-Біс(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,80 (bs, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,25 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -61,90, -161,82; LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 477 (MH ⁺) | + | | | |
| 334 | 5-Фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N2-(3-метил-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,83 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H), 8,25 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,81-7,68 (m, 3H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): -61,82, -162,02; LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 461 (M ⁺) | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 335 | 5-Фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,67 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H), 8,17 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,95-6,87 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (s, 6H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -61,86, -163,40; LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 469 (MH ⁺). | | + | | |
| 336 | N2-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,56 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,89 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -61,80, -164,13; LCM | | + | | |
| 337 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,74 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,25 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 3,79 (s, 3H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -61,78, -161,76; LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 448 (MH ⁺). | | + | | |
| 338 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,11 (bs, 1H), 9,82 (bs, 1H), 8,26 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,34 (bs, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,38 (s, 4H), 3,74 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 439 (MH ⁺). | | + | | |
| 339 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,98 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H), 8,24 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 442 (MH ⁺). | | | | |
| 340 | N2,N4-Біс(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,27 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 6,99 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,92 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,21 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 6,05 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 3,68 (s, 6H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 401 (MH ⁺). | | + | | |
| 341 | N2,N4-Біс(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,33 (bs, 2H), 7,24 (bd, 2H), 6,69 (bs, 1H), 6,51 (bs, 1H), 2,25+ (bs, 6H), 2,14 (s, 6H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 336 (M ⁺). | | | | |
| 342 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,10 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,44 (s, 2H), 7,28 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,05 (t, 2H, J= 6 Hz), 4,39 (d, 4H, J= 5,4 Hz), 4,22 (bs, 4H); LCMS: чистота: 97 | | + | | |
| 343 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,19 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,46 (s, 2H), 7,01 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,21 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 5,03 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 4,38 (d, 4H, J= 5,4 Hz), 3,68 (s, 6H); LCMS: чистота: 86%; MS (m/e): 401 (MH ⁺). | | + | | |
| 344 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,55 (s,1H), 9,27 (bd, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, 3,6 Hz), 7,44 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J= 2,4 i 8,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,88 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,85 (bs, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,08 (t, 1H, J= 5,6 Hz), 4,93 (t | | + | | + |
| 345 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,26 (s,1H), 9,15 (s, 1H), 8,07 (bd, 1H, J= 3,9 Hz), 7,79 (dd, 1H, J= 2,7 i 9 Hz), 7,74 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,43 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,86 (s, 1H), 5,06 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 4,38 (d, 4H, J= 5,4 Hz), 3,84 (s, 3H); LCMS: puri | | + | | |
| 346 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,50 (bs, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,93 (dd, 1H, J= 2,7 i 9,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,44 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,09 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 4,41 (d, 4H), J= 5,4 Hz); LCMS: чистота: 97%; | | + | | |
| 347 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(N-метиламинокарбоніл)індол-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,02 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,69 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 9,53 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,38 (t, 1H, J= 2,7 Hz), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J= 1,8 i 8,4 Hz), 6,59 (dd, 1H, J= 2 | | + | | |
| 348 | N2-(1-Амінокарбоніліндол-6-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,01 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,07 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,38 (t, 1H, J= 2,7 Hz), 6,73 (dd, 1H, J= 1,5 i 8,4 Hz), 6,54 (m, 2H), 5,69 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 2,93 (s, 2H), 1,29 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 462 (MH ⁺). | | | | |
| 349 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,26 (bs, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,48 (s, 2H), 6,94 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,23 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 3,68 (s, 6H), 2,20 (s, 6H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 403 (MH ⁺). | | + | | |
| 350 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,20 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,27 (s, 2H), 6,97 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,51 (s, 1H), 6,21 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 3,67 (s, 6H), 2,15 (s, 6H); LCMS:чистота: 96%; MS (m/e): 369 (MH ⁺). | | + | | + |
| 351 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-N2-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,16 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,06 (dd, 1H, J= 2,4 i 8,7 Hz), 6,99 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,20 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 4,17 (s, 4H), 3,69 (s, 6H); LCMS: чистота: 91%; M | | + | | |
| 352 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,82 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,75 (bs, 2H), 7,04 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 6,27 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,67 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 410 (MH ⁺). | | | | |
| 353 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метил-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,23 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 3,68 (s, 6H), 2,27 (s, 3H); LCMS: purity: 96%; MS (m/e): 423 (MH ⁺). | | | | |
| 354 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,56 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,76 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, J= 3,6 i 9 Hz), 6,98 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 6,82 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,21 (bs, 4H); LCMS: чистота: 81%; MS (m/e): 407 (M | | + | | |
| 355 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,53 (s, 1H), 9,33 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,72 (bs, 1H), 6,22 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 439 (MH ⁺). | | + | | |
| 356 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,47 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,18 (dd, 1H, J= 2,4 i 8,4 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,21 (bs, 4H), 3,72 (s, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/e) | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------|
| 357 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,64 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4 і 9 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 6,09 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 3,66 (s, 6H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 471 (MH ⁺) | + | + | | |
| 358 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,90 (bs, 1H), 9,56 (bs, 1H), 8,21 (bd, 1H, J = 3,6 Hz), 8,06 (bs, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 2,4 і 9,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,39 (s, 2H), 7,06 (bs, 1H), 2,5 (s, 6H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 473 (MH ⁺) | | | | |
| 359 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)феніл]-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,16 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 2,7 і 9 Hz), 7,47 (s, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,88 (bs, 1H), 5,11 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,42 (d, 4H, J = 5,4 Hz), LCMS чистота 98%, MS (m/e) 471 (MH ⁺) | | + | | |
| 360 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 2,4 і 9,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 1,8 Hz), LCMS чистота 98%, MS (m/e) 480 (MH ⁺) | | | | |
| 361 | 5-Фтор-N2-(3-метокси-5-триформетилфеніл)-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,72 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,67 (bs, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,4 і 9,3 Hz), 7,54 (bs, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,75 (bs, 1H), 3,75 (s, 3H), LCMS чистота 97% MS (m/e) 509 (MH ⁺) | + | | | |
| 362 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,60 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,60 (dd, 2,4 і 8,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,22 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,18 (s, 6H), LCMS чистота 100%, MS (m/e) 439 (MH ⁺) | + | | | |
| 363 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,53 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,4 і 9,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 2,4 і 8,7 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,22 (s, 4H), LCMS чистота 96%, MS (m/e) | + | | | |
| 364 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,59 (s, 1H), 9,37 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,7 і 9,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 6,26 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 3,69 (s, 6H), LCMS чистота 96%, MS (m/e) 471 (MH ⁺) | + | | | |
| 365 | 5-Фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілндол-7-іл]-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,59 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,7 і 9 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,06 (d, 1 | + | | | |
| 366 | 5-Фтор-N2-(3-метил-5-триформетил)-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,70 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,1 і 9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,04 (s, 1H) 2,31 (s, 3H), LCMS чистота 100%, MS (m/e) 493 (MH ⁺) | + | | | |
| 367 | N2-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетилendioкси)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,11 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,4 і 9 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz) 6,99 (dd, 1H, J = 2,4 і 8,7 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 9 Hz), LCMS чистота 96%, MS (m/e) 469 (MH ⁺) | + | | | |
| 368 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілндол-7-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,70 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 0,9 і 8,4 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 2H, J = 2,4 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,24 (t, 1H, J = 2,4 Hz), | + | | | + |
| 369 | N2-(3-Хлор-5-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 2,7 і 8,7 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,49 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 3,66 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), LCMS чистота 10 | | + | | |
| 370 | N2-(3-Хлор-5-метоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,31 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,20 (m, 3H), 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,49 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 4,21 (s, 4H), 3,67 (s, 3H), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 403 (MH ⁺) | | + | | |
| 371 | 5-Фтор-N4-(3,4-метилendioксифеніл)-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілндол-7-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,27 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,43 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,6 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,01 (s, 2H), 2,81 | | + | | |
| 372 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(3,4-метилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 2,1 і 8,4 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,04 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 5,99 (s, 2H), 3,64 (s, 6H), LCMS чистота 89%, M | | + | | |
| 373 | 5-Фтор-N4-(3,4-метилendioксифеніл)-N2-(3-метокси-5-триформетилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,49 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 9,67 (bs, 1H), 7,58 (bs, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,4 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,70 (bs, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), LCMS чистота 97%, MS (m/ | + | | | |
| 374 | 5-Фтор-N4-(3,4-метилendioксифеніл)-N2-(3-метил-5-триформетилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (bs, 1H) 7,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,10 (1H, J = 2,4 і 8,4 Hz), 6,99 (bs, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,99 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), LCMS чистота 99%, MS (m/e) 407 (MH ⁺) | | | | |
| 375 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-5-фтор-N4-(3,4-метилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,59 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 2,1 Hz) 7,30 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 2,4 і 8,4 Hz), 6,97 (t, 1H, 2,1 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,00 (s, 2H), LCMS чистота 94%, MS (m/e) 393 (M ⁺) | + | | | |
| 376 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(3,4-метилendioксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,18 (bs, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,24 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 2,1 і 8,4 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,50 (bs, 1H) 5,98 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), LCMS чистота 87%, MS (m/e) 353 (MH ⁺) | | + | | |
| 377 | N2-(4-Хлор-2,5-диметоксифеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS чистота 100%, MS (m/e) 439 (M ⁺) | + | | | |
| 378 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін тліолсульфофосфат | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,63 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,66 (bs, 1H), 7,44 (dd, 2H, J = 1,8 і 8,7 Hz), 7,35 (bd, 1H, J = 9 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 2,1 і 8,7 Hz), 7,10 (bd, 2H, J = 7,5 Hz) 7,02 (d, 1H, J = 9 Hz) 6,89 (d, 1 | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 379 | N2-(4-Хлор-2,5-диметоксифеніл)-N4-(3-4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,06 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,21 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), LCMS чистота 100 %, MS (m/e) 433 (MH ⁺) | + | | | |
| 380 | N2-(4-Хлор-2,5-диметоксифеніл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 100%, MS (m/e) 435 (MH ⁺) | + | | | |
| 381 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,11 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,57 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,26 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 439 (MH ⁺) | + | + | | |
| 382 | N2-(2-Карбоксибензофуран-5-іл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 91%, MS (m/e) 425 (MH ⁺) | | | | |
| 383 | N2-(2-Карбоксиіндол-7-іл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,85 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,12 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,02 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,91 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,25 (s, 1H), 3,70 (bs, 6H), LCMS чистота 80%, MS 424 (MH ⁺) | + | | | |
| 384 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-2-гідроксietіл-N-метиламіно)карбоніліндол-7-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,52 (s, 1H), 9,30 (bs, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,04 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,03 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,23 (bs, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,64 (bs, 4H), 3,20 (s, 3H), LCMS чистота 94%, MS (m/e) 481 (MH ⁺) | + | + | | + |
| 385 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3) δ 7,50 (bs, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,91 (bd, 1H, J= 7,2 Hz), 6,73 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,60 (s, 3H), 2,92 (d, 3H, J= 4,5 Hz), CMS чистота 97%, MS (m/e) 440 (MH ⁺) | + | + | | |
| 386 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3) δ 7,94 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,50 (bd, 1H), 6,90 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,73 (m, 3H), 6,62 (d, 1H, 2,4 Hz), 4,31 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), LCMS чистота 90%, MS 413 (MH ⁺) | + | + | | |
| 387 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3) δ 7,50 (bd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,90 (bdd, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,77 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J= 2,7, 8,7 Hz), 4,30 (s, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), LCMS чистота 94%, MS (m/e) 381 (MH ⁺) | | | | |
| 388 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,60 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,01 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 6,88 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,05 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 3,60 (s, 6H), 3,41 (s, 3H), 1,34 (s, 6H), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 454 (MH ⁺) | | | | |
| 389 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-N2-[2-(N-1,1-диметил-2-гідроксietиламіно)карбоніліндол-7-іл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,63 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,89 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 6,23 (s, 1H), 4,94 (t, 1H, J= 6,3 Hz), 3,69 (s, 6H) | + | | | |
| 390 | 2-Хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримидинамін | ¹ H ЯМР (CDCl3) δ 7,85 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,73 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,60 (dd, 1H, J= 2,7, 8,1 Hz), LCMS чистота 100%, MS (m/e) 296 (M ⁺) | | | | |
| 391 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3) δ 7,95 (d, 1H, J= 6,4 Hz), 7,67 (bs, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H, J= 2,4, 8,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,72 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,53 (s, 6H), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 436 (MH ⁺) | + | | + | |
| 392 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (CD3OD) δ 7,77 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,75 (bd, 1H), 7,34 (dd, 1H, J= 2,7, 9,3 Hz), 7,05 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 6,95 (m, 3H), 4,62 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), LCMS чистота 94%, MS (m/e) 472 (M ⁺) | + | | + | |
| 393 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (CD3OD) δ 7,78 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,07 (bs, 1H), 6,96 (bs, 2H), 6,87 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,10 (t, 1H, J= 2,4 Hz), 3,70 (s, 6H), 3,54 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 468 (MH ⁺) | + | | + | |
| 394 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 93%, MS (m/e) 351 (MH ⁺) | + | | + | |
| 395 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,76 (bd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (bd, 2H), 6,87 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,79 (dd, 1H, J= 2,4, 6,6 Hz), 6,74 (bd, 1H), LCMS чистота 94%, MS (m/e) 452 (MH ⁺) | + | + | + | |
| 396 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 90%, MS (m/e) 422 (MH ⁺) | + | + | + | |
| 397 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 94%, MS (m/e) 454 (MH ⁺) | + | + | + | |
| 398 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 94%, MS (m/e) 442 (MH ⁺) | + | | | |
| 399 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 92%, MS (m/e) 382 (MH ⁺) | + | + | | + |
| 400 | N2,N4-Біс(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 9,23 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,01 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 6,45 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 6,34 (bt, 1H), 6,05 (bt, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,68 (6H), 3,45 (s, 3H), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 415 (MH ⁺) | + | | | |
| 401 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-іл)-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J= 3,8 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,51 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 6,44 (bt, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), LCMS MS (m/e) 453 (MH ⁺), чистота 95% | + | | + | |
| 402 | N4-(3-Хлор-4-(метоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 81%, MS (m/e) 459 (MH ⁺) | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE 8pt | LD Трип-газа, CHMC Iono, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|
| 403 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-N4-[4-(метоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-5-фтор-2,4-пиримидинамін | LCMS чистота 80%, MS (m/e) 425 (MH ⁺) | | + | | |
| 404 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 10,00 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 6,00 Hz), 7,89 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,47 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,3 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,53 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 6,46 (t, 1H, J= 2,1 Hz), LCMS чистота 92%, 419 (MH ⁺) | | | - | |
| 405 | N2-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,30 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,4 Hz), 7,24 (s, 2H), LCMS чистота 91%, MS (m/e) 419 (M ⁺) | | | - | |
| 406 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніліндол-7-іл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 11,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,44 (bd, 1H, J= 4,8 Hz), 8,02 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,93 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,47 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,41 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,72 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 2,81 (d, 3H), | + | | | |
| 407 | 2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(етоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-5-фтор-4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 8,07 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,69 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,92 (bs, 1H), 4,28 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,62 (s, 6H), 1,31 (t, 3H, J= 7,2 Hz), LCMS чистота 85%, MS (m/e) 388 (M ⁺) | | + | | |
| 408 | N4-[3-Хлор-4-(етоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (CD3OD) d 7,91 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,66 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,7 Hz), 6,91 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,78 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,12 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 4,26 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,71 (s, 6H), 1,59 (s, 6H), 1,29 (t, 3H, J= 7,2 Hz), LC | | + | | |
| 409 | N4-[3-Хлор-4-(гідроксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 13,15 (bs, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,3 Hz), 7,77 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,91 (m, 3H), 6,07 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,65 (s, 6H), 1,52 (s, 6H), LCMS чистота 90%, MS (m) | + | + | - | |
| 410 | N4-[3-Хлор-4-(етоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,36 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,70 (dd, 1H, J= 3,0 і 9,3 Hz), 7,44 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,0 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,20 (q, 2H), | + | + | + | |
| 411 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | LCMS чистота 91%, MS (m/e) 420 (MH ⁺) | + | + | - | |
| 412 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,70 (bd, 1H, J= 4,8 Hz), 7,52 (bd, 1H, J= 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,33 (s, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,24 (s, 4H), 3,44 (s, 3H), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 420 (| + | | + | |
| 413 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,24 (m, 4H), 6,88 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,48 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), LCMS чистота 97% MS (m/e) 369 (MH ⁺) | + | + | - | |
| 414 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,17 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,32 (dd, 2,4 і 8,7 Hz), 7,24 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,92 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,85 (d, 1H, 8,4 Hz), 6,03 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 6H), LCMS чистота 96 | + | + | - | |
| 415 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-N2-[2-(етоксикарбоніл)індол-7-іл]-5-фтор-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 11,89 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,87 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,88 (m, 2H), 4,32 (q, 2H, J= 3,9 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,34 (q, t, 3H, J= 3,9 Hz), LCMS чистота 93%, | + | + | | |
| 416 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,59 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), J= 5,7 Hz), 7,80 (bs, 4H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,52 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), LCMS чистота 91%, MS (m/e) 420 (MH ⁺) | + | | - | |
| 417 | 2-Хлор-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 8,09 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), LCMS чистота 87%, MS (m/e) 298 (M ⁺) | | - | - | |
| 418 | 2-Хлор-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-4-пиримидинамін | LCMS чистота 99%, MS (m/e) 354 (M ⁺) | | - | - | |
| 419 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,29 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,61 (bd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (bdd, 1H, J= 2,7 і 8,4 Hz), 7,25 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), LCMS чистота 98%, MS | + | + | | |
| 420 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-N4-(метоксикарбонілметил)-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 10,77 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J= 2,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,17 (t, 1H, J= 3 Hz), 6,82 (m, 3H), 6,28 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 4,60 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,33 (s, 3H), LCMS чистота 99 | + | | - | |
| 421 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламінокарбоніл)індол-7-іл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 11,66 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,41 (bd, 1H, J= 4,8 Hz), 8,09 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,99 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,89 (m | + | | | |
| 422 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,36 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,75 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 7,50 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,75 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J= 9,6 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), LCMS чистота | + | + | | |
| 423 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,81 (dd, 1H, J= 1,8 і 7,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,31 (m, 4H), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H) LCMS чистота 98%, MS (m/e) 40 | + | + | - | + |
| 424 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | 1H ЯМР (DMSO-d6) d 9,50 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,09 (s, d, 2H, J= 4,5 Hz), 7,76 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) LCMS чистота 89%, MS (m/e) 408 (M ⁺) | + | | - | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|
| 425 | N2-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N4-(3,4-диметоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,84 (s, 1H, J= 2,7 Hz), 7,41 (dd, 1H, J= 3,0 і 9,3 Hz), 7,27 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,88 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,77 (s, 3H). | + | + | | |
| 426 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-N4-(3,4-етилendioксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,22 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,50 (bd, 1H, J= 7,2 Hz), 4,21 (bs, 4H), 3,02 (bm, 2H), 2,95 (bm, 2H), 2,02 (s, 3H). LCMS чистота 97%, MS (m/e) 465 (MH ⁺) | + | + | | |
| 427 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-N4-(3,4-етилendioксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,48 (d, J= 8,7 Hz), 7,33 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 6,73 (d, 1H, J= 1H, J= 8,7 Hz), 4,23 (bs, 4H), 3,56 (bs, 4H), 3,03 (t, 2H, J= 5 | + | + | | |
| 428 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-N4-(3,5-диметоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J= Hz), 7,07 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6,97 (d, 2H, J= 2,4 Hz), 6,50 (bd, 1H, J= 7,5 Hz), 6,18 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 5,74 (s, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,32 (s, 6H), 2,96 (| + | | | |
| 429 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-N4-(3,4-диметоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,17 (bs, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,01 (bd, 1H, J= 8,4 Hz), 7,00 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,86 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,48 (bd, 1H, J= 9,9 Hz), 6,13 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 2,96 (m, | + | | | |
| 430 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-N4-(3,4-диметоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,46 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 7,27 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,80 (d, 2H, J= 9 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). LCMS punt | + | | | |
| 431 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-5-фтор-N4-(3,4-тетрафторетилendioксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,62 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 8 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J= 2,6 Hz), 6,55 (d, 1H, J= 2,6 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,54 (bs, 4H), 2,02 (s, 3H). LCMS | + | + | | |
| 432 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-5-фтор-N4-(3,4-тетрафторетилendioксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,15 (bd, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,57 (bdd, 1H, J= 9,6 Hz), 7,45 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,87 (d, 2H, J= 9,3 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,47 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,52 (m, 4H), 2,99 | + | | | |
| 433 | N4-(3,4-Диметоксибеніл)-N2-(3,5-диметилбеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,31 (s, 2H), 6,93 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,1 Hz), 6,50 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,18 (s, 6H). LCMS чистота 95%, MS (m/e) 383 (MH ⁺) | + | | | |
| 434 | N2-(3,5-Диметоксибеніл)-N4-(3,4-диметоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | LCMS чистота 96%, MS (m/e) 415 (MH ⁺) | + | | | |
| 435 | N4-(3,4-Диметоксибеніл)-N2-[2-(етоксикарбоніл)індол-7-іл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,97 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,96 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 4,33 (q, 2H, J= 4,2 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,35 (t, | + | | | |
| 436 | N4-(3,4-Диметоксибеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). LCMS чистота 94%, MS (m/e) 3 | + | | | |
| 437 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)беніл]-N4-(3,5-диметоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS чистота 80%, MS (m/e) 467 (MH ⁺) | + | | | |
| 438 | N4-(3,4-Диметоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-5-іл)беніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 7,93 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,58 (bd, 1H, J= 6,8 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,92 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (s, | + | + | | |
| 439 | N4-(3,4-Диметоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-2-іл)беніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,70 (dd, 1H, J= 2,4 Hz), 7,33 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,82 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,7 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,48 | + | + | | |
| 440 | N4-(3,4-Диметоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-2-іл)беніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H, J= 2,1 і 6,6 Hz), 7,27 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (dd, 2,4 і 8,4 Hz), 6,61 (dd, 1H, J= 2,1 і 6,6 Hz), 5,67 (bs, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (s, 3H) | + | | | |
| 441 | N2-(3,5-Диметилбеніл)-N4-(3,4-етилendioксибеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-2,4-піримідиндіамін | LCMS чистота 91%, MS 9m/e) 439 (MH ⁺) | + | | | |
| 442 | N2-(3,5-Диметоксибеніл)-N4-(3,4-етилendioксибеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 5,7 Hz) 6,84 (m, 5H), 6,07 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,68 (bs, 4H), 3,34 (s, 6H). LCMS чистота 94%, MS 471 (MH ⁺) | + | + | | |
| 443 | N4-(3,4-Етилendioксибеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-N2-[3-(оксазол-5-іл)беніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,93 (bs, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,51 (s, 3H). LCMS чистота 95%, MS (m/e) 478 (MH ⁺) | + | | | |
| 444 | N4-(3,4-Етилendioксибеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-N2-[3-(оксазол-2-іл)беніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,76 (bd, 1H, J= 9,6 Hz), 7,51 (bd, 1H, J= 8,1 Hz), 7,34 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,54 (s, 3H). LCMS чистота 91%, MS (m/e) 478 | + | | | |
| 445 | N4-(3,4-Етилendioксибеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-N2-[4-(оксазол-2-іл)беніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,77 (dd, 2H, J= 8,4 Hz), 7,70 (dd, 2H, J= 8,4 Hz), 7,29 (s, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,63 (s, 3H). LCMS чистота 92%, MS (m/e) 478 (MH ⁺) | + | | | |
| 446 | N4-(3,4-Етилendioксибеніл)-5-фтор-N4-(метоксикарбонілметил)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметилendioксибеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 5,7 Hz) 7,94 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,83 (m, 3H), 6,49 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,60 (s, 3H) 2,66 (d, 3H, J= 5,1 Hz). LCMS чистота 97%, MS (498 (MH ⁺) | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, Igono, 3pt | р_сук, 11pt |
|---------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------|
| 447 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,46 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 7,27 (bd, 1H, J= 9 Hz), 7,10 (t, 1H, J= 5,1 Hz), 6,93 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J= 1,8 і 8,1 Hz), 6,12 (m, 1H), 4,38 (s, 2) | + | | | |
| 448 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,80 (bdd, 1H, J= 2,1 і 9 Hz), 4,11 (bs, 4H), 2,71 (d, 3H, J= 4,5 Hz), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 430 (MH ⁺) | + | + | | |
| 449 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,66 (dd, 1H, J= 3,0 і 8,7 Hz), 7,32 (dd, 1H, J= 2,4 і 9,0 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,00 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,69 (d, | + | | | |
| 450 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,15 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,82 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,0 Hz), 7,81 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,25 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,96 (t, 2H, J= 2,4 Hz), 6,26 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,71 (s, 6H), 2,71 (d, 3H, 3,3 Hz), LCMS чистота 87%, MS (m/e) 432 (M ⁺) | + | | | |
| 451 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[4-хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,16 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,70 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,64 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,10 (d, 1H, J= 9 Hz), 3,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), LCMS чистота 91%, MS (m/e) 536 (M ⁺) | + | + | | |
| 452 | N4-[3-Хлор-4-(етоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-N2-[4-хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,65 (bs, 2H), 8,26 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,80-7,58 (m, 4H), 7,27 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,20 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 2,71 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,21 (t, 3H, J= 7,2 Hz), LCMS чистота 91%, MS (m/ | + | + | | |
| 453 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 7,83 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,66 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,7 Hz), 7,29 (d, 1H, J= 9 Hz), 6,84 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H, 2,7 і 8,7 Hz), 4,24 (s, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,72 (d, 3H, J= | + | | | |
| 454 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,93 (d, 1H, 6,0 Hz), 7,87 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,68 (dd, 1H, J= 2,4 і 5,7 Hz), 7,26 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,93 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,4 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), | + | | | |
| 455 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,71 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 2,71 (d, 3H, J= 4,5 Hz), 1,40 (s, 6H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 471 (M ⁺) | + | + | | |
| 456 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,15 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,44 (dd, 1H, J= 1,8 і 8,4 Hz), 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 2,71 (d, 3H, J= 4,2 Hz), 1,40 (s, 6H), LCM | + | + | | |
| 457 | N2-(2,6-Диметоксипіриділ-3-іл)-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,02 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,87 (d, 1H, J= 6,4 Hz), 7,76 (s, 1H), 6,41 (m, 3H), 6,32 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 416 (MH ⁺) | + | + | + | |
| 458 | N2-(2,6-Диметоксипіриділ-3-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 8,02 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,1 Hz), 6,30 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,23 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 414 (MH ⁺) | | | | |
| 459 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-N2-(2,6-диметоксипіриділ-3-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,95 (s, 1H), 6,28 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,15 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) 23,64 (s, 6H), LCMS чистота 85%, MS (m/e) 402 (MH ⁺) | + | | | |
| 460 | N2-(2,6-Диметоксипіриділ-3-іл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 93%, MS (m/e) 400 (MH ⁺) | + | | | |
| 461 | N4-(3,4-Етилendioксифеніл) 5 фтор-N2-метил-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7,72 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,73 (bs, 1H), 6,66 (bd, 1H), 2,74 (d, 3H, J= 4,5 Hz), LCMS чистота 93%, MS (m/e) 291 (MH ⁺) | | | | |
| 462 | N2-Диметил-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7,78 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,66 (dd, 1H, J= 1,8 і 8,4 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 305 (MH ⁺) | | | | |
| 463 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,45 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,54 (dd, 2,1 і 8,7 Hz), 7,20 (m, 3H), 6,82 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,22 (bs, 4H), 2,71 (d, 3H, J= 4,5 Hz), LCMS чистота 99%, MS (m/e) 430 (MH ⁺) | + | + | | |
| 464 | N2-[3-Хлор 4 (N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,18 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,27 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,71 (d, 3H), LCMS puri | + | | | |
| 465 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 100%, MS (m/e) 432 (MH ⁺) | + | | | |
| 466 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 100% MS (m/e) 436 (MH ⁺) | + | + | | |
| 467 | N4-[3-Хлор-4-(етоксикарбоніл-1,1-диметилметиленокси)феніл]-N2-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 95% MS (m/e) 536 (MH ⁺) | + | + | + | |
| 468 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-(3-гдроксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 100%, MS (m/e) 388 (MH ⁺) | + | + | | |
| 469 | N4-(3,4-Етилendioксифеніл)-5-фтор-N2-(2-гдроксietил)-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7,70 (d, 1H, J= 5,7 Hz) 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,74 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,66 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,4 Hz), 6,50 (t, 1H, J= 5,1 Hz), 4,61 (t, 1H, J= 5,4 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,47 (q, 2H, J= 6,3 Hz), 3,29 (t, 2H, J= 5,4 Hz) 3,25 (s, 3H) | | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE 3pt | fp_syk 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| 470 | 2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(етоксикарбоніл)-1,1-диметилметиленокси]феніл]-5-фтор-N4-метил-4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) d 7,87 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,25 (q, 2H, J= 4,8 Hz), 3,46 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,29 (t, 3H, J= 4,8 Hz), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 404 (MH ⁺ , C ₁₃ H ₇) | | + | | |
| 471 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-ізопропіл-N4-метил-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 7,70 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,37 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,68 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,7 Hz), 6,44 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,90 (sept, 1H, J= 7,5 Hz), 3,27 (s, 3H), 1,12 (d, 6H, J= 6,6 Hz), LCMS чистота 93%, MS | | | | |
| 472 | N2-(2,6-Диметоксипіриділ-3-іл)-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 10,39 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,45 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,37 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), LCMS чистота 89%, MS (m/e) 358 (MH ⁺) | + | | | |
| 473 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,71 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,00 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 7,29 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,85 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 4,24 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,71 (d, 3H, | + | | | |
| 474 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,86 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,03 (dd, 1H, J= 1,2 і 6,3 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,52 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 7,30 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,88 (dd, 1H, J= 2,4 і 8 | + | | | |
| 475 | N4-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 10,11 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,24 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,00 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,7 Hz), 7,63 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,36 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,78 (d, 2H, J= 2,1 Hz), 6,20 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 3,67 (s, 6H), 2,73 (d, | + | + | | |
| 476 | N4-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,91 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,00 (bdd, 1H, J= 8,7 Hz), 7,62 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,17 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,72 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,19 (s, 6H), LCMS чистота | + | + | | |
| 477 | N4-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,55 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,31 (bd, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,29 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,49 (bd, 1H, J= 7,8 Hz), 4,36 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), LCMS чистота 99%, MS (m/e) 4 | + | | | |
| 478 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-[4-хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,69 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,22 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,17 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,95 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,7 Hz), 7,81 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,56 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,3 | + | | | |
| 479 | N4-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N2-(індол-6-іл)-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 11,98 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 8,21 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,86 (bd, 1H, J= 8,7 Hz), 7,77 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,35 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,05 (dd, 1 | + | | | |
| 480 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-2-метокси-N4-метил-4-пиримідинамін | LCMS чистота 97%, MS (m/e) 292 (M ⁺) | | | | |
| 481 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,85 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,85 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 6,13 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 3,66 (s, 1H), 2,74 (d, 3H, J= 4,5 Hz), LCMS чистота 98%, MS (m/e) 432 (M ⁺) | + | + | | |
| 482 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 10,01 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,85 (bs, 1H), 7,35 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,16 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,74 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), LCMS чистота 98%, MS (m/e) 400 (M ⁺) | + | + | | |
| 483 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,82 (bs, 1H), 9,56 (bs, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,98 (bd, 1H), 7,91 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,82 (bd, 1H, J= 8,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,22 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,74 (d, 3H, J= 4,5 Hz), 2,64 (d, 3H, J= 4,8 Hz), LCMS pu | + | | | |
| 484 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 9,69 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,25 (m, 3H), 7,85 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 2,75 (d, 3H, J= 4,8 Hz), 2,70 (d, 3H, J= 4,5 Hz), LCMS чистота 86%, MS (m/e) 463 (M ⁺) | | | | |
| 485 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 10,99 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,80 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,93 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,83 (bd, 1H, J= 9,6 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (bd, 1H, J= 8,1 Hz), 6,38 (s, 1H), LCMS p | + | + | | |
| 486 | N4-(2-Амнопіриділ-6-іл)-2-хлор-5-фтор-4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) d 8,16 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,46 (m, 2H), 6,32 (dd, 1H, J= 3,9 і 5,1 Hz), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 240 (M ⁺) | | | | |
| 487 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) d 7,43 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 6,83 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,4 Hz), 4,25 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), LCMS чистота 100%, MS (m/e) 278 (MH ⁺) | | | | |
| 488 | 2-Хлор-N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) d 7,93 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 6,46 (s, 3H), 4,62 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), LCMS чистота 100%, MS (m/e) 298 (MH ⁺) | + | | | |
| 489 | N2-(2-Етоксикарбоніліндол-7-іл)-5-фтор-N4-(2-гідроксietил)-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) d 7,73 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H, J= 1,2 і 8,1 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,04 (t, 2H, J= 7,8 Hz), 4,38 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 3,69 (t, 2H, J= 5,1 Hz), 3,58 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 1,42 (t, 3H, J= 7,2 Hz), LCMS чистота 98%, MS (m/e) 360 (MH ⁺) | | | | |
| 490 | 2-Хлор-N4-(2,6-диметоксипіриділ-5-іл)-5-фтор-N4-метил-4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) d 7,89 (d, 1H, J= 5,7 Hz), 7,57 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,37 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 299 (MH ⁺) | | | | |
| 491 | 2-Хлор-N4-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) d 8,02 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,43 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), LCMS чистота 89%, MS (m/e) 366 (MH ⁺) | | | | |
| 492 | N2-(Bis-2-гідроксietил)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-пиримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 7,76 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 6,3 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,67 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,3 Hz), 4,71 (bs, 2H), 4,22 (bs, 4H), 3,57 (bs, 4H), 3,31 (bs, 4H), 3,28 (s, 3H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 416 (MH ⁺) | | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC IgE, 8pt | LD Трип-газа CHMC Igono 3pt | fp_syk 11pt |
|---------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| 493 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метиламіно)сульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,42 (bdd, 1H), 7,27 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,13 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,73 (m, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,34 (d, 3H, J= 4,8 Hz), L | + | + | | |
| 494 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксифеніл-4-(N-метиламіно)сульфоніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J= 1,8 і 8,7 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (| + | + | | |
| 495 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксифеніл-4-(метиламіно)сульфоніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,16 (bd, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,97 (bs, 2H), 6,71 (bd, 1H), 6,24 (bs, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 2,34 (d, 3H, J= 4,8 Hz), LCMS чистота 94%, MS (m/e) 464 (M ⁺) | + | | | |
| 496 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метоксифеніл-4-(метиламіно)сульфоніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J= 2,4 і 8,7 Hz), 7,14 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,70 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 3,69 (s, 3H), 2,32 (d, 3H, J= | + | + | + | |
| 497 | N4-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-[3-метоксифеніл-4-(метиламіно)сульфоніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,18 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,51 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,44 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 3,72 (s, 3H), 2,34 (d, 3H, J= 5,1 Hz), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 506 (M ⁺) | + | + | | |
| 498 | N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(3-метоксифеніл-N-метиламіно)сульфоніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,84 (dd, 1H, J= 2,4 і 9,0 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,33 (d, 3H, J= 2,1 Hz), LCMS чистота 83%, MS (m/e) 522 (M ⁺) | + | + | | |
| 499 | 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-метоксифеніл-4-(N-метиламіно)сульфоніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,08 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 6,51 (bdd, 1H, J= 8,1 Hz), 3,31 (s, 3H), 2,30 (d, 3H, J= 2,4 Hz), LCMS pun | + | + | | |
| 500 | N4-(2,6-Диметоксипіриділ-3-іл)-N2,N4-диметил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7,66 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 6,54 (bd, 1H), 6,35 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,71 (d, 3H, J= 3,9 Hz), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 294 (M ⁺) | | | | |
| 501 | N4-(3,5-Дихлор-4-метоксифеніл)-N2,N4-диметил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7,86 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,73 (d, 3H, J= 4,8 Hz), LCMS чистота 98%, MS (m/e) 331 (M ⁺) | | | | |
| 502 | 2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(N-метиламіно)сульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,46 (dd, 1H, J= 1,5 і 8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 3,87 (s, 3H), 2,38 (2,38 (d, 3H, J= 4,8 Hz), LCMS чистота 80%, MS (m/e) 349 (M ⁺ 2) | | | | |
| 503 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор N4 [2 (2-гідроксietiленокси)пирид-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,08 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,98 (dd, 1H, J= 2,7 і 8,7 Hz), 6,91 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,03 (t, 1H, J= 3,6 Hz), 4,23 (t, 2H, J= 4,5 Hz), 3,69 (m, 2H), 3,65 (s, | + | + | | |
| 504 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксietiленокси)пирид-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,30 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,0 Hz), 7,20 (d, 2H, J= 0,9 Hz), 6,79 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,8 (t, 1H, J= 5,7 Hz), 4,23 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 3,70 (q, 2 | + | + | | |
| 505 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-[2-(2-гідроксietiленокси)пирид-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,98 (dd, 1H, J= 2,7 і 9,0 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,40 (bd, 1H, J= 8,7 Hz), 6,98 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,83 (t, 1H, J= 5,7 Hz), 4,24 (t, 1H, J= 4,8 | + | + | | |
| 506 | N2-Аліл-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7,70 (d, 1H, J= 4,4 Hz), 7,68 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H, J= 1,2 і 7,8 Hz), 5,85 (m, 1H), 5,10 (dd, 1H, J= 1,5 і 16,8 Hz), 5,00 (dd, 1H, J= 1,8 і 12,0 Hz), 4,22 (s, 4H), 3,83 (t, 2H, J= 4,5 Hz), 3,28 (s, 3H), LCMS чистота 100%, MS (m | | | | |
| 507 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-[4-(N-метиламіно)сульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 80%, MS (m/e) 464 (M ⁺) | + | + | | |
| 508 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор N4-(3-метилпирид-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,50 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H, J= 0,9 і 6,6 Hz), 8,06 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,55 (bdd, 1H, J= 5,7 Hz), 6,94 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 6,07 (t, 1H, J= 1,2 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,49 (s, 6H), LCMS чистота 9 | + | + | | |
| 509 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(3-метилпирид-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 3,17 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,55 (dd, 1H, J= 2,1 і 8,4 Hz), 7,24 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), LCMS чистота 93%, MS (m/e) 324 (M ⁺) | + | + | | |
| 510 | N4-(5-Хлорпирид-2-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 93%, MS (m/e) 376 (M ⁺) | + | + | | |
| 511 | 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,90 (dd, 1H, J= 1,2 і 9,0 Hz), 7,50 (dd, 1H, J= 1,5 і 6,3 Hz), 7,33 (m, 3H), 7,09 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 7,01 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 6,45 9d | + | | | |
| 512 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,83 (bd, 1H, J= 8,1 Hz), 7,38 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,13 (bd, 1H, J= 8,7 Hz), 6,82 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,22 (s, 4H), LCMS чистота 91%, MS (m/e) 406 (M ⁺) | + | | | |
| 513 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,79 (dd, 1H, J= 1,2 і 8,4 Hz), 7,33 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 407 (M ⁺) | + | | | |
| 514 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 1,6 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 8,11 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,85 (bd, 1H, J= 8,4 Hz), 7,29 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,91 (dd, 1H, J= 3,0 і 8,4 Hz), 5,73 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 1,40 (s, 3H), LCMS | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE 8pt | LD Трип-газа, CHMC Igono, 3pt | fp_syk 11pt |
|---------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------|
| 515 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[5-метоксикарбоніл-3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,61 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 0,9 Hz), 8,12 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), LCMS pur | + | | | |
| 516 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[5-метоксикарбоніл-3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,64 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J= 2,7 i 8,7 Hz), 6,70 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 5,74 (s, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), LCMS pur | + | | | |
| 517 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[5-метоксикарбоніл-3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 10,51 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, J= 2,1 i 8,7 Hz), 7,37 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 3,84 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), LCMS pur | + | | | |
| 518 | 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[5-метоксикарбоніл-3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,64 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (t, 1H, J= 8,7 Hz), 6,42 (dd, 1H, J= 2,4 i 6,6 Hz), 3,83 (s, 3H), LCMS pur | + | | | |
| 519 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол 2-іл)-5-трифторметилфеніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,75 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (t, 2H, J= 0,9 Hz), 8,14 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 7,19 (dd, 1H, J= 2,7 i 9,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,17 (s, 4H), LCMS чистота 92% | + | | | |
| 520 | N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)-5-трифторметилфеніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,73 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (bdd, 1H, J= 9,0 Hz), 7,23 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), LCMS чистота 97 | + | | | |
| 521 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)-5-трифторметилфеніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 10,54 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (bdd, 1H, J= 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 1,39 (s, 6H), LCMS | + | | | |
| 522 | 5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[3-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,55 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,88 (bd, 1H, J= 7,8 Hz), 7,38 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 7,02 (s, 1H), 6,50 (bdd, 1H, J= 5,7 Hz), LCMS чистота 95%, MS (m/e) 364 (M ⁺) | + | | | |
| 523 | 2-Хлор-5-фтор-N4-метил-N4-(3,4,5-триметоксифеніл)-4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 8,11 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 6,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,38 (s, 3H) LCMS чистота 94%, MS (m/e) 329 (M ⁺) | + | | | |
| 524 | 5-Фтор-N4-(5-метилоксазол-3-іл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 10,45 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,83 (bd, 1H, J= 7,2 Hz), 7,55 (bd, 1H, J= 8,1 Hz), 7,40 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 7,35 (s, 1H, J= 6,92 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), LCMS чистота 100%, MS (m/e) 35 | + | | | |
| 525 | 5-Фтор-N4-(5-метил-3-фенілоксазол-4-іл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,33 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (bs, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,66 (m, 3H), 7,43 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 2,36 (s, 3H), LCMS чистота 85%, MS (m/e) 429 (M ⁺) | + | | | |
| 526 | 5-Фтор-N4-(1-метил-3-фенілпіразол-5-іл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,48 (m, 2H), 8,19 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,35 (m, 6H), 6,73 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), LCMS чистота 83%, MS (m/e) 428 (M ⁺) | + | | | |
| 527 | N2,N4-Bis[3-метоксикарбоніл-5-(оксазол-2-іл)феніл]-5-фтор-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,89 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 8,08 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), LCMS чистота 86%, MS (M/e) 531 (M ⁺) | + | | | |
| 528 | N2,N4-Bis[3,5-диметиліоксазол-4-іл]-5-фтор-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 8,76 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), LCMS чистота 91%, MS (m/e) 319 (M ⁺) | - | | | |
| 529 | N2,N4-Bis[3-(оксазол-2-іл)-5-трифторметилфеніл]-5-фтор-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,99 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 8,11 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), LCMS чистота 92%, MS (m/e) 551 (M ⁺) | + | | | |
| 530 | N2-[(2-трет-Бутил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-N4-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,43 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,93 (bd, 1H, J= 8,7 Hz), 7,49 (bd, 1H, J= 7,5 Hz), 7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) | + | + | | + |
| 531 | N2-[(2-трет-Бутил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,25 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J= 3,3 Hz), 7,87 (bd, 1H, J= 2,4 Hz), 7,51 (bd, 1H, J= 7,8 Hz), 7,40 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H, J= 2,4 i 8,7 Hz), 6,70 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,15 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), LCMS | + | | | |
| 532 | N2-[(2-трет-Бутил-1,3,4-оксадіазол-5-іл)феніл]-5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J= 3,9 Hz), 8,00 (bd, 1H, J= 8,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,39 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 7,30 (bd, 1H, J= 8,4 Hz), 7,12 (t, 1H, J= 2,1 Hz), 6,99 (t, 1H, J= 8,4 Hz), 6 | + | | | |
| 533 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2-гідразин-4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 7,61 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 6,86 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,51 (s, 3H), LCMS чистота 90%, MS (m/e) 292 (M ⁺) | - | | | |
| 534 | N4-(3,5-Диметиліоксазол-4-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J= 3,6 Hz), 7,71 (bd, 1H, J= 7,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 6,6 Hz), 7,32 (d, 1H, J= 0,9 Hz), 7,29 (t, 1H, J= 8,1 Hz), 2,87 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), LCMS чистота 96%, MS (m/ | + | | | |
| 535 | N4-(3,5-Диметиліоксазол-4-іл)-5-фтор-N2-[5-метоксикарбоніл-3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-пиримидинамін | LCMS чистота 85%, MS (m/e) 425 (M ⁺) | + | | | |
| 536 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін толуолсульфоксидий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 11,16 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,13 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 3,60 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), LCMS чистота 99%, MS (m/e) 439 | + | | | |
| 537 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пирид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-пиримидинамін бензолсульфоксидий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) d 11,19 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,35 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,10 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), LCMS чистота 93%, MS (m/e) 439 | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза CHMC, IgE 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk 11pt |
|---------------|---|---|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------|
| 538 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5 пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін метансульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,80 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 4,2 Hz), 7,44 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,36 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,12 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), LCMS чистота 97%, MS (m/e) 439 (MH ⁺ , for par | | | | |
| 539 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-3Н-бензimidazol-5-іл)-2,4-піримидиндіамін р-толуолсульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,67 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,45 (bd, 2H, J= 7,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 2,28 (s, 3H), | | + | | |
| 540 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-3Н-бензimidazol-5-іл)-2,4-піримидиндіамін бензолсульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,66 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J= 4,5 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,48 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,29 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), J= 8,4 Hz), LCMS чистота 95%, MS (m/e) MH ⁺ , for батьківського іон | | + | | |
| 541 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-3Н-бензimidazol-5-іл)-2,4-піримидиндіамін метансульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,67 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,11 9s, 1H), 6,85 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,37 (s, 6H), LCMS чистота 99%, MS (m/e) 488 (M | | + | | |
| 542 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-3Н-бензimidazol-5-іл)-2,4-піримидиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,50 (dd, 1H, J= 1,5 і 9,3 Hz), 7,25 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J= 8,4 Hz), LCMS чистота 99%, MS (m/e) 488 (MH ⁺ , for батьківського іон) | | + | | |
| 543 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 98%, MS (m/e) 470 (MH ⁺), | + | + | | + |
| 544 | N4-(2-Аміно-3-метоксипірид-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 92%, MS (m/e) 387 (MH ⁺) | + | | | |
| 545 | N4-(2-Аміно-3-метоксипірид-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 94%, MS (m/e) 417 (MH ⁺) | + | | | |
| 546 | N4-(2-Аміно-3-метоксипірид-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонилбензофуран-5-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 82%, MS (m/e) 425 (MH ⁺) | + | | | |
| 547 | N4-(2-Аміно-3-метоксипірид-6-іл)-5-фтор-N2[3-(N-метиламінокарбонилметилокси)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 89%, MS (m/e) 414 (MH ⁺) | + | | | |
| 548 | N2-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-(3,5-дихлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 92%, MS (m/e) 465 (MH ⁺) | + | + | | |
| 549 | N4-(4-Ацетил-2,2-диметил-3-оксо-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS чистота 97%, MS (m/e) 513 (M ⁺) | | | | |
| 550 | N4-Ацетил-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 513 (M ⁺) | | | | |
| 551 | N2-Ацетил-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 95%; 514 (MH ⁺) | | | | |
| 552 | 2,N4-Bis[3-метил-4-(4-метилпіперазиніл)феніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 99%; MS(m/e):506 (MH ⁺) | | | | |
| 553 | N4-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,14 (bs, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,06 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,19 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 399 (MH ⁺). | + | | | |
| 554 | N2-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3,5-диметилфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,21 (bs, 1H), 9,04 (bs, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,05 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,69 (bs, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,09 (s, 3H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 373 (MH ⁺). | + | | | |
| 555 | N2-[3,5-Біс(гідроксиметил)еніл]-N4-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,11 (s, 2H), 8,06 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,38-4,34 (m, 4H), 2,22 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 369 (MH ⁺). | + | | | |
| 556 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-N4-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,76 (bs, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,18 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,04 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,25 (s, 6H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 378 (MH ⁺). | + | | | |
| 557 | N4-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніліндол-7-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,66 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,22 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 6,90 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,80 (d, J= 3,0 Гц, 3H), 2 | | | | |
| 558 | 5-фтор-N4-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-N2-[2-(N-метиламіно)карбоніліндол-7-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 11,57 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,39-8,35 (m, 1H), 8,15 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,18 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 9,98 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2. | + | | | |
| 559 | N2-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,49 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J= 1,5 Гц, 2H), 7,29 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,24 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 394 (MH ⁺). | + | | | |
| 560 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,18 (s, 6H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 372 (MH ⁺). | | | | |
| 561 | N4-[3,4-(Дифторметил)ендіокси)феніл]-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): δ 9,53 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 8,11 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,42 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,64 (s, 6H), 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6). -49,77, -164,19, LCMS чистота: 93%, MS (m/e): 4 | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип- газа, CHMC, lgE, 3pt | LD Трип- газа, CHMC, lgE, 8pt | LD Трип- газа, CHMC, lgE, 3pt | tp_syk, 11pt |
|------------------|---|--|--|--|--|-----------------|
| 562 | N4-[3,4-(Диформетилендіокси)феніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,54 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,42 (dd, J= 2,1 і 9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 2,1 Гц, 2H), 6,07 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 3,65 (s, 6H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,69, -16 | | + | | |
| 563 | N4-[3,4-(Диформетилендіокси)феніл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,51 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,39 (dd, J= 2,1 і 8,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,16 (s, 6H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,67, -164,51; LCMS: чистота: 98 | | + | | |
| 564 | N2-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-N4-[3,4-(диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,59 (s, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (s, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,50, -163,68; LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 446 (MH ⁺) | | + | | |
| 565 | N2-(3,5-Дихлорфеніл)-N4-[3,4-(диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,62-9,68 (m, 2H), 8,19 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,00 (t, J= 1,8 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,51, -162,64; LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 430 (MH ⁺) | | + | | |
| 566 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-[3,4-(диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,84 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,18 (s, J= 2,7 Гц, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 2,22 (s, 6H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 424 (MH ⁺) | | | | |
| 567 | N2-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-N4-[3,4-(диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,57 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,05 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, J= 1,8 і 8,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 2,06 (s, 3H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,60 | | + | | |
| 568 | N4-[3,4-(Диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-N2-(3-метокси-5-триформетилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,60 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,74 (s, 3H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,75, -61,96, -162,93; LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 459 (MH ⁺) | | | | |
| 569 | N4-[3,4-(Диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-N2-(3-метил-5-триформетилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,66 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,19 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,36 (bs, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,29 (s, 3H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): -49,63, -61,86, -163,10; LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 443 (MH ⁺) | | + | | |
| 570 | N4-[3,4-(Диформетилендіокси)феніл]-5-фтор-N2-[2-(N-метиламіно)карбонілпідол-7-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,56 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,44-8,38 (m, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,26 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H) | | + | | |
| 571 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3,5-диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,28 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 8,05 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,69 (d, J= 4,2 Гц, 3H), 2,11 (s, 6H); LCMS: чистота: 99% | | + | | |
| 572 | N2-[3,5-диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(3,4-етилендіоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 8,00 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,78 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,11 (s, 2H), 2,69 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 2,13 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 454 | | + | | |
| 573 | N4-(3,5-Диметоксифеніл)-N2-[3,5-диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,20 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,24-6,19 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,70 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,12 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 456 (MH ⁺) | | + | | |
| 574 | N2-[3,5-диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,59 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 8,04 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,87 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,69 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); LCMS: чистота: 95% | | + | | |
| 575 | N2-[3,5-диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-(3,4-метилендіоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,15 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,01 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,84 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,69 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,13 (s, 6H); LCMS: чистота: 99% | | + | | |
| 576 | 2-Хлор-5-фтор-N4-(2-ізопропоксипірид-5-іл)-N4-метил-4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,17 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 6,77 (dd, J= 0,6 і 8,7 Гц, 1H), 5,21 (quintet, J= 6,3 Гц, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,29 (d, J= 6,3 Гц, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 298 (MH ⁺) | | | | |
| 577 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 7,95 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,28 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,09-6,06 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,44 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 419 (MH ⁺) | | + | | |
| 578 | N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,41 (s, 1H), 7,99 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: | | + | | |
| 579 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3,5-диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,24 (s, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 7,96 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,15 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,69 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,15 (s, 6H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e) | | + | | |
| 580 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,63 (bs, 1H), 8,02 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,50 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 3H), 7,16 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,57-6,52 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,64 (d, J= 4,8 Гц, 3H); L | | + | | |
| 581 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-ізопропоксипірид-5-іл)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,47 (bs, 1H), 8,14 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,99 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J= 3,0 і 8,7 Гц, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,77 (dd, J= 0,6 і 8,7 Гц, 1H), 6,12 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 5,21 (quintet, J= 6,3 Гц, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,45 (s, 3H) | | + | | |
| 582 | 5-Фтор-N4-(2-ізопропоксипірид-5-іл)-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,53 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,70 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,37 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,13 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 6,78 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 5,22 (quintet, J= 6,0 Гц, 1H) | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, Igono, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| 583 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(2-ізопропоксипірид-5-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,42 (s, 1H), 8,14 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,29 (d, J= 6,3 Гц, 6H), 7,70 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,77 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,22 (quintet, J= 6,3 Гц, 1H); | + | | | |
| 584 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,09 (s, 1H), 7,94 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,13 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); LCMS: чистота: 88%; MS (m/e): 387(MH ⁺); | + | | | |
| 585 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,45 (s, 1H), 8,16 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, J= 2,1 і 9,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 0,9 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,54 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H); | | | | |
| 586 | 5-Фтор-N4-(2-ізопропоксипірид-5-ил)-N2-(2-метоксикарбонілбензофуран-5-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,39 (s, 1H), 8,13 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 7,70 (dd, J= 3,0 і 8,7 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,54 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,79 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 5,22 (quintet, J= 6,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H); | + | | | |
| 587 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,44 (bs, 1H), 8,03 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 6,95 (d, J= 1,2 Гц, 2H), 6,90 (dd, J= 2,1 і 8,4 Гц, 1H), 6,12-6,08 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,49 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 418(MH ⁺); | + | | | |
| 588 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,35 (bs, 1H), 8,03 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,16 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J= 2,1 і 8,7 Гц, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,19 (s, 6H); LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 387(MH ⁺); | + | | | |
| 589 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,34 (s, 1H), 8,00 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 7,44 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, J= 1,2 і 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,09 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J= 2,1 і 9,0 Гц, 1H), 6,47 (dd, J= 2,7 | + | | | |
| 590 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(індол-5-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,84 (s, 1H), 9,010 (s, 1H), 7,96 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,39 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 6,87 (dd, J= 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,47 (s, 3H); LCMS: puri | + | | | |
| 591 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,51 (bs, 1H), 8,03 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,93 (d, J= 1,8 Гц, 2H), 6,12 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 418(MH ⁺); | + | | | |
| 592 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,49 (bs, 1H), 8,04 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,19 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 386(MH ⁺); | | | | |
| 593 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,32 (s, 1H), 7,98 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,44 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,10 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 6,47 (dd, J= 2,4 і 7,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,64 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 2,32 (| + | | | |
| 594 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N2-(індол-5-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,84 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,94 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 6,26 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 397(MH ⁺); | + | + | | |
| 595 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N2-(2-метоксикарбоніл-бензофуран-5-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,43 (s, 1H), 8,17 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,55 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 457(MH ⁺); | | | | |
| 596 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-2-ил)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,66 (s, 1H), 8,11 (d, J= 0,90 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,81 (s, 4H), 7,28 (d, J= 0,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,33 (s, 6H); LCMS: чистота: 89%; MS (m/e): 425(MH ⁺); | | | | |
| 597 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-5-ил)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,06 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 425(MH ⁺); | + | | | |
| 598 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-5-ил)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,57 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 425(MH ⁺); | + | | | |
| 599 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-ил)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,00 (s, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,00 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,11 (dd, J= 1,8 і 8,4 Гц, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,33 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 397(MH ⁺); | + | | | |
| 600 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,94 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 8,18 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,74 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, J= 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,99 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,66 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H); | + | | | |
| 601 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,52 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H), 8,11 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,79 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J= 1,8 Гц, 2H), 6,10 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,64 (s, 6H) | + | | | |
| 602 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,45 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 8,03 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,70 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J= 2,7 і 9,3 Гц, 1H), 6,96 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H) | + | | | |
| 603 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,45 (bs, 1H), 9,2=8 (bs, 1H), 8,11 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,75 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J= 2,7 і 9,3 Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,99 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,67 (d, J= 4,2 Гц, 3H), 2,22 (s, 6H); LCMS: pur | + | | | |
| 604 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-4-ил)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,42 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,00 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,62 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,17 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 424(MH ⁺); | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 605 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,80 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,06 (s, J = 3,9 Гц, 1H), 7,93-7,75 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,67 (d, J = 4,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 96%; M | + | + | | |
| 606 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-4-іл)феніл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,44 (s, 1H), 8,44 (d, J = 0,90 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 0,90 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 3) | + | + | + | |
| 607 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-N2-[4-хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,70 (bs, 2H), 8,23-8,18 (m, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,73 (s) | + | + | | |
| 608 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N2-[4-хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,53 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 8,13 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,77-7,64 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,70 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,67 (d, J = 4,5 Гц, 3H); LCMS: pu | + | | | |
| 609 | N2-[4-Хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,84 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 2H), 8,23 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,71 (d, J = 4,5 Гц, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 475(MH ⁺) | + | + | | |
| 610 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N2-[4-хлор-3-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,55 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,01 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,72 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e) | | | | |
| 611 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-N2-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,57 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,19 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 2,45 і 8,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц) | + | + | | |
| 612 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,83 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,25 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 1,8 і 8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,72 (d) | + | + | | |
| 613 | N4-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N2-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,66 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 8,05 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 2,1 і 8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,71 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e) | + | | | |
| 614 | N4-[3-Хлор-4-(метоксикарбоніл)метиленоксифеніл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,28 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,17 (s, 6H); LCMS: чистота 98%; MS (m/e): 431(MH ⁺) | + | + | + | |
| 615 | N4-[3-Хлор-4-(метоксикарбоніл)метиленоксифеніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,75 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,14 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 6H); LCMS: | + | + | + | |
| 616 | N4-[3-Хлор-4-(метоксикарбоніл)метиленоксифеніл]-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,63 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H) | + | + | + | |
| 617 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(метоксикарбоніл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,64 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 465(MH ⁺) | + | + | + | |
| 618 | N4-[3-Хлор-4-(метоксикарбоніл)метиленоксифеніл]-5-фтор-N2-(індол-5-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,86 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,27 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,71 (s, 3) | + | + | | |
| 619 | N4-[3-Хлор-4-(2-гідроксietiленокси)феніл]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,63 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,11 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,05 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,73 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 2,16 (s, 6H); LCMS: чистота: 9 | + | + | + | |
| 620 | N4-[3-Хлор-4-(2-гідроксietiленокси)феніл]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,29 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,05 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,89 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 4,05 (t, J = 5,1 Гц, 2H) | + | + | + | |
| 621 | N4-[3-Хлор-4-(2-гідроксietiленокси)феніл]-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,29 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,05 (t, J = 5 | + | + | | |
| 622 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(2-гідроксietiленокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,31 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,04 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,73 (q, J = 5,1 Гц, 2H), 2,20 (s) | + | + | | |
| 623 | N4-[3-Хлор-4-(2-гідроксietiленокси)феніл]-5-фтор-N2-(індол-5-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,84 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 3,0 і 9,3 Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,03 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,28-6,25 (m, 1H), 4,87 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,04 (t, J = 5,1 Гц, 2H) | + | + | + | |
| 624 | N4-[3-Хлор-4-(2-гідроксietiленокси)феніл]-N2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,49 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 2,7 і 8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,06 (t, J = 4,8 Гц | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 625 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-5-фтор-N2-(індол-5-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,84 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,73 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 6,93 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,28 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,67 (d, J= 4,5 Гц, 3H); LCMS: | + | + | + | |
| 626 | 2-Хлор-N4-(4-хлор-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,17 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 301(MH ⁺). | | | + | |
| 627 | 2-Хлор-5-фтор-N4-метил-N4-[3,4-(тетрафторетиленокси)беніл]-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 7,94 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 3,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 368(MH ⁺). | | | - | |
| 628 | 2-Хлор-N4-[3,4-(диформетиленокси)беніл]-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 7,82 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 6,98 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 3,40 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 318(MH ⁺). | | | - | |
| 629 | N4-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,44 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J= 1,8 a | + | + | - | |
| 630 | N4-(4-Хлор-3-метоксибеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,85 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,10 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,19 (t, J= 2,7 Гц, 1H), 7,15 (dd, J= 1,8 і 8,4 Гц, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 3,67 | + | + | - | |
| 631 | N4-(3-Хлор-4-метоксикарбонілметиленоксибеніл)-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,78 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,05 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (dd, J= 2,1 і 8,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J= 3,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,32-6,28 (m, | + | + | + | |
| 632 | N4-[3-Хлор-4-(2-гідроксіетиленокси)беніл]-5-фтор-N2-(індол-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,79 (s, 1H), 9,19 (d, J= 1,2 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 2,7, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (dd, J= 1,8 і 8,4 Гц, 1H), 7,16 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J= 9,3 Гц, 1H), | + | + | - | |
| 633 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-[3,4-(тетрафторетиленокси)беніл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,76 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 8,22 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,62 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 478(MH ⁺). | + | | | |
| 634 | 5-Фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-[3,4-(тетрафторетиленокси)беніл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,67 (s, 1H), 8,57 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 8,09 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 3,53 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 492(MH ⁺). | | + | - | |
| 635 | N2-[3,5-Диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(3,4-етиленоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,02 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,88 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,83 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (dd, J= 3,0 і 9,0 Гц, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,69 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,16 (s, 6H); LCMS: pu | + | + | + | |
| 636 | N2-[3,5-Диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-5-фтор-N4-метил-N4-[3,4-(тетрафторетиленокси)беніл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,15 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,02 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, J= 0,9 і 2,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,27 (dd, J= 0,9 і 2,1 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,69 (d, J= 4,8 | + | + | + | |
| 637 | N2-[3,5-Диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-5-фтор-N4-[3,4-(тетрафторетиленокси)беніл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,59 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 3H), 7,61 (dd, J= 2,7 і 9,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,69 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,15 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 526(MH ⁺). | + | | | |
| 638 | N2-[3,5-Диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(3,5-диметоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,07 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 1H), 7,94 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,44 (dd, J= 0,6 і 2,4 Гц, 2H), 6,39 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,43 (s, 3H), 2,69 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,16 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS | + | + | + | |
| 639 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-6-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,60 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,20 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,35 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,40 (s, 6H) | + | + | - | |
| 640 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-6-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,42 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,07 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,71 (dd, J= 2,7 і 9,3 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,29 (dd, J= 1,5 і 8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,36 | + | + | - | |
| 641 | N4-(4-Хлор-3-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-6-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,34 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J= 2,4 і 8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,20 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 6,36 (dd, J= 0,6 і 3,0 Гц, 1H), | + | + | + | |
| 642 | N4-(3,4-Етилендіоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-6-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,19 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 3H), 6,74 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,63 (s, 3H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 450(MH ⁺). | + | + | - | |
| 643 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-5-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,56 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,00 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (dd, J= 2,1 і 8,7 Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 4H), 6,83 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,27 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); LCMS: p | + | + | - | |
| 644 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-5-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,22 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,03 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,90-7,72 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,94 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,32 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,67 (d, J= 4,5 Гц, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m | + | + | - | |
| 645 | N4-(4-Хлор-3-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметил)індол-5-іл]-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,07 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 4H), 6,29 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 457(MH ⁺). | + | + | - | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, Igono, 3pt | р_сук, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 646 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,02 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,70 (dd, J= 2,1 і 9,0 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,03 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,30 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); LCMS: чистота: 98% | + | + | | |
| 647 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(метоксикарбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,18 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46-7,18 (m, 3H), 7,34-7,18 (m, 3H), 6,83 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 6,46 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,74 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 450(MH ⁺) | + | + | | |
| 648 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,25 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,90-7,83 (m, 3H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,39 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 6,91 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 6,33 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,62 (| + | + | | + |
| 649 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,99 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,16 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,33 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,19 (s, 4H), 2,58 (d | + | + | | |
| 650 | 5-Фтор-N4-[2-(2-гідроксietiленокси)пірид-5-ил]-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,76 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,27 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,84 (t, J= 5,4 Гц, 1H), 4,72 (| + | + | | |
| 651 | N4-(3-Хлор-4-трифторметоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,55 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,15-7,99 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,89 (dd, J= 1,5 і 9,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,30 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,61 (d, J= 4,5 Гц, 3H); LCMS: чистота | + | + | | |
| 652 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,81 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2, | + | + | | + |
| 653 | N4-(4-Хлор-3-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,22 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,35 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,62 (d, | + | + | | |
| 654 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,21 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,16-8,03 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,14 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,37 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,61 (d, J= 4,5 Гц, 3H); LC | + | + | | |
| 655 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,19 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,27-7,09 (m, 3H), 6,78 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,38 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 2,61 (d, J= 4,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (| + | + | | |
| 656 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,46 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,11 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 6,33 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,73 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,60 (d, J= 4,8 Гц, 3H); LC | + | + | | |
| 657 | 2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метоксипірид-5-ил)-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,21 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J= 5,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J= 2,7 і 8,7 Гц, 1H), 6,87 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,38 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 269(MH ⁺) | | | | |
| 658 | 2-Хлор-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,25 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 3,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 341(MH ⁺) | | | | |
| 659 | 2-Хлор-N4-(4-хлор-3-метоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,18 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,31 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 303(MH ⁺) | | | | |
| 660 | 2-Хлор-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,14 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,34 (dd, J= 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 7,15 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 303(MH ⁺) | | | | |
| 661 | 2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-5-іл)-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,15 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,58 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,32 (dd, J= 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,66 (d, J= 4,8 Гц, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/e): 360(MH ⁺) | | | | |
| 662 | N4-(3-Хлор-4-трифторметоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,22 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,22 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,49 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,27 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J= 8,4 Гц, 1H) | + | + | | |
| 663 | N4-(4-Хлор-3-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,13 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,10 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,49-7,34 (m, 4H), 7,23 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,37 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,51 (d, | + | + | | |
| 664 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,21 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,14 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,84 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J= 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J= | + | + | | |
| 665 | N4-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілметилениндо-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,50 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 8,12 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,32-7,25 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 6,35 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,74 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 2,58 (d, J | + | + | | |
| 666 | 2-Хлор-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,94 (s, 1H), 8,28 (dd, J= 0,6 і 3,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 7,58 (dd, J= 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 288(MH ⁺) | | | | |
| 667 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-2-ил)феніл]-N4-(3,4,5-триметоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,38 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,87 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,63 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 438(MH ⁺) | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 10pt | р. сук. 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 668 | N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,10 (s, 1H), 7,96 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J= 2,4 Гц, 1H), 6,74-6,64 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e) | | | | |
| 669 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J= 2,4 і 9,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 | | | | |
| 670 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,16 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 6,74 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 436(MH ⁺) | | | | |
| 671 | N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,20 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,45 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,75 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 490(MH ⁺) | | | | |
| 672 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2,3,4-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,73 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,21 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,41 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 470(MH) | | | | |
| 673 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін бензолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,14 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H) | | + | | |
| 674 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін метансульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,13 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,18 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (s, 6H) | | + | | |
| 675 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін толуолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,12 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 7,8 Гц, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J= 7,8 Гц, 2H), 6,89 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 6) | | + | | |
| 676 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін гідроксibenзолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,12 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,37 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,31 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,64 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H) | | + | | |
| 677 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін триметилбензолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,10 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,15 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,31 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (s, 6H) | | + | | |
| 678 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін 0,5-піридин-3-сульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,08 (s, 2H), 9,46 (s, 2H), 9,30 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 8,37 (dd, J= 1,5 і 7,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J= 3,6 Гц, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,31 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 6,97 (s, 4H), 3,66 (s, 1 | | + | | |
| 679 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін етиленбензолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,08 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,13 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,31 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J= 7,8 Гц, 2H), 6,97 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,59 (s, 3H), 2,57 (q, J= 7,8 Гц, 2H) | | + | | |
| 680 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін 0,5 1,2-етандисульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,08 (s, 2H), 9,54 (s, 2H), 9,35 (s, 2H), 8,14 (d, J= 3,9 Гц, 2H), 7,60 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 6,95 (s, 4H), 3,66 (s, 12H), 3,60 (s, 6H), 2,62 (s, 4H), 1,43 (s, 12H) | | + | | |
| 681 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (1R)-10-камфорсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,11 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (d, J= 14,7 Гц, 1H), 2,67 (t, J= 9,9 Гц, 1H), 2,38 (d, J= 14,7 Гц, 1H) | | + | | |
| 682 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (1S)-10-камфорсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,08 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (d, J= 14,7 Гц, 1H), 2,68 (t, 11,4 Гц, 1H), 2,36 (d, J= 14,7 Гц, 1H) | | + | | |
| 683 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(N-метиламіно)карбонілетилпентол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,04 (s, 1H), 9,08-8,90 (m, 2H), 8,07 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,81-7,96 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 4H), 6,29 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,61 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 1,42 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; | | + | | |
| 684 | N2-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін толуолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,13 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,17 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,51-7,35 (m, 6H), 7,09 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,43 (s, 6H) | | + | | |
| 685 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,31 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H) | | + | | |
| 686 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,07 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,45 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 1,43 (s, 6H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 467(MH ⁺) | | + | | |
| 687 | N2,N4-Біс(3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,49 (bs, 2H), 8,18 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,74 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,41 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 509(MH ⁺) | | + | | |
| 688 | N2,N4-Біс(2,2-диметил-4-карбометоксиметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,55 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,19 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,38 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,45 (s, 6H) | | | | |
| 689 | 5-Фтор-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,42 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); LCMS чистота 97%; MS (m/e) 485(MH ⁺) | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 690 | N4-(2,2-Диметил-4-карбометоксиметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,46 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,15 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 543(MH ⁺). | | + | | |
| 691 | N4-(2,2-Диметил-4-карбометоксиметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-карбометоксиметил-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,27 (s, 1H), 8,22 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,81 (dd, J= 3,3 і 8,4 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 1,47 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS (m | | + | | |
| 692 | N2-[3,5-Диметокси-4-(2-(N-морфолін)етилкокс)феніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,04 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,87 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,58-3,53 (m, 4H), 2,58 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 2,47-2,42 (m, 4H). | | + | | |
| 693 | N2, N4-Біс(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,07 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,13 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,39 (s, 6H); LCMS: чистота: 99%; MS | | + | | |
| 694 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(1-етиліндазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,36 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 2,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,54 (app dd, 1H, J= 2,3 і 9,1 Hz), 7,38 (dd, 1H, J= 1,8 і 9,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 4,40 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J= 7,0 Hz). LCMS: час утрим.: 9,30 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 414 (MH ⁺). | | + | | |
| 695 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(1-етиліндазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,28 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,52 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J= 2,3 і 8,8 Hz), 4,41 (qt, 2H, J= 7,0 Hz). | | | | |
| 696 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-етиліндазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,77 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,61 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,20 (dd, 2H, J= 2,3 і 8,2 Hz), 6,81 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 4,39 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,37 (s, 6 | | + | + | + |
| 697 | N2-(1-Етиліндазол-5-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,42 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,63 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H, J= 8,8 і 11,8 Hz), 4,41 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 3,60 | | + | | |
| 698 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(1-етиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,44 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,78 (app t, 2H, J= 2,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,58-7,52 (dt, 1H, J= 2,6 і 9,1 Hz), 7,16 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 4,11 (qt, 2H, J | | + | | |
| 699 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(1-етиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,92 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 4,1 Hz), 8,08 (app d, 1H, J= 2,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (dt, 1H, J= 2,6 і 8,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 4,14 (qt, 2 | | + | | |
| 700 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-етиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,75 (s, 1H), 10,18 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,86 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 4,14 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,38 (s, 6H), 1,28 (t, 3H, J= 7,0 Hz). LCMS: ret. t | | + | + | |
| 701 | N2-(1-Етиліндазол-6-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,18 (s, 2H), 8,26 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,09 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 3,60 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J= 7,0 Hz). LCMS: час утрим. | | + | | |
| 702 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-н-пропіліндазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,39 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,7 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J= 2,7 Hz), 6,66 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,54 (dt, 1H, J= 2,3 і 9,1 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 4,33 (t, 2H, J= 7,0 Hz), 3,83 (s, 3H) | | + | | |
| 703 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-н-пропіліндазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,21 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J= 4,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J= 2,6 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J= 1,8 і 8,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J= 9,1 Hz), 4,34 (t, 2H, | | + | | |
| 704 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-н-пропіліндазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,75 (s, 1H), 10,21 (s, 2H), 8,26 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,86 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,06 (t, 2H, J= 7,0 Hz), 1,72 (qt, 2H, J= 7,0 Hz), 1,38 (s, 6H), 0,71 (t, 3H, | | + | | + |
| 705 | 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(1-н-пропіліндазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,46 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, J= 2,3 і 8,8 Hz), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H, J= 1,8 і 11,1 Hz), 4,34 (t, 2H, J= 7,0 Hz), 3,60 (s, | | + | | |
| 706 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-н-пропіліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,51 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J= 2,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,55 (dd, 1H, J= 2,6 і 8,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J= 2,6 і 8,8 Hz), 4,03 (t, 2H, J= 7,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,6 | | + | + | |
| 707 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-н-пропіліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,15 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J= 4,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J= 2,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J= 2,6 і 8,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,07 (t, 2H, | | + | | |
| 708 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-н-пропіліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,77 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J= 5,3 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J= 1,8 і 8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 8,87 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 4,31 (t, 2H, J= 7,0 Hz) | | + | | + |
| 709 | 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N2-(1-н-пропіліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,40 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J= 5,0 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,47 (dt, 1H, J= 1,8 і 8,5 Hz), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, J= 11,8 і 8,8 Hz), 4,02 (t, 2H, J= 7,0 Hz), 3,55 (s, | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 710 | N2-(1-л-Бутиліндазол-5-іл)-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,40 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,83 (s, 3H) | + | | | |
| 711 | N2-(1-л-Бутиліндазол-5-іл)-N4-(3,4-дихлорбеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,43 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,79 (q, 2H) | + | | | |
| 712 | N2-(1-л-Бутиліндазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,75 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,16 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 7,3 Hz) | + | | + | |
| 713 | N2-(1-л-Бутиліндазол-5-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,42 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 11,3 і 9,1 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 7,3 Hz) | + | + | | |
| 714 | N2-(1-л-Бутиліндазол-6-іл)-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,27 (s, 2H), 8,30 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3 | + | | | |
| 715 | N2-(1-л-Бутиліндазол-6-іл)-N4-(3,4-дихлорбеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,21 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 7,3 Hz) | + | | | |
| 716 | N2-(1-л-Бутиліндазол-6-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,77 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,67 (q, 2H, J = 7) | + | | + | |
| 717 | N2-(1-л-Бутиліндазол-6-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,42 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,16 (app t, 1H, J = 11,8 і 8,8 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,54 (s, 3H), 1,65 (q) | + | | | |
| 718 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(циклогексилметил)індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,19 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,6 і 9,1 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,2 | + | | | |
| 719 | N2-[1-(Циклогексилметил)індазол-5-іл]-N4-(3,4-дихлорбеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,69 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,07 (app d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,49-7,44 (m, 2H), 4,19 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,62 (m) | + | | | |
| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
| 720 | N2-[1-(Циклогексилметил)індазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,62 (br s, 3H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,36 (s) | + | | | |
| 721 | N2-[1-(Циклогексилметил)індазол-5-іл]-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,31 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,29-7,25 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,4 Hz) | + | | | |
| 722 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(циклогексилметил)індазол-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,12 (s, 2H), 8,26 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3 | + | + | | |
| 723 | N2-[1-(Циклогексилметил)індазол-6-іл]-N4-(3,4-дихлорбеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,05 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,93 (d, 2H) | | | | |
| 724 | N2-[1-(Циклогексилметил)індазол-6-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,73 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,22-7,19 (app m, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 3,93 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 1 | + | | | |
| 725 | N2-[1-(Циклогексилметил)індазол-6-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,24 (s, 2H), 8,29 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 3,91 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3,55 (s, 3H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,54 (br) | + | | | |
| 726 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(циклобутилметил)індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,40 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,39 | + | | | |
| 727 | N2-[1-(Циклобутилметил)індазол-5-іл]-N4-(3,4-дихлорбеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,32 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,40 (d, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 6H) LCMS | + | | | |
| 728 | N2-[1-(Циклобутилметил)індазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,79 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,83-2 | + | | | |
| 729 | N2-[1-(Циклобутилметил)індазол-5-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,48 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 9,1 і 11,8 Hz) | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, Igono, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| 730 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(циклобутилметил)індазол-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,35 (s, 2H), 8,31 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,09 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3 | + | | | |
| 731 | N2-[1-(Циклобутилметил)індазол-6-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,27 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,07 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3 | + | | | |
| 732 | N2-[1-(Циклобутилметил)індазол-6-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,81 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,71-2,61 (m, 3H) | + | | | |
| 733 | N2-[1-(Циклобутилметил)індазол-6-іл]-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,67 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,23-7,11 (m, 3H), 4,07 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 3,51 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 6H), LCMS: ret. | + | | | |
| 734 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(циклопропілметил)індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,05 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,31 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 3,48 (s, 3H) | + | | | |
| 735 | N2-[1-(Циклопропілметил)індазол-5-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,39 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 1,34-1,24 (m, 3H) | + | | | |
| 736 | N2-[1-(Циклопропілметил)індазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,85 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,71-2,61 (m, 3H) | + | | | + |
| 737 | N2-[1-(Циклопропілметил)індазол-5-іл]-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,43 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 і 11,1 Hz), 1,34-1,24 (m, 3H) | + | | | |
| 738 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(циклопропілметил)індазол-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,28 (s, 2H), 8,31 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 2,6 і 9,1 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 1,33-1,17 (m, 3H) | + | | | |
| 739 | N2-[1-(Циклопропілметил)індазол-6-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,21 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 1,33-1,17 (m, 3H) | + | | | |
| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, Igono, 3pt | fp_syk, 11pt |
| 740 | N2-[1-(Циклопропілметил)індазол-6-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,82 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35-7,27 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 1,36 (s, 6H), 1,33-1,17 (m, 3H) | + | | | + |
| 741 | N2-[1-(Циклопропілметил)індазол-6-іл]-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,23 (s, 2H), 8,31 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 4,09 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 3,65 (s, 3H), 1,33-1,17 (m, 1H), 0,55-0 | + | | | |
| 742 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-(1-циклогексиліндазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,35 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,5 | + | | | |
| 743 | N2-(1-Циклогексиліндазол-5-іл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,26 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (app s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,53-4,49 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 6H), 1,67 | + | | | |
| 744 | N2-(1-Циклогексиліндазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,80 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 4,53-4,49 (m, 1H), 1,89 | + | | | + |
| 745 | N2-(1-Циклогексиліндазол-5-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,26 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,1 Hz), 4,53-4,4 | + | | | |
| 746 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-(1-циклогексиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,21 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,6 і 9,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,5 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,19 | + | | | |
| 747 | N2-(1-Циклогексиліндазол-6-іл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,05 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 1,7 і 8,5 Hz), 4,19 | + | | | |
| 748 | N2-(1-Циклогексиліндазол-6-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,76 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,31-7,22 (m, 3H), 6,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,23-4,12 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 6H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 3H) | + | | | |
| 749 | N2-(1-Циклогексиліндазол-6-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,02 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,4 Hz), 4,11-4,00 | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp, syk, 11pt |
|---------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| 750 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(3-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 12,23 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 2,7 і 8,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 2,36 (s, 3H). LCMS: час утрим. | + | + | | |
| 751 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,62 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 2,41 | + | + | | |
| 752 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(1,3-диметиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,49 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,83 (s, 3H). | + | + | | |
| 753 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(1,3-диметиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,65 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,52 (dd, 2H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 3,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) | + | + | | |
| 754 | N2-(1,3-Диметиліндазол-6-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,72 (s, 1H), 10,25 (s, 2H), 8,26 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,22 (app s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) | + | + | | + |
| 755 | N2-(1,3-Диметиліндазол-6-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,14 (s, 2H), 8,28 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,4 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,6 | + | + | | |
| 756 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(1,6-диметиліндазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,44 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS: час утрим.: 9,25 хв. | + | | | |
| 757 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(1,6-диметиліндазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,34 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS: час утрим.: 11,58 хв.; чистота: 91%; | + | | | |
| 758 | N2-(1,6-Диметиліндазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,70 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,00 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (s, 6H). LCMS: час утрим.: 8,24 хв.; чистота: 96%; | + | + | | |
| 759 | N2-(1,6-Диметиліндазол-5-іл)-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,42 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,20 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LCMS: час утрим.: 9,33 хв.; чистота: 96%; | + | | | |
| 760 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(2-етиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,25 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 1,8 і | + | + | | |
| 761 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(2-етиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,57 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 6,89 (d, 1H, J = | + | + | | |
| 762 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-н-пропіліндазол-5-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,14 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 4,34 | + | + | | |
| 763 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-н-пропіліндазол-5-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,77 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,86 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,90 (sextet, 2H, J = 7,3 Hz), 1,36 (s, | + | + | | |
| 764 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-н-пропіліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,56 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 2,3 і 8 | + | + | | |
| 765 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-н-пропіліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,93 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,28 (t, 2H, J = | + | + | | |
| 766 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін DL-камфоро-1-сульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,69 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 3,80 (s, 3H), 2,87 (d, 1H, AB qt, J = 14,6 Hz), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,92 (br t, 1H, J = 4,7 Hz), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,32-1,21 (s, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LCMS: час утрим.: 9,53 хв.; чистота: 94%, MS (m/e) 434 (MH+) | + | + | | |
| 767 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін етансульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,70 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,8 і 8,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,8 | + | + | | |
| 768 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-гидроксибензолсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,69 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,38 (td, 2H, J = 2,6 і 8,8 Hz), J = 7,28 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,8 і 8 | + | + | | |
| 769 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін бензолсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,70 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,15 (d, 1H, J = 1,8 і 8,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 2,3 Hz), | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 770 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,74 (s, 1H), 10,21 (s, 2H), 8,26 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,5 Hz), 6,86 (d, 1H, J = | + | | | |
| 771 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксietил)індазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,18 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (app d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 4,48 (t, | + | | | |
| 772 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксietил)індазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,45 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,6 і 9,1 Hz), 7,10 (d, 1H, J = | + | | | |
| 773 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксietил)індазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,78 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,5 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), | + | | | |
| 774 | 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-метоксietиліндазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,19 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,90 (s, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,1 Hz), 4,53 (t, 2H, J | + | | | |
| 775 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксietил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,08 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 1,8 a | + | | | |
| 776 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксietил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,02 (br s, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 2,6 і 9,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,2 | + | | | |
| 777 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(2-метоксietил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,71 (s, 1H), 10,18 (br s, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,61 (t, 3H, J = 5,3 Hz), 3,06 (s, 3H), | + | | | |
| 778 | 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-метоксietиліндазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,92 (br s, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,1 Hz), | + | | | |
| 779 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,39 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = | + | | | |
| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
| 780 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,20 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 4,95 (q, 1H, | + | | | |
| 781 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,76 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,91 (q, 1H, J = 6,4 H | + | | | |
| 782 | 5-Фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-метилетиліндазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,35 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,1 Hz), | + | | | |
| 783 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,10 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,45 (q, 1H, J = 6,4 Hz), | + | | | |
| 784 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,06 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,93 (s, 2H), 7,76(dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 4,55 (q, 1H, J = 6 | + | | | |
| 785 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,76 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,50 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 1,37 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,35 (s, 6H) LCMS ret t | + | | | |
| 786 | (S)-N4-[2-Метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-5-фтор-N2-[1-(1-метилетил)індазол-6-іл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,77 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,65 (qt, 1H, J = 6,7 Hz), 4,4 | + | | | |
| 787 | N2-[1-(3-Ацетилосипропіл)індазол-5-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,17 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 3,88 | + | | | |
| 788 | N2-[1-(3-Ацетилосипропіл)індазол-5-іл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,32 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4 | + | | | |
| 789 | N2-[1-(3-Ацетилосипропіл)індазол-5-іл]-5-фтор-N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,31 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,91 (s, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,8 і 11,1 Hz), 4,45 (t, 2H, J | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 790 | N2-[1-(3-Ацетилксилопропіл)індазол-6-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,96 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 4,20 | + | | | |
| 791 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,68 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,29 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,87 (app q, 2H) | + | + | | |
| 792 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,42 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9) | + | + | | + |
| 793 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,36 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 4,4 | + | + | | |
| 794 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,77 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,21 (app d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6) | + | + | | |
| 795 | (S)-5-Фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,73 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 2,1 і 9,1 Hz), 7,16 (dd, 2H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,60 (qt, 1H) | + | + | | |
| 796 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,16 (s, 2H), 8,27 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 1,8 an 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz) | + | + | | |
| 797 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,13 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,17 (t, 2H) | + | + | | |
| 798 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,73 (s, 1H), 9,92 (s, 2H), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,14 (app qt, 2H, J = 6,4 Hz), 3,13 (s, 3H), 1,92 (app) | + | + | | |
| 799 | (S)-5-Фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-6-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,76 (s, 1H), 10,11 (s, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,88 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,64 (qt, 1H, J = 6,7 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,16 (app qt, 2H, J = 6,7 Hz) | + | + | | |
| 800 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,17 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,76 (s, 3H) | + | + | + | |
| 801 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,47-7,43 (m, 2H) | + | + | + | |
| 802 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,71 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,36 (s, 6H) | + | + | | + |
| 803 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(2-трифторметил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,71 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,66 (qt, 1H, J = 6,7 Hz), 1,40 (d) | + | + | | |
| 804 | N2-(3-Аміно-1-метиліндазол-5-іл)-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,13 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,44 (s, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H) | + | + | | + |
| 805 | N2-(3-Аміно-1-метиліндазол-5-іл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,17 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 3,88 | + | + | | |
| 806 | N2-(3-Аміно-1-метиліндазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,75 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 2,3 an 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,28 (app br s, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,84 (s) | + | + | | + |
| 807 | (S)-N2-(3-Аміно-1-метиліндазол-5-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,76 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,63 (qt, 1H, J = 6,7 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,3 | + | + | | + |
| 808 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,53 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,72 (s, 3H) | + | + | | + |
| 809 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,93 (s, 2H), 8,28 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,66 (s, 2H), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,75 (s, 3H) | + | + | | + |
| 810 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,70 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,72 (s, 3H), 1 | + | + | | + |
| 811 | (S)-5-Фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,69 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,64 | + | + | | + |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 812 | N2-(1,3-Диметиліндазол-6-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,06 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (s, 6H) | | + | | |
| 813 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метил-1Н-індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 12,21 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,36 (s, 6H) | | + | | |
| 814 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-метоксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,22 (t, 1H) | | + | | |
| 815 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-(N-фталімідопропіл)індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,36 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 5H), 7,67 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz) | | + | | |
| 816 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-(N-фталімідопропіл)індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,24 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 4H), 7,64 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 4,41 (t, 2H, J = 6,7) | | - | | |
| 817 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-(N-фталімідопропіл)індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,78 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,4 | | + | | |
| 818 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(3-(N-фталімідопропіл)індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,80 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 4H), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 9,1 Hz) | | + | | |
| 819 | N2-[1-(3-(N-Ацетиламіно)пропіл)індазол-5-іл]-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,22 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz) | | + | | + |
| 820 | N2-[1-(3-(N-Ацетиламіно)пропіл)індазол-5-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,51 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H, J = 2,0 і 9,1 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 6,7) | | + | | |
| 821 | N2-[1-(3-(N-Ацетиламіно)пропіл)індазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,77 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,90 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,0 і 9,1 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,36 (t, 2H, J = 7,0 Hz) | | + | | |
| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
| 822 | N2-[1-(3-(N-Ацетиламіно)пропіл)індазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,05 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,94 (qt, 2H, J = 7,0 Hz) | | + | | + |
| 823 | N2-[1-(3-Амінопропіл)індазол-5-іл]-N4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,25 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,97 (br s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 9,08 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz) | | + | | |
| 824 | N2-[1-(3-Амінопропіл)індазол-5-іл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,01 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 2,0 і 9,1 Hz) | | + | | |
| 825 | N2-[1-(3-Амінопропіл)індазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,77 (s, 1H), 10,35 (s, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,94 (br s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,21 (br s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz) | | + | | |
| 826 | (S)-N2-[1-(3-Амінопропіл)індазол-5-іл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,78 (s, 1H), 10,30 (s, 2H), 8,18 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,93 (br s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,21 (br s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz) | | + | | |
| 827 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін толуолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,39 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 2,6 і 9,1 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,1 and 9,1 Hz) | | + | | |
| 828 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін туполсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,63 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 2,6 і 8,8 Hz), 7,47 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz) | біс-р | + | | |
| 829 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін бензолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,38 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,29 (s, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,37 (t, 2H, J = 6,7 Hz) | | + | + | |
| 830 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін бензолсульфоксид | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,29 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,65-7,53 (m, 7H), 7,39 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,42 (t, 2H, J = 6,7 Hz) | біс-р | + | | |
| 831 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,36 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 2,0 і 9,1 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9,1 Hz) | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 10pt | tp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 832 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,60 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 7,10 (br s, 1H), 7 | + | | | |
| 833 | N4-(3,4-Дихлорбеніл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,53 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,97 (br s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,0 | + | | | |
| 834 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,74 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,09 (app t, 1H, J = 5,3 | + | | | |
| 835 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,80 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 2,0 і 9,1 Hz), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,09 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 6,91 | + | | | |
| 836 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,11 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 4,39 (t, | + | | | |
| 837 | N2-(3-Аміно-1-метиліндазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,17 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 3,86 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). | + | | | |
| 838 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-гідроксипропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,22 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,90 (s, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,41-7,35 (m, 3H), 4,40 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,93 (app q, 2H, J = 6,7 Hz), 1,40 (s, 6H). | + | | | |
| 839 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(метоксипропіл)індазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,16 (t, | + | | | |
| 840 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-трифторметилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,47 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 2,3 і 9,1 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 H | + | | | |
| 841 | N4-(3,4-Дихлорбеніл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-трифторметилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,48 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,55 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,0 і 9,1 Hz), 4,45 (t, 2H, | + | | | |
| 842 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-трифторметилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,63 (s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,47 (app d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,37 | + | | | |
| 843 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-[3-(N-трифторметилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,74 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,49 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 | + | | | |
| 844 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-трифторметилсульфоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H, J = 0,9 і 3,5 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,39 (t, | | | | |
| 845 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,11 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 2,73 (s, 3H), 1,42 (s, 6H). | + | + | + | |
| 846 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 13,56 (br s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 1,42 (s, 6H). | + | + | + | |
| 847 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-[1-(3-(діетилфосфонамідо)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,27 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,91 (dt, 1H, | + | | | |
| 848 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-ліваламідопропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,42 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,82 (s, 3H), | + | | | |
| 849 | N4-(3,4-Дихлорбеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-піваламідопропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H, J = 1,2 і 3,7 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,54-7,44 (m, 4H), 4,33 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,04 (qt, 2H, J = 6,4 Hz), 1,94 (app q | + | | | |
| 850 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-піваламідопропіл]індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,74 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8 | + | | | |
| 851 | 5-Фтор-(S)-N4-(2-метил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(3-піваламідопропіл]індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,80 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,90 (s, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (app d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,64 (qt, 1H, J = 6,7 Hz), 4 | + | | | |
| 852 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-піваламідопропіл]індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,02 (qt, 2H, J = 6,7 Hz), 1,92 (app q, 2 | + | | | |
| 853 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-суццинімідопропіл]індазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3, | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 854 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-сукцинімідопропіл)]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51-7,46 (m, 2H), 4,35 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 7,0) | + | | | |
| 855 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-сукцинімідопропіл)]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,73 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,34 (t, 2H, J = 7,0 Hz) | + | + | | |
| 856 | (S)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-[3-(N-сукцинімідопропіл)]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,82 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,0 і 8,8 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,65 (qt, 1H, J = 6,7 Hz) | + | + | | |
| 857 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-сукцинімідопропіл)]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,39 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 2 | + | + | | |
| 858 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-[3-(2,6-діоксопіридино)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,26 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,3 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,35 | + | + | | |
| 859 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-[1-[3-(2,6-діоксопіридино)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,05 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 6,7 Hz) | + | + | | |
| 860 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-[3-(2,6-діоксопіридино)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,76 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,5 і 8,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,35 (t, 2H, J = 7,0 Hz) | + | + | | |
| 861 | (S)-N2-[1-[3-(2,6-Діоксопіридино)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,78 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,59 (qt, 1H, J = 6,7 Hz) | + | + | | |
| 862 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-[3-(2,6-діоксопіридино)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,48 (s, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 7,3 Hz) | + | + | | |
| 863 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-триформетил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,33 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz) | + | + | | |
| 864 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-триформетил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін етансульфофосфатний | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,11 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,0 і 8,8 Hz), 2,42 (qt, 2H, J = 7,3 Hz), 1 | + | + | | |
| 865 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-триформетил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін бензолсульфофосфатний | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,25 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73-7,26 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 3H) | + | + | | |
| 866 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-триформетил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін толуолсульфофосфатний | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,30 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 2,26 (s, 3H) | + | + | | |
| 867 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін бензолсульфофосфатний | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,77 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,33-7,27 (m, 3H), 2,74 (s, 3H) | + | + | | |
| 868 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін p-толуолсульфофосфатний | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,78 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 2,7 | + | + | | |
| 869 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,93 (s, 2H), 8,28 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,75 (s, 3H) | + | + | | |
| 870 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін етансульфофосфатний | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,75 (s, 2H), 9,72 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,40 (qt, 2H, J = 7,3 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz) | + | + | | |
| 871 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[1-(3-етоксипропіл)]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,37 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,40 | + | + | | |
| 872 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-[1-(3-етоксипропіл)]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,27 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,3 і 8,8 Hz), 4,41 (t, 2H, J = 7,3 Hz) | + | + | | |
| 873 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(3-етоксипропіл)]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,76 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,90 (s, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8 і 8,8 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,18 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,7 Hz) | + | + | | |
| 874 | (S)-N2-[1-(3-Етоксипропіл)]індазол-5-іл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,79 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,8 і 9,1 Hz), 7,22 (dd, 2H, J = 1,8 і 8,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4 | + | + | | |
| 875 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[1-(3-етоксипропіл)]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,10 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,32 (qt, 2H, J = 7,0 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 7,0 Hz) | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 876 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,32 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 6H), 3,61 (s, 3H). | + | + | | |
| 877 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-N2-(3,4-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,08 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,65 (s, 3H). | + | + | | |
| 878 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-(2-хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,83 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,6 i 9,1 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H). | + | + | | |
| 879 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,79 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 2,3 i 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,22 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). H ⁺ . | + | + | | |
| 880 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,84 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,96 (qt, 1H, J = 4,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37 (app s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 2,3 i 8,2 Hz). | + | + | | |
| 881 | 2-Хлор-N4-(2-хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 8,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,65 (br s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,94 (s, 3H). | | | | |
| 882 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,99 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 386 (MH ⁺). | + | | | |
| 883 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(2-трифторметил-1H-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,74 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 454 (MH ⁺). | + | | | |
| 884 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(2-метил-3H-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,71 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 400 (MH ⁺). | + | | | |
| 885 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 12,20 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 400 (MH ⁺). | + | | | |
| 886 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,79 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 400 (MH ⁺). | | | | |
| 887 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(1-етиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 12,97 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 414 (MH ⁺). | + | | | |
| 888 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-(1-ізопропіліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 13,86 хв.; чистота: 92%; MS (m/e): 428 (MH ⁺). | + | | | |
| 889 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-N2-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,84 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 445 (MH ⁺). | + | | | |
| 890 | N2-[1-[3-(N-Ацетиламіно)пропіл]індазол-5-іл]-N4-(2-хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,42 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 485 (MH ⁺). | + | | | |
| 891 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-N2-[1-[3-(N-циклопропанкарбоніламіно)пропіл]індазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,30 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 511 (MH ⁺). | + | | | |
| 892 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-[1-(3-піваламідопропіл)індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,73 хв.; чистота: 99%; MS (m/e): 527 (MH ⁺). | + | | | |
| 893 | N4-(2-Хлор-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-N2-[1-[3-(N-ізобутириламіно)пропіл]індазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,71 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 514 (MH ⁺). | + | | | |
| 894 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(1,2-диметилбензimidазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,44 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 418 (MH ⁺). | + | | | |
| 895 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(1,2-диметилбензimidазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,66 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 413 (MH ⁺). | + | | | |
| 896 | N2-(1,2-Диметилбензimidазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,09 хв.; чистота: 99%; MS (m/e): 448 (MH ⁺). | + | + | | |
| 897 | (S)-N2-(1,2-Диметилбензimidазол-5-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,52 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 434 (MH ⁺). | + | + | | + |
| 898 | N2-(1,2-Диметилбензimidазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,85 хв.; чистота: 91%; MS (m/e): 449 (MH ⁺). | + | + | | + |
| 899 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)-2-метилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,77 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 448 (MH ⁺). | + | + | | |
| 900 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)-2-метилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,06 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 443 (MH ⁺). | + | | | |
| 901 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)-2-метилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,50 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 478 (MH ⁺). | + | + | | |
| 902 | (S)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксietил)-2-метилбензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 5,99 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 464 (MH ⁺). | | + | | + |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 903 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(2-гідроксіетил)-2-метилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,89 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 479 (MH ⁺). | | + | | + |
| 904 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(2,3-дигідро-1-метил-2-оксобензimidазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,32 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 420 (MH ⁺). | - | - | | |
| 905 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-(2,3-дигідро-1-метил-2-оксобензimidазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,24 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 415 (MH ⁺). | + | + | | |
| 906 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(2,3-дигідро-1-метил-2-оксобензimidазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,53 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 450 (MH ⁺). | + | + | | |
| 907 | (S)-N2-(2,3-Дигідро-1-метил-2-оксобензimidазол-5-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,00 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 436 (MH ⁺). | + | + | | |
| 908 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(2,3-дигідро-1-метил-2-оксобензimidазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,19 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 451 (MH ⁺). | + | + | | |
| 909 | 5-Фтор-N2-(2-метил-3Н-бензimidазол-5-іл)-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,11 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 468 (MH ⁺). | + | | | + |
| 910 | 5-Фтор-N4-(2-метил-1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(2-трифторметил-1Н-бензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,29 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 521 (MH ⁺). | + | | | + |
| 911 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(1-метил-2-трифторметилбензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 14,28 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 472 (MH ⁺). | | + | | |
| 912 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(1-метил-2-трифторметилбензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,38 хв.; чистота: 91%; MS (m/e): 467 (MH ⁺). | | + | | |
| 913 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-метил-2-трифторметилбензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,21 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 502 (MH ⁺). | | + | | |
| 914 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-метил-2-трифторметилбензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,66 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 488 (MH ⁺). | | + | | |
| 915 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-метил-2-трифторметилбензimidазол-5-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,48 хв.; чистота: 91%; MS (m/e): 503 (MH ⁺). | | + | | |
| 916 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-[1-(2-гідроксіетил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 12,15 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 502 (MH ⁺). | | + | | |
| 917 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-[1-(2-гідроксіетил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,90 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 497 (MH ⁺). | | + | | |
| 918 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-[1-(2-гідроксіетил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,08 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 532 (MH ⁺). | + | + | | |
| 919 | (S)-5-Фтор-[1-(2-гідроксіетил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,67 хв.; чистота: 92%; MS (m/e): 518 (MH ⁺). | + | + | | |
| 920 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-[1-(2-гідроксиметил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 14,96 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 486 (MH ⁺). | + | + | | |
| 921 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-[1-(2-гідроксиметил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 12,21 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 481 (MH ⁺). | + | + | | |
| 922 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-[1-(2-гідроксиметил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,93 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 516 (MH ⁺). | | + | | |
| 923 | (S)-5-Фтор-[1-(2-гідроксиметил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,43 хв.; чистота: 92%; MS (m/e): 502 (MH ⁺). | | + | | |
| 924 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-[1-(2-гідроксиметил)-2-трифторметилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 12,25 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 517 (MH ⁺). | | + | | |
| 925 | N2-(1,2-Бензiзоксазол-5-іл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,63 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 386 (MH ⁺). | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgG, 3pt | fp, syk, 11pt |
|---------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| 926 | N2-(1,2-Бензізоксазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,48 хв., чистота: 100%; MS (m/e): 421 (MH ⁺). | | + | | |
| 927 | (S)-N2-(1,2-Бензізоксазол-5-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,11 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 407 (MH ⁺). | | + | | |
| 928 | N2-(1,2-Бензізоксазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,57 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 422 (MH ⁺). | | + | | |
| 929 | рацемічний N2-(1,2-Бензізоксазол-5-іл)-5-фтор-(2-метил-1,1,3-триоксо-2Н,4Н-бенз[1,4]тазін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,69 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 455 (MH ⁺). | + | | | |
| 930 | N2-(1,2-Бензізоксазол-5-іл)-N4-(2,2-диметил-1,1,3-триоксо-4Н-бенз[1,4]тазін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,13 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 470 (MH ⁺). | + | | | |
| 931 | рацемічний N2-(1,2-Бензізоксазол-5-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н, 4Н-бенз[1,4]тазін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,21 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 423 (MH ⁺). | | + | | |
| 932 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-(1-етил-2-метилбензимидазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,09 хв.; чистота: 99%; MS (m/e): 432 (MH ⁺). | - | | | |
| 933 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-N2-(1-етил-2-метилбензимидазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,64 хв.; чистота: 92%; MS (m/e): 427 (MH ⁺). | + | | | |
| 934 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-етил-2-метилбензимидазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,91 хв.; чистота: 99%; MS (m/e): 462 (MH ⁺). | + | | | |
| 935 | (S)-N2-(1-Етил-2-метилбензимидазол-5-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,72 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 448 (MH ⁺). | + | + | | |
| 936 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-етил-2-метилбензимидазол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,48 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 463 (MH ⁺). | + | | | |
| 937 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-трифторметилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 12,33 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 516 (MH ⁺). | + | + | | |
| 938 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-трифторметилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,85 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 511 (MH ⁺). | + | | | |
| 939 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-трифторметилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,04 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 546 (MH ⁺). | + | + | | |
| 940 | (S)-5-Фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-трифторметилбензимидазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,49 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 532 (MH ⁺). | + | + | | |
| 941 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-трифторметилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,85 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 547 (MH ⁺). | + | + | | |
| 942 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолін)бензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,49 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 489 (MH ⁺). | + | + | | + |
| 943 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолін)бензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,79 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 484 (MH ⁺). | + | | | + |
| 944 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолін)бензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,20 хв.; чистота: 99%; MS (m/e): 519 (MH ⁺). | + | + | | + |
| 945 | (S)-5-Фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолін)бензимидазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,78 хв.; чистота: 90%; MS (m/e): 505 (MH ⁺). | + | + | | |
| 946 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолін)бензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,86 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 520 (MH ⁺). | + | + | | |
| 947 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-метилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,65 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 462 (MH ⁺). | | + | | |
| 948 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-метилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,28 хв.; чистота: 90%; MS (m/e): 457 (MH ⁺). | | + | | |
| 949 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-метилбензимидазол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,70 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 492 (MH ⁺). | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 950 | (S)-5-Фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-метилбензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,22 хв.; чистота: 90%; MS (m/e): 478 (MH ⁺). | + | | | |
| 951 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-5-піrido[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-(3-гідроксипропіл)-2-метилбензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,97 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 493 (MH ⁺). | + | + | | |
| 952 | N2-[1-[3-(N-Ацетиламіно)пропіл]-2-метилбензimidазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,89 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 533 (MH ⁺). | + | + | | |
| 953 | N2-[1-[3-(N-Ацетиламіно)пропіл]-2-метилбензimidазол-5-іл]-N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-5-піrido[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,09 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 534 (MH ⁺). | + | + | | |
| 954 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолінметил)бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,04 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 503 (MH ⁺). | + | + | | |
| 955 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолінметил)бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,29 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 498 (MH ⁺). | | + | | |
| 956 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолінметил)бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,09 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 533 (MH ⁺). | | + | | |
| 957 | (S)-5-Фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолінметил)бензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,55 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 519 (MH ⁺). | + | + | | |
| 958 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-5-піrido[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-морфолінметил)бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,34 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 534 (MH ⁺). | | + | | |
| 959 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолінметил)-1H-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,12 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 489 (MH ⁺). | | + | | |
| 960 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолінметил)-1H-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,10 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 484 (MH ⁺). | | + | | |
| 961 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолінметил)-1H-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,70 хв.; чистота: 93%; MS (m/e): 519 (MH ⁺). | | + | | + |
| 962 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-5-піrido[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолінметил)-1H-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,93 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 520 (MH ⁺). | | + | | + |
| 963 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-метил-1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,01 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 569 (MH ⁺). | | + | | |
| 964 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-5-піrido[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-метил-1-[3-(N-метилсульфоніламіно)пропіл]бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,36 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 570 (MH ⁺). | + | + | | |
| 965 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-[(метилсульфоніл)метил]бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,63 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 496 (MH ⁺). | + | | | |
| 966 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-[(метилсульфоніл)метил]бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,10 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 491 (MH ⁺). | + | | | |
| 967 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-[(метилсульфоніл)метил]бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,22 хв.; чистота: 91%; MS (m/e): 525 (MH ⁺). | + | + | | |
| 968 | (S)-5-Фтор-N2-[1-метил-2-[(метилсульфоніл)метил]бензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,62 хв.; чистота: 91%; MS (m/e): 512 (MH ⁺). | + | + | | |
| 969 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-5-піrido[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-[(метилсульфоніл)метил]бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,14 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 527 (MH ⁺). | + | + | | |
| 970 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-N2-[2-(N,N-діетиламінометил)-1-метилбензimidазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,42 хв.; чистота: 91%; MS (m/e): 489 (MH ⁺). | + | | | |
| 971 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N2-[2-(N,N-діетиламінометил)-1-метилбензimidазол-5-іл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,76 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 485 (MH ⁺). | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 972 | N2-[2-(N,N-Діетиламінометил)-1-метилбензimidазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,56 хв., чистота: 94%; MS (m/e): 519 (MH ⁺). | + | + | | |
| 973 | (S)-N2-[2-(N,N-Діетиламінометил)-1-метилбензimidазол-5-іл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,21 хв., чистота: 97%; MS (m/e): 505 (MH ⁺). | + | + | | |
| 974 | N2-[2-(N,N-Діетиламінометил)-1-метилбензimidазол-5-іл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,51 хв., чистота: 97%; MS (m/e): 520 (MH ⁺). | + | + | | |
| 975 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолін)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,89 хв., чистота: 90%; MS (m/e): 475 (MH ⁺). | | + | | + |
| 976 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолін)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,76 хв., чистота: 96%; MS (m/e): 505 (MH ⁺). | | + | | + |
| 977 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолін)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,05 хв., чистота: 926%; MS (m/e): 506 (MH ⁺). | | + | | + |
| 978 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[2-(4-морфолін)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,03 хв., чистота: 92%; MS (m/e): 470 (MH ⁺). | | + | | |
| 979 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-метил-1-піперазин)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,12 хв., чистота: 98%; MS (m/e): 502 (MH ⁺). | | | | |
| 980 | N4-(3-Хлор-4-метоксибеніл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-метил-1-піперазин)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,34 хв., чистота: 96%; MS (m/e): 497 (MH ⁺). | | | | |
| 981 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-метил-1-піперазин)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,99 хв., чистота: 97%; MS (m/e): 532 (MH ⁺). | | | | |
| 982 | (S)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-метил-1-піперазин)-1Н-бензimidазол-5-іл]-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,62 хв., чистота: 97%; MS (m/e): 518 (MH ⁺). | | | | |
| 983 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метил-2-(4-метил-1-піперазин)-1Н-бензimidазол-5-іл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,05 хв., чистота: 96%; MS (m/e): 533 (MH ⁺). | | | | |
| 984 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін бензолсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,22 (1H, s), 9,79 (1H, s), 9,62 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,68-7,64 (3H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,42-7,31 (5H, m), 7,22 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 2,4 Hz), 4,47 (2H, s). | + | + | | + |
| 985 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін p-толуолсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,23 (1H, s), 9,91 (1H, s), 9,70 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,06 (1H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33-7,18 (5H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,48 (2H, s), 2,75 (3H, d, J = 3,6 Hz). | + | + | | + |
| 986 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,18 (1H, s), 9,54 (2H, broad s), 8,26 (1H, s), 8,05 (1H, broad s), 7,70-7,66 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,47 (2H, s), 2,75 (3H, d, J = 3,6 Hz). | + | + | | |
| 987 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін біс-солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,18 (1H, s), 9,50 (2H, broad s), 8,25 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,06 (1H, m), 7,74-7,67 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,47 (2H, s), 2,74 (3H, d, J = 3,6 Hz). | + | + | | |
| 988 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін азотнокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,19 (1H, s), 9,58 (1H, broad s), 9,52 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,06 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,47 (2H, s). | + | + | | + |
| 989 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін біс-азотнокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,21 (1H, s), 9,64 (1H, broad s), 9,54 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,07 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,47 (2H, s). | + | + | | |
| 990 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін метансульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,24 (1H, s), 9,79 (1H, broad s), 9,63 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,07 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,7 Hz). | + | + | | |
| 991 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін (1S)-(+)-камфорсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,25 (1H, s), 9,72 (1H, broad s), 9,59 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,07 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 2,4 Hz). | + | + | | |
| 992 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримидиндіамін (+)-камфорсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6) δ 11,21 (1H, s), 9,63 (1H, broad s), 9,54 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,07 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 2,4 Hz). | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 993 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін толуолсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,78 (1H, s), 10,11 (1H, broad s), 9,89 (1H, broad s), 8,29 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,01 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,18 (4H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), | + | + | + | |
| 994 | N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін толуолсульфоксидний | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,73 (1H, s), 9,65 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 8,4 Гц, J = 2,4 Hz), 7,23-7,17 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,76 (3H, s), 2,38 (3H, s) | + | + | + | + |
| 995 | N2-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,05 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,31 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,31 (4H, s), 2,22 (3H, s); LCMS: чистота | + | + | + | |
| 996 | N2-(3-Хлор-4-гідрокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,16 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,64 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 2,22 (3H, s), 1,53 (6H, s); LCMS: чистота: 97,69%; MS (m/e): 444 (M ⁺). | + | + | + | |
| 997 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,16 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, s), 3,68 (3H, s), 2,23 (6H, s), 1,53 (6H, s); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 439 (M ⁺). | + | + | + | + |
| 998 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,06 (1H, s), 9,85 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,32 (4H, s), 3,71 (3H, s), 2,25 (6H, s); LCMS: чистота: 96,69%; MS (m/e): 397 (M ⁺). | + | + | + | |
| 999 | N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3,4-етилendioксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,88 (2H, broad s), 8,26 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,64 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,30-7,28 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,32 (4H, s), 3,79 (3H, s), 2,29 (3H, s); LCMS: чистота: 94,81%; MS (m/e): 417 (M ⁺). | + | + | + | |
| 1000 | N4-(3,4-Дигідро-2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламино)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,15 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,45-7,42 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,88 | + | + | + | |
| 1001 | N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3,4-дигідро-2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,59 (1H, broad s), 8,17 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,65 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,94-6,86 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,77 (3H, s), 3,08 (2H, s), 2,27 (3H, s), 1,34 (6H, s); чистота: 94,5%; MS (m/e): 444 (M). | + | + | + | |
| 1002 | N4-(3,4-Дигідро-2,2-диметил-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,06 (2H, s), 8,09 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 6,9 Гц, J = 1,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 2,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,11 (1H, s), 5,82 (1H, s), 3,71 (6H, s), 3,07 (2H, s), 1,34 (6H, s); чистота 95,9%; MS (| + | + | + | |
| 1003 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-ізопропілфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,17 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,67 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 9 Hz), 7,52 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,65 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,82 (1H, m), 1,53 (6H, s), 1,25 | + | + | + | |
| 1004 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,23 (1H, s), 10,12 (1H, s), 9,39 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,34-7,16 (4H, m), 2,30 (3H, s), 1,50 (6H, s); чистота 97,9%; MS (m/e): 395 (M ⁺). | + | + | + | |
| 1005 | 2-Хлор-5-фтор-N4-метил-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 8,43 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 0,9 Hz), 3,59 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,55 (6H, s); чистота 97,2%; MS (m/e): 352 (M ⁺). | + | + | + | |
| 1006 | 2-Хлор-5-фтор-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,35 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,45 (3H, s), 1,55 (6H, s); чистота 96%; MS (m/e): 338 (M ⁺). | + | + | + | |
| 1007 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,14 (1H, s), 9,24 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, s), 3,75 (6H, s), 3,69 (3H, s), 1,52 (6H, s); чистота 96%; MS (m/e): 471 (M ⁺). | + | + | + | |
| 1008 | N2-(3-Хлор-4-етокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,67 (1H, s), 9,40 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,2 Hz) | + | + | + | |
| 1009 | N2-(3-Хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,62 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, s), 3,78 (3H, d, J = 2,4 Hz), 2,92 (3H, s), 1,55 (6H, d, J = 2,4 Hz); чистота 97%; MS (m/e): 473 (M ⁺). | + | + | + | |
| 1010 | N2-(3-Хлор-4-етокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,18 (1H, s), 9,41 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,1 Hz), 3,95 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,53 (6H, s), 1,42 (| + | + | + | |
| 1011 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,74 (1H, s), 9,56 (1H, s), 9,49 (1H, s), 8,21-8,19 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,53 (| + | + | + | |
| 1012 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-[3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,76 (1H, s), 9,74 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,25 (1H, s), 7,89-7,83 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,42 (3H, s), 1,54 (6H, s); чистота 96%. | + | + | + | |
| 1013 | 5-Фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-[3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,76 (1H, s), 9,73 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,21 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 0,9 Hz), 3,44 (3H, s), 1,57 (6H, | + | + | + | |
| 1014 | N2-[3-Хлор-4-етоксикарбонілметиленокси-5-метилфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,69 (1H, s), 9,43 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9 Гц, J = 2,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,58 (2H, s), 4,28 (2H, | + | + | + | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 6pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1015 | 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-N4-[3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,58 (1H, s), 9,42 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,06 (1H, broad s), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 8,4 Гц, J = 2,4 Hz), 4,46 (2H, s), 3,44 (3H, s). | + | | | |
| 1016 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,67 (1H, s), 9,53 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,04 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 2,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,4 Hz). | + | + | | + |
| 1017 | 5-Фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-[3-оксо-2,2,4-триметил-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,65 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,74 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 3,42 (3H, s), 1,54 (6H, s); чистота 96,4%; MS (m/e): 462 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1018 | N2-[3-Хлор-4-циклопентилокси-5-метилфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,68 (1H, s), 9,41 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9 Гц, J = 2,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,65 (1H, m), 2,23 (3H). | + | + | | |
| 1019 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,72 (1H, s), 9,65 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,27 (1H, t, J = 1,2 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 5,4 Гц, J = 0,9 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,1 Гц, J = 0,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,43 (2H, m), 7,05-6,97 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 2,1 Hz). | + | + | | |
| 1020 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,75 (1H, s), 9,56 (1H, s), 9,49 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (1H, s), 7,33-7,28 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 1,52 (6H, s); чистота 97,4%; MS (m/e): 462 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1021 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,72 (1H, s), 9,72 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,89 (4H, s), 7,38 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,07-6,97 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,54 (3H, s), 1,52 (6H, s); чистота 97,1%; MS (m/e): 461 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1022 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,70 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,05 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,55 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,4 Гц, J = 2,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 7,8 Hz). | + | + | | |
| 1023 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,71 (1H, s), 9,55 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, s), 7,43-7,34 (2H, m), 7,05-6,97 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,55 (3H, s), 1,51 (6H, s); чистота 95,6%; MS (m/e): 475 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1024 | 5-Фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,71 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6 Hz), 7,90 (4H, s), 7,38 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,27 (1H, s), 7,09 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,52 (6H, s); чистота 97,4%; MS (m/e): 475 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1025 | 5-Фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,65 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 6 Hz), 7,83-7,79 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,28 (1H, s), 7,07 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,35 (3H, s). | + | + | | |
| 1026 | 5-Фтор-N4-метил-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-N4-(2,2,4-триметил-3-оксобенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,60 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 6 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,08 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,52 (6H, s); чистота 98,61%; MS (m/e): 475 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1027 | N2-[3-Хлор-4-циклопентилокси-5-метилфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,18 (1H, s), 9,38 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,67 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,00-1,60 (8H, m), 1,53 (6H, s). | + | + | | |
| 1028 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,18 (1H, s), 9,60 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,27 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44-7,34 (3H, m), 1,53 (6H, s); чистота 95%; MS (m/e): 448 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1029 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-4-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,17 (1H, s), 9,45 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,54 (2H, dd, J = 9,9 Гц, J = 0,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,10 (1H, s), 7,78-7,72 (2H, m), 7,42-7,29 (3H, m), 1,52 (6H, s); чистота 96,4%; MS (m/e): 448 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1030 | 5-Фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-4-іл)феніл]-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,47 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,41-7,32 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,07 (2H, s), 3,60 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,51 (6H, s); чистота 97,4%; MS (m/e): 475 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1031 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,11 (1H, s), 8,00 (1H, J = 5,7 Hz), 7,42 (2H, s), 7,24 (1H, s), 7,05 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,25 (6H, s), 1,51 (6H, s); чистота 97,84%; MS (m/e): 466(M). | + | + | | |
| 1032 | N2-(3-Хлор-4-циклопентилокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-(3-оксо-2,2,4-триметилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,49 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J = 6 Гц, J = 1,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, s), 7,07 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,0-1,6 (8H, m), 1,51 (6H, s); чистота 96,15%; MS (m/e): 453(M). | + | + | | |
| 1033 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,49 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,15 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,43 (3H, s), 2,23 (6H, s), 1,54 (6H, s); чистота 98,82%; MS (m/e): 453(M). | + | + | + | |
| 1034 | N2-(3-Хлор-4-циклопентилокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2,2,4-триметил-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,63 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,68 (1H, m), 3,41 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,95-1,60 (8H, m), 1,54 (6H, s); MS (m/e): 453(M). | + | + | | |
| 1035 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,23 (1H, s), 9,70 (1H, s), 9,53 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,20 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,3 Hz), 8,86 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, J = 0,9 Hz), 1,56 (6H, s). | + | + | | |
| 1036 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-4-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,65 (1H, s), 9,41 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,32 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,47 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,08 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 2,4 Hz), 7,39-7,27 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 2,4 Hz). | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1037 | N2-[3-Хлор-5-метил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,19 (1H, s), 9,43 (2H, s), 8,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,32 (2H, s), 2,79 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,29 (3H) | + | - | | |
| 1038 | N2-(3,5-Диметил-4-етоксикарбонілметиленоксибеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,18 (1H, s), 9,26 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, s), 4,49 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,23 (6H, s), 1,52 (6H, s), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz); pur | + | - | | |
| 1039 | N2-(3-Хлор-4-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,72 (1H, s), 9,68 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,36 (1H, quint, J = | + | + | | |
| 1040 | N2-(3-Хлор-4-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,17 (1H, s), 9,37 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,36 (1H, quint, J = 6,0 Hz), 2,25 (3H, s), 1,52 (6H, s), 1. | - | + | | |
| 1041 | N2-[3,5-Диметил-4-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,18 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,19 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (2H, s), 4,22 (2H, s), 2,79 (3H, d, J = 4,5 Hz), 2,23 (6H, s), 1,52 (6H, s); чистота 98%; MS (m/e): 496(MH ⁺) | + | + | | |
| 1042 | N2-(3-Хлор-4-етоксикарбонілметиленокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,19 (1H, s), 9,42 (2H, s), 8,23 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,60 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 1,52 (6H, s), 1,33 (| - | - | | |
| 1043 | N2-[3-Хлор-4-[N-(2,3-дигідроксипропіл)аміно]карбонілметиленокси-5-метилфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,17 (1H, s), 9,42 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,98 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,94 (1H, broad s), 4,67 (1H, broa | + | - | | |
| 1044 | N2-[3,5-Диметил-4-(N-циклопентиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,18 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (2H, s), 4,23 (1H, m), 4,21 (2H, s), 2,23 (6H, s), 1,91 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1. | - | - | | |
| 1045 | N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 12,12 (1H, s), 9,95 (1H, s), 9,58 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,8 | + | - | | |
| 1046 | N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін метансульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 12,05 (1H, s), 9,81 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 10,5 Гц, J = 1,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,36-7,29 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, | + | - | | |
| 1047 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін метансульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,74 (1H, s), 10,11 (1H, s), 9,82 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,05 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 9,0 Гц, J = 2,7 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 1,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 | + | - | | |
| 1048 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 10,73 (1H, s), 9,282 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,02 (2H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36-7,33 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,49 (6H, s); чистота 99,3%; MS (m/e): 420 (MH ⁺). | + | - | | |
| 1049 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-етиліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,21 (1H, s), 9,56 (1H, s), 9,40 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,11 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 1,5 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7. | + | - | | |
| 1050 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(1-ізопропіліндазол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,22 (1H, s), 9,56 (1H, s), 9,41 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,15 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,7 Гц, J = 1,2 Hz), 4,63 (1H, quint, J | + | - | | |
| 1051 | 2-Хлор-N4-(3,4-дигідро-2,2-диметил-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,84 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,79 (1H, s), 3,23 (2H, s), 1,36 (6H, s); чистота 96,73%; MS (m/e): 310(MH ⁺). | - | - | | |
| 1052 | N4-(3,4-Дигідро-2,2-диметил-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(1-метиліндазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,50 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,17 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,72 (1H, s), 3,92 (3H, s), 3,24 (2H, d, J = 2. | + | + | | |
| 1053 | N4-(3,4-Дигідро-2,2-диметил-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 9,29 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,03 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,67 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 7,8 | + | - | | |
| 1054 | N2-[3-Хлор-4-(N-метиламіно)карбонілфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,19 (1H, s), 9,70 (1H, s), 9,52 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,97 (1H, s), 7,62-7,57 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,81 (3H, d, J = 3,6 Hz), 1,53 (6H, s); чистота 99,5% | + | - | | |
| 1055 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,4-етилендіоксибеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 11,12 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,0 Гц, J = 2,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,26 (4H, m), 1,53 (6H, | + | - | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1056 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метиліндазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,23 (1H, s), 9,88 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,66 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,4 Гц, J = 1,5 Hz), 3,93 (3H, s), 1,53 (6H, s); чистота 100%; MS | + | + | | |
| 1057 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метиліндазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін толуолсульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,23 (1H, s), 9,81 (2H, s), 8,32 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,67 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,4 Гц, J = 0,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,94 (3 | + | + | | |
| 1058 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[1-метиліндазол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін метансульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 11,22 (1H, s), 9,76 (1H, s), 9,72 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,04 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,67 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,93 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,53 (6H, s); чистота 99%; MS | + | + | | |
| 1059 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксибеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,13 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,33 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): d - 163,82; LCMS: час утрим.: 10,29 хв.; чистота: 97,75%; MS (m/e): 411,18 (MH ⁺) | + | | | |
| 1060 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,45 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 6,78 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,86 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 162,90; LCMS: час утрим.: 8,06 min | + | | | |
| 1061 | 5-Фтор-N2-(3-метокси-2-метилфеніл)-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,99 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,54 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 2,4 і 8,1 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,08 | + | | | |
| 1062 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,49 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 2,1 і 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,66 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,04 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 165,40; LCMS: час утрим.: 7,83 хв.; чистота 99,01%; MS (m/e): 411,19 (MH ⁺) | + | | | |
| 1063 | 5-Фтор-N2-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 2,02 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,96 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,79 (d, J = 4,8 Гц, 1H); LCMS: час утрим.: 7,10 хв.; чистота: 77,55%; MS (m/e): 383,14 (MH ⁺) | + | | | |
| 1064 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-гідрокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,41 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 6,61 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 3,9 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 165,40; LCMS: час утрим.: 7,83 хв.; чистота 99,01%; MS (m/e): 411,19 (MH ⁺) | + | | | |
| 1065 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,57 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,79 (dd, J = 2,1 і 7,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 161,49; LCMS: час утрим.: 10,92 хв.; purit | + | | | |
| 1066 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілметиленокси-2-метилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,49 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 2,4 і 8,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 | + | | | |
| 1067 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-метил-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,50 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,82 (m, 4H), 6,97 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,2 Гц, 1H); LCMS: час утрим.: 8,08 хв.; чистота: 99,78%; MS (m/e): 481,21 (MH ⁺) | + | | | |
| 1068 | 5-Фтор-N2-[2-метил-3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксибеніл)-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,08 (s, 3H), 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,8 і 7,2 Гц, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,96 (| + | | | |
| 1069 | N2-(3,5-Диметил-4-гідроксибеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,09 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 (br, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): d - 163,98; LCMS: час утрим.: 7,9 | + | | | |
| 1070 | N2-[3-(4-Етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,14 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 3,00 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,46 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 4,00 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8 і 8,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 1,2 і 7,6 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,08 | + | | | |
| 1071 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 2,01 (s, 3H), 3,02 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,08 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 2,4 і 8,4 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 6,92 (ddd, J = 0,9, 2,1 і 7,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J | + | | | |
| 1072 | N2-[4-(4-Етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,99 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,49 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 4,05 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,83 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Гц, 1 | + | | | |
| 1073 | 5-Фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,98 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 3,69 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,09 (s | + | | | |
| 1074 | 5-Фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,85 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 2,1 і 8,4 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 9,1 | + | | | |
| 1075 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,42 (s, 6H), 3,00 (t, 4H), 3,45 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 4,04 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 6,51 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,03 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz | + | | | |
| 1076 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,46 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 3,08 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,65 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 6,67 (dd, J = 2,4 і 8,4 Гц, 1H), 6,94 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,01 (ddd, J = 0,9, 1,8 і 7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, Igono, 3pt | fp, syk, 11pt |
|---------------|--|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------|
| 1077 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,20 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,43 (s, 6H), 3,03 (t, J= 4,4H), 3,50 (t, 4H), 4,05 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 6,88 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,38 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J= 9,9 Гц, 2H), 7,51 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,44 | + | | | |
| 1078 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,42 (s, 6H), 3,00 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,69 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 6,51 (dd, J= 7,5 Гц, 1H), 7,04 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,17 (| + | | | |
| 1079 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид [1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[2-метил-3-(N-метиламіно)карбонілметиленаоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,39 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,65 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,64 (dd, J= 2,7 і 6,6 Гц, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,15 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,98 (| + | | | |
| 1080 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид [1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,42 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 6,61 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 6,92 (t, J= 2,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J= 4,2 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 162,81; LCMS: | + | | | |
| 1081 | (S)-N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,45 (d, J= 6,6 Гц, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,73 (q, J= 6,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,80 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 M | + | + | | |
| 1082 | (S)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,45 (d, J= 6,9 Гц, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,65 (s, 6H), 4,72 (q, J= 6,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,32 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,07 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6 | + | + | | |
| 1083 | N2,N4-Біс(3-оксо-2Н,4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 4,46 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,76 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 6,86 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,23 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, J= 2,4 і 8,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,63 (s, 1H); 1 | + | + | | + |
| 1084 | (S)-N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,44 (d, J= 6,9 Гц, 3H), 2,17 (s, 6H), 4,72 (q, J= 6,9 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,35 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,08 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6 | + | + | | |
| 1085 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,82 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,63 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,78 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,58 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 5,26 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J= 1,8 і 8,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, J= 1,5 і 7,8 Гц, 1H), | + | | | |
| 1086 | N2-(5-трет-Бутилпіразол-3-іл)-5-фтор-N4-(3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,29 (s, 9H), 4,64 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,47 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 8,24 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): d - 162,59; LCMS: час утрим.: 10,51 хв., чистота 78,44%; MS (m/e): 399,24 (MH+). | + | | | |
| 1087 | N4-Циклобутил-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,78-1,87 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,44-2,53 (m, 2H), 4,56 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,26 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,34 (br, NH, 1H), 7,72 (d, J= 2,7 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 168,35; LCMS: | + | + | | |
| 1088 | N4-Циклобутил-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,71-1,86 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,60 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,31 (d, 1H), 6,16 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 6,84 (d, J= 2,1 Гц, 2H), 7,57 (br, NH, 1H), 7,72 (d, J= 3,6 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 167 | + | + | | |
| 1089 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,75-2,04 (m, 4H), 2,43-2,53 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,58 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,32 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,18 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 7,52 (br, NH, 1H), 7,76 (s, 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 167,20, -63,67; LCMS: час утрим.: | + | + | | |
| 1090 | N4-(5-трет-Бутил-1Н-піразол-3-іл)-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,58 хв.; чистота: 90,45%; MS (m/e): 412,33 (MH+). | + | + | | |
| 1091 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(5-трет-бутил-1Н-піразол-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,20 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,06 (t, J= 5,4 Гц, 2H), 3,11 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,53 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,63 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,82 (d, J= 3,9 Гц, 1H); LCMS: час утрим.: 8,84 хв.; | + | + | | |
| 1092 | (S)-N2-(5-трет-Бутил-1Н-піразол-3-іл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,30 (s, 9H), 1,47 (d, J= 6,6 Гц, 3H), 4,74 (q, J= 6,3 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,09 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,23 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): d - 162,62; LCMS: ret. t | + | + | | |
| 1093 | N2-(3,5-Диметил-4-метоксифеніл)-5-фтор-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,16 (s, 6H), 3,61 (s, 4H), 3,64 (s, 3H), 6,98 (d, J= 11 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 8,29 (s, 2H), 9,57 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (| + | | | + |
| 1094 | 5-фтор-N2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N4-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 3,63 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,96 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,04 (t, J= 9,3 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,63 (dd, J= 2,1, 13,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,18 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,56 (s, | + | | | |
| 1095 | N2-(3,5-Диметилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,20 (s, 6H), 3,60 (s, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,35 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,21 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 2H), 9,60 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,80 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, D | + | | | |
| 1096 | N2-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 3,62 (s, 4H), 3,66 (s, 6H), 6,13 (t, J= 2,1 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 2,1 Гц, 1H), 6,95 (dd, J= 1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,34 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,20 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 2H), 9,61 (s, 1H), 9,81 (s, | + | | | |
| 1097 | 5-фтор-N4-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 3,01 (t, J= 4,5 Гц, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,70 (t, J= 4,5 Гц, 4H), 6,51 (dd, J= 2,1, 8,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J= 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,05 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,64 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,20 (| + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 1098 | N2-[3-(4-Етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-[3-(N-2-імідазоліл-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,20 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 3,02 (t, J= 5,4 Гц, 4H), 3,47 (t, J= 5,4 Гц, 4H), 3,60 (s, 4H), 4,05 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 6,53 (dd, J= 1,5, 8,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,06 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,66 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7 | | | | |
| 1099 | 5-Фтор-N4-[3-(N-2-імідазоліл-2-іл)амінофеніл]-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 3,30 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 6,84 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,35 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); 1 | | | | |
| 1100 | 5-Фтор-N4-[3-(N-2-імідазоліл-2-іл)амінофеніл]-N2-[4-(4-метоксикарбонілпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 3,00 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,50 (t, J= 4,5 Гц, 4H), 3,61 (s, 7H), 6,84 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,91 (dd, J= 1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9 | | | | |
| 1101 | N4-(5-трет-Бутил-1H-піразол-3-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,28 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,31 (s, 9H), 3,13 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,60 (t, J= 5,4 Гц, 4H), 4,15 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,73 (br, 1H), 7,90 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,20 (br, 1H); 19F ЯМР (282 | | | | |
| 1102 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(5-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,02 хв.; чистота: 94,49%; MS (m/e): 453,29 (MH+). | | + | | |
| 1103 | N4-(5-трет-Бутил-1H-піразол-3-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метоксикарбонілпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,38 хв.; чистота: 97,48%; MS (m/e): 469,35 (MH+). | | + | | |
| 1104 | N4-(5-трет-Бутил-1H-піразол-3-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 1,26 (s, 9H), 2,61 (m, 7H), 3,00 (m, 4H), 6,30 (br, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): d - 165,34; LCMS: час утрим.: 6,04 хв.; чистота: 90,75%; MS (m/e): 425 (MH+). | | + | | |
| 1105 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-[3-(N-2-імідазоліл-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 2,04 (s, 3H), 2,97 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,04 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 6,84 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 7,33 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,69 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,08 | | | | |
| 1106 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-[3-(N-2-імідазоліл-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,31 хв.; чистота: 84,11%; MS (m/e): 490,34 (MH+). | | | | |
| 1107 | N4-Циклобутил-N2-[2-(етоксикарбоніл)індол-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,42 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,63-2,06 (m, 4H), 2,27-2,36 (m, 2H), 4,41 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 5,17 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,06 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,28 (br, 1H), 7,44 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 10,68 | | | + | |
| 1108 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,73-2,05 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,20 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,88 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,60 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,14 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 6,57 (dd, J= 2,4, 8,1 Гц, 1H), 6,97 (dd, J= 1,8, 7,5 Гц, 1H), 7,06 (br, NH, 1H), 7,19 (t, J= 8,1 Hz | | + | | |
| 1109 | N4-Циклобутил-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)phenyl]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,29 (t, J= 6,9 Гц, 3H), 1,71-2,02 (m, 4H), 2,41-2,51 (m, 2H), 3,18 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,64 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 4,17 (q, J= 6,9 Гц, 2H), 4,59 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 5,16 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 6,58 (dd, J= 2,4, 8,1 Гц, 1H), 6,97 (dd, J= 1,8 | | | + | |
| 1110 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,65-1,74 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,15 (t, 4H), 3,32 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,36 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,55 (d, J= 4,2 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d | | | + | |
| 1111 | N4-Циклобутил-N2-[4-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,31 (t, 3H), 1,50-2,04 (m, 4H), 2,41-2,50 (m, 2H), 3,08 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,64 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 4,17 (q, 2H), 4,52 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 5,18 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,07 (br, 1H), 7,45 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,70 (| | | | |
| 1112 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,04 хв.; чистота: 87,21%; MS (m/e): 437,32 (MH+). | | + | + | |
| 1113 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 0,54-0,64 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,76 (br, 4H), 3,17 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 5,90 (br, 1H), 6,82 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,29 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, J= 3,6 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 167,69; LCM | | + | | |
| 1114 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,57 хв.; чистота: 88,76%; MS (m/e): 396,24 (MH+). | | + | | |
| 1115 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 0,67 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,19 (t, J= 7,1 Гц, 3H), 1,85 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 4,05 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 6,52 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,20 (m, 2H); LCMS: час утрим.: 11,80 хв.; чистота: 79,43%; MS (m/e): 467,30 | | | + | |
| 1116 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-N2-[4-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 0,62 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,20 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,84 (m, J= 3,9 Гц, 1H), 3,08 (br, 4H), 3,44 (br, 4H), 4,05 (q, J= 6,9 Гц, 2H), 6,12 (br, 1H), 6,93 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,40 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 8,02 (d, J= 4,2 Гц, 1H), 9,37 (br, 1H | | | + | |
| 1117 | 2-Хлор-5-фтор-N4-(3,4-дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 3,40 (t, J= 4,5 Гц, 2H), 4,10 (t, J= 4,5 Гц, 2H), 6,92 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 8,27 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,80 (br, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO-d6): d - 152,34; LCMS: час утрим.: 9,69 хв.; чистота: 93,93%; MS (m/e): 2 | | | | |
| 1118 | N4-(1-трет-Бутоксикарбонілазетидин-3-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,45 (s, 9H), 3,18 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,36 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,66 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 19F ЯМР (282 MHz, CDCl3): d - 163,92; LCMS: час утрим.: 9,28 хв.; p | | | + | |
| 1119 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl3): d 1,46 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 3,15 (p, J= 5,1 Гц, 4H), 3,64 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,78 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,91 (dd, J= 5,4, 9,9 Гц, 2H), 4,30 (dd, J= 7,8, 9,6 Гц, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,91 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,38 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,72 (d, | | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 1120 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl ₃): d 1,45 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,99 (dd, J= 4,8, 9,0 Гц, 2H), 4,30 (dd, J= 7,8, 9,3 Гц, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,75 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,69 (d, J= 4 | | | | |
| 1121 | N4-(3-Циклопропіл-1Н-піразол-5-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,80 хв.; чистота: 96,17%; MS (m/e): 396,22 (MH ⁺). | + | + | | |
| 1122 | N4-(1-трет-Бутоксикарбонілазетидин-3-іл)-N2-[4-(4-етокси-карбоніліпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,44 хв.; чистота: 82,19%; MS (m/e): 516,26 (MH ⁺). | + | | | |
| 1123 | N4-(Азетидин-3-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,12 хв.; чистота: 88,18%; MS (m/e): 345,21 (MH ⁺). | | | + | |
| 1124 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(азетидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,33 хв.; чистота: 92,29%; MS (m/e): 386,25 (MH ⁺). | | | | |
| 1125 | N4-(Азетидин-3-іл)-N2-[4-(4-етоксикарбоніліпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,44 хв.; чистота: 85,69%; MS (m/e): 416 (MH ⁺). | | | | |
| 1126 | N4-(Азетидин-3-іл)-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,85 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 345,24 (MH ⁺). | | + | | |
| 1127 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(азетидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,10 хв.; чистота: 88,30%; MS (m/e): 386,28 (MH ⁺). | + | | | |
| 1128 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,00 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,38 (t, 2H), 3,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,08 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,50 (br, 1H), 6,82 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,99 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,65 (| | + | | |
| 1129 | N4-(1-трет-Бутоксикарбонілазетидин-3-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбоніліпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11,35 хв.; чистота: 86,05%; MS (m/e): 516,32 (MH ⁺). | | | | |
| 1130 | N4-(Азетидин-3-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбоніліпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,39 хв.; чистота: 96,94%; MS (m/e): 416 (MH ⁺). | | | | |
| 1131 | N4-(Азетидин-3-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,20 хв.; чистота: 96,44%; MS (m/e): 358,24 (MH ⁺). | | | | |
| 1132 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,38 (t, 2H), 4,08 (t, J= 4,5 Гц, 2H), 6,52 (br, 1H), 6,78 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO | | + | | |
| 1133 | 2-Хлор-N4-циклобутил-5-фтор-N4-метил-4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (CDCl ₃): d 1,68-1,76 (m, 2H), 2,17-2,25 (m, 4H), 3,14 (d, J= 3,0 Гц, 3H), 4,79 (m, J= 8,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J= 6,0 Гц, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, CDCl ₃) d - 150,50; LCMS: час утрим.: 13,83 хв.; чистота: 96,47%; MS (m/e): 216,10 (MH ⁺). | | | | |
| 1134 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,03 (s, 3H), 2,97 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,03 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 4,08 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,84 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,99 | + | + | | |
| 1135 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[4-(4-етоксикарбоніліпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,19 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 2,99 (t, J= 5,4 Гц, 4H), 3,39 (t, 2H), 3,49 (t, 4H), 4,04 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 4,08 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,84 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 6,93 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J= 9,0 Hz | | + | | |
| 1136 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,99 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,39 (t, 2H), 3,69 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,08 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,91 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,04 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,19 (m, 3H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,02 (s, 1H); 19F ЯМР (282 MHz | + | + | | |
| 1137 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,03 (s, 3H), 2,98 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,05 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,53 (t, J= 5,4 Гц, 4H), 4,08 (t, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,91 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,04 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,21 (m, 3H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 9 | + | + | | |
| 1138 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбоніліпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,20 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 3,01 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,41 (t, 2H), 3,46 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,08 (t, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,91 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,04 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,25 (t, 1H), 8,04 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,73 | + | + | | |
| 1139 | N4-Циклобутил-5-фтор-N4-метил-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,56-1,69 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 4H), 3,07 (t, J= 4,5 Гц, 4H), 3,12 (d, J= 3,0 Гц, 3H), 3,73 (t, J= 4,5 Гц, 4H), 4,76 (m, J= 8,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,42 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,97 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 9,36 (br, 1H); 19F ЯМР | + | | | |
| 1140 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,59-1,69 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,10-2,27 (m, 4H), 3,03 (t, J= 4,5 Гц, 2H), 3,11 (d, J= 3,0 Гц, 5H), 3,56 (t, 4H), 4,76 (m, J= 7,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,45 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,96 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 9,26 (br, 1H); LCMS | + | | | |
| 1141 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,23 (s, 3H), 3,03 (t, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,38 (t, 2H), 4,08 (t, J= 4,5 Гц, 2H), 6,50 (br, 1H), 6,81 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 6,92 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,98 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,64 (br, 1H). | + | + | | |
| 1142 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,20 (s, 3H), 2,41 (t, 4H), 3,03 (t, 4H), 3,38 (t, 2H), 4,08 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,91 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,02 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,20 (m, 3H), 8,03 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); 19F ЯМР (282 MHz, DMSO- | + | + | | |
| 1143 | N4-(3,4-Дигідро-2Н,4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,53 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 4,16 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,84 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,56 (dt, J= 1,2, 8,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8 | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | Ір_сук, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1144 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 0,61-0,66 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 6,41 (br, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,52 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 9,34 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): d - 163,42; LCMS: час утрим.: 9,50 min | + | + | | + |
| 1145 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,49 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 4,14 (t, J= 4,5 Гц, 2H), 6,94 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,20 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 9,75 (s, 1H); LCMS: час утрим.: 8,80 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 429,45 (MH ⁺) | + | + | | + |
| 1146 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-(3,4-дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 3,39 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08 (t, J= 3,9 Гц, 2H), 6,54 (br, 1H), 6,95 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J= 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 3,3 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H) | + | | | |
| 1147 | N4-Циклобутил-5-фтор-N4-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,56-1,68 (m, 2H), 2,10-2,26 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, 4H), 3,02 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,05 (d, J= 2,7 Гц, 3H), 4,74 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,49 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,88 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 8,79 (br, 1H); ¹⁹ F | + | + | | + |
| 1148 | N4-Циклобутил-N2-[4-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,19 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,56-1,69 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 4H), 3,06 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,11 (d, J= 3,0 Гц, 3H), 3,50 (t, 4H), 4,05 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 4,76 (m, J= 8,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,43 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,97 (d, | + | + | | |
| 1149 | N4-Циклобутил-5-фтор-N4-метил-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,57-1,70 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 4H), 3,07 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,11 (d, J= 3,3 Гц, 3H), 3,73 (t, J= 4,5 Гц, 4H), 4,78 (m, J= 8,7 Гц, 1H), 6,57 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,98 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 9,19 (br, 1H); LCMS: час утрим. | + | | | |
| 1150 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl ₃): d 1,66-1,78 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,22 (m, 4H), 3,17 (d, J= 2,7 Гц, 3H), 3,22 (m, 4H), 3,62 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,77 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,85 (m, J= 8,4 Гц, 1H), 6,58 (dd, J= 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 (t, J= 8,1 Гц, | | | | |
| 1151 | N4-Циклобутил-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (CDCl ₃): d 1,63-1,77 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,13 (d, J= 3,9 Гц, 3H), 3,32 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,84 (m, J= 8,7 Гц, 1H), 6,56 (dd, J= 2,4, 8,1 Гц, 1H), 6,82 (br, 1H), 7,00 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,17 (t, J= 7,8 Гц, | + | + | | |
| 1152 | N4-Циклобутил-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,19 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 4H), 3,08 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,12 (d, J= 3,3 Гц, 3H), 3,50 (t, 4H), 4,05 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 4,79 (m, J= 9,0 Гц, 1H), 6,59 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,99 | + | | | |
| 1153 | N2-(2-Амінокарбоніл-5-бензоксиз-4-метоксифеніл)-N4-циклобутил-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,69-1,78 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 3,36 (d, J= 3,3 Гц, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,94 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 6H), 9,04 (d, J= 9,0 Гц, 1H); LCMS: час утрим.: 11,25 хв.; чистота: 98,01%; MS (m/e): 435,22 (M-16) | | | | |
| 1154 | N2-(4-Бензамідофеніл)-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,62-1,74 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,23-2,31 (m, 2H), 4,50 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 7,46-7,68 (m, 8H), 7,84 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J= 1,2, 6,6 Гц, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): d - 167,01; LCMS ret | + | | | |
| 1155 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,54 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,98 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,70 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,30 (q, J= 6,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,74 (br, 1H); ¹⁹ F | + | | | |
| 1156 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклопентил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,54 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,94 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,01 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,54 (t, 4H), 4,30 (q, J= 6,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,24 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,9 | + | | | |
| 1157 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,54 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 4,30 (q, J= 6,3 Гц, 1H), 6,79 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,22 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,0 Гц, 1H), 8,72 (br, 1H); ¹⁹ F ЯМР (28 | + | | | |
| 1158 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,52 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,03 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,36 (m, 1H), 6,45 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 7,02 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,80 (d, J= 3,6 | + | | | |
| 1159 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклопентил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,53 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,02 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,08 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,55 (t, 4H), 4,36 (q, J= 6,6 Гц, 1H), 6,47 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,03 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J= 7,2 | + | | | |
| 1160 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,49 хв.; чистота: 79,17%; MS (m/e): 371,23 (MH ⁺). | + | | | |
| 1161 | N4-Циклопентил-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,76 хв.; чистота: 77,07%; MS (m/e): 429,50 (MH ⁺). | + | | | |
| 1162 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,14 (m, 1H), 1,31 (m, 4H), 1,64 (d, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,98 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,71 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,86 (m, 1H), 6,80 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,14 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8 | + | | | |
| 1163 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,31 (m, 5H), 1,64 (d, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,94 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,01 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 6,82 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,76 (d, J= | + | | | |
| 1164 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,31 (m, 5H), 1,64 (d, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,46 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,01 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,85 (m, 1H), 6,79 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8 | + | | | + |
| 1165 | N4-Циклогексил-N2-[4-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,19 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,31 (m, 5H), 1,64 (d, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,97 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,48 (t, 4H), 3,86 (m, 1H), 4,04 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 6,82 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7 | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1166 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,27 (m, 5H), 1,63 (d, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 3,04 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,90 (m, 1H), 6,46 (dd, J= 2,1, 7,8 Гц, 1H), 7,03 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,80 (d, J= 3,9 Гц, 1H). | + | | | |
| 1167 | N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,31 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,90 (m, 1H), 6,48 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,80 (d, J= 3,6 Гц, 1H). | + | | | |
| 1168 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,14 (m, 1H), 1,31 (m, 4H), 1,63 (d, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 3,09 (t, 4H), 3,32 (t, 4H), 3,88 (m, 1H), 6,45 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 7,01 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,80 (d, J= 3,9 Гц, 1H). | + | | | |
| 1169 | N4-Циклогексил-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,19 (t, J= 6,9 Гц, 3H), 1,31 (m, 5H), 1,62 (d, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 3,05 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,49 (t, 4H), 3,90 (m, 1H), 4,05 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 6,48 (d, J= 4,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 7. | + | | | |
| 1170 | N2-(4-Бензамідофеніл)-N4-циклопентил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,57 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 4,32 (q, J= 7,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J= 6,3 Гц, 1H), 7,46-7,69 (m, 7H), 7,81 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 9,6 Гц, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): d - 166,85; LCMS: | + | | | |
| 1171 | N2-(2-Амінокарбоніл-5-бензокси-4-метоксифеніл)-N4-циклопентил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,60 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,43 (q, J= 6,9 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31-7,50 (m, 6H), 8,53 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,70 (d, J= 6,9 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): d - 155,92; LCMS: час утрим.: | + | | | |
| 1172 | N2-[4-(N-Ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-циклопентил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,55 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,32 (q, J= 7,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,34 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,83 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 9,14 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆) | + | | | |
| 1173 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,55 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,62 (s, 4H), 4,31 (q, J= 6,6 Гц, 1H), 6,71 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,25 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,54 (br, 1 | | | | |
| 1174 | N2-(4-Бензамідофеніл)-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,33 (m, 5H), 1,65 (d, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 7,22 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,46-7,69 (m, 7H), 7,81 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 6,6 Гц, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): d - 166,98; LC | | + | | + |
| 1175 | N2-(2-Амінокарбоніл-5-бензокси-4-метоксифеніл)-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 1,36 (m, 5H), 1,65 (d, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31-7,50 (m, 6H), 8,44 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J= 6,9 Гц, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO-d ₆): d - 156,00; LCMS: ret. tim | + | | | |
| 1176 | N2-[4-(N-Ацетил-N-метиламіно)феніл]-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,32 (m, 5H), 1,64 (d, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 7,26 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 8,7 Гц, 2H), 7,83 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 9,15 (s, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO- | + | | | |
| 1177 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[3-(N-2-імідазолін-2-іл)амінофеніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,42 хв.; чистота: 86,49%; MS (m/e): 370,47 (MH ⁺). | | | | |
| 1178 | N2,N4-Біс[3-(оксазол-2-іл)феніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 7,22 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,40 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,46 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,18 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,24 (t, J= 1,8 Гц, 1 | | | | |
| 1179 | N4-Циклобутил-5-фтор-N4-метил-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,53-1,71 (m, 2H), 2,11-2,32 (m, 4H), 3,16 (d, J= 3,6 Гц, 3H), 4,89 (m, J= 8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J= 0,9 Гц, 1H), 7,40 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 8,06 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J= 0,9 Гц, 1H), 8,57 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 9,68 (s, | + | | | |
| 1180 | (S)-N4-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-5-фтор-N2-(4-морфолінфеніл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,83 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,40 (dd, J= 5,1, 9,3 Гц, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,89 (dd, J= 7,2, 9,3 Гц, 1H), 2,99 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 3,58 (d, J= 1,8 Гц, 2H), 3,72 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 4,41 (m, 1H), 6,78 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,2 | + | | | |
| 1181 | (S)-N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(1-бензилпіролідін-3-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,81-1,87 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,40 (dd, J= 5,7, 9,6 Гц, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,89 (dd, J= 7,2, 9,3 Гц, 1H), 2,95 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,02 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 6,81 (d, J= 9,0 | + | | | |
| 1182 | (S)-N4-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,17 хв.; чистота: 95,41%; MS (m/e): 462,15 (MH ⁺). | | | | |
| 1183 | (S)-N4-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-N2-[4-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,19 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,40 (dd, J= 5,1, 9,0 Гц, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,89 (dd, J= 7,2, 9,0 Гц, 1H), 2,98 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,49 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,58 (d, J= 1,8 Гц, 2H), 4,05 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 4,44 (| + | | | |
| 1184 | (S)-N4-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-5-фтор-N2-(3-морфолінфеніл)-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,81 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 449 (MH ⁺). | + | | | |
| 1185 | (S)-N2-[3-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-(бензилпіролідін-3-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,82-1,88 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,37 (dd, J= 5,7, 9,0 Гц, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,92 (dd, J= 6,9, 9,0 Гц, 1H), 3,03 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,10 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,47 (d, J= 8,4 | + | | | |
| 1186 | (S)-N4-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,79 хв.; чистота: 97,87%; MS (m/e) 462 (MH ⁺) | + | | | |
| 1187 | (S)-N4-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-N2-[3-(4-етоксикарбонілпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) d 1,18 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,82 (m, J= 6,5 Гц, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,37 (dd, J= 5,7, 9,0 Гц, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,91 (dd, J= 7,2, 9,0 Гц, 1H), 3,06 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,51 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,04 (q, J= 7,2 Гц, 2H), 4,55 (| + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, Igono, 3pt | fp_сук, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| 1188 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[3-хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,61-1,73 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,91 (t, 4H), 4,47 (m, J= 8,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J= 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 3,6 Гц, 1H), 8,07 | + | | | |
| 1189 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін тулолсульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,28 (s, 6H), 2,86 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,13 (q, J= 10,8 Гц, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,74 (d, J= 13,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,66 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J= 8,4 Гц, 4H), 7,17 (m, 4H), 7. | + | | | |
| 1190 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,81 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 3,08 (m, 4H), 3,48 (d, J= 11,7 Гц, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,72 (d, J= 11,7 Гц, 2H), 4,18 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,65 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,15 (t, J= 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,41 | + | | | |
| 1191 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,14 (m, 1H), 1,33 (m, 4H), 1,63 (d, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,88 (t, 4H), 3,89 (m, 1H), 7,01 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J= 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,0 | + | | | |
| 1192 | N2-[4-(4-Ацетилпіперазин)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін біс-солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,65-1,76 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,08-2,26 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 4,43 (m, J= 7,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J= 8,1 Гц, 2H), 7,37 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 8,00 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 9,10 (br, 1H), 10,02 (br, 1H); ¹⁹ F ЯМР (2) 19F ЯМР (2) | + | | | |
| 1193 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін біс-р-тулолсульфокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,24 (m, 4H), 1,37 (q, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,76 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,86 (d, J= 3,9 Гц, 3H), 2,92 (d, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,80 (d, 3H), 7,00 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 7,09 (d, J= 7,8 Гц, 4H), 7,36 (d, J= 9,3 Гц, | + | | | |
| 1194 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін біс-солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,33 (m, 5H), 1,61 (d, 1H), 1,77 (d, 2H), 1,87 (d, 2H), 2,79 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 3,09 (m, 4H), 3,47 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 7,01 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 7,39 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 8,10 (d, J= 5,4 Гц, 1H), 9,08 (d, J= 8,1 Гц, 1H) | + | | | |
| 1195 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-циклопентил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,55 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,57 (m, 4H), 2,91 (t, 4H), 4,30 (q, J= 6,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J= 6,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, J= 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J= 3,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J= 2,4 Гц, | + | | | |
| 1196 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 0,69 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,90 (t, 4H), 6,31 (br, 1H), 7,04 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,14 (br, 1H), 9,52 (br, 1H), 12,07 (br, 1H); ¹⁹ F ЯМР (282 MHz, DMSO | + | | | |
| 1197 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(3,4-дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 2,21 (s, 3H), 2,45 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 3,39 (m, 2H), 4,09 (t, J= 4,2 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,94 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J= 2,7, 8,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 2,7 Гц, 1H), 8,04 (d, | + | | | |
| 1198 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-циклобутил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін біс-солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,67-1,76 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 2,82 (d, J= 4,5 Гц, 3H), 3,02-3,20 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,44 (m, J= 7,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J= 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J= 2,1 Гц, 1H), | + | | | |
| 1199 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-циклогексил-5-фтор-2,4-піримідиндіамін біс-солянокислий | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): d 1,17 (m, 1H), 1,36 (m, 4H), 1,63 (d, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,83 (d, J= 4,8 Гц, 3H), 3,00-3,20 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 7,16 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 7,36 (dd, J= 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J= 2,4 Гц, 1H) | + | | | |
| 1200 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,70 хв.; чистота: 89,34%; MS (m/e): 385 (MH ⁺). | + | | | |
| 1201 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 11 34 хв., чистота: 94,34%; MS (m/e): 399,24 (MH ⁺). | + | | | |
| 1202 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,35 хв.; чистота: 96,72%; MS (m/e): 423 (MH ⁺). | + | | | |
| 1203 | N4-(3,4-Дигідро-2H,4H-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,77 хв.; чистота: 93,79%; MS (m/e): 451 (MH ⁺). | + | | | |
| 1204 | 5-Фтор-N4-ізопропіл-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,64 хв.; чистота: 95,29%; MS (m/e): 345 (MH ⁺). | + | | | |
| 1205 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-ізопропіл-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 5,14 хв.; чистота: 92,47%; MS (m/e): 379 (MH ⁺). | + | | | |
| 1206 | 5-Фтор-N4-ізопропіл-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,99 хв.; чистота: 93,17%; MS (m/e): 359 (MH ⁺). | + | | | |
| 1207 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 15,09 хв.; чистота: 94,19%; MS (m/e): 425 (MH ⁺). | + | | | |
| 1208 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 15,32 хв.; чистота: 92,83%; MS (m/e): 439,30 (MH ⁺). | + | | | |
| 1209 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 15,74 хв.; чистота: 95,26%; MS (m/e): 453 (MH ⁺). | + | | | |
| 1210 | 5-Фтор-N4-ізопропіл-N2-[4-(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,29 хв.; чистота: 88,24%; MS (m/e): 413,05 (MH ⁺). | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|--|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| 1211 | N4-(3-Циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-фтор-N2-[(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,27 хв., чистота: 94,19%; MS (m/e): 477 (MH+). | + | | | |
| 1212 | 2-хлор-5-фтор-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 9,57 хв.; чистота: 90,78%; MS (m/e): 301,19 (MH+). | | | | |
| 1213 | 2-хлор-N4-(1-етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-5-фтор-4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 10,29 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 303,04 (MH+). | | | | |
| 1214 | 5-Фтор-N4-ізопропіл-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,63 хв.; чистота: 97,16%; MS (m/e): 345,41 (MH+). | | | | |
| 1215 | N4-трет-Бутил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,80 хв.; чистота: 97,03%; MS (m/e): 359 (MH+). | | | | |
| 1216 | N4-трет-Бутил-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,81 хв.; чистота: 94,56%; MS (m/e): 359,23 (MH+). | | | | |
| 1217 | N4-трет-Бутил-N2-[3-хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 10,53 хв.; чистота: 93,25%; MS (m/e): 393 (MH+). | + | | | |
| 1218 | N4-трет-Бутил-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,35 хв.; чистота: 87,23%; MS (m/e): 373,26 (MH+). | | + | | |
| 1219 | 5-Фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,30 хв.; чистота: 95,14%; MS (m/e): 456,63 (MH+). | | | | |
| 1220 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,16 хв.; чистота: 93,00%; MS (m/e): 371,26 (MH+). | | + | | |
| 1221 | 5-Фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,40, 1,71 хв.; чистота: 95%; MS (m/e): 456,30 (MH+). | | | | |
| 1222 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-5-фтор-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,44, 1,74 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 490,11 (MH+). | | | | |
| 1223 | 5-Фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,46, 2,03 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 470,29 (MH+). | + | | | |
| 1224 | 5-Фтор-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-N2-[3-трифторметил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,46, 2,70 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 524,23 (MH+). | | | | |
| 1225 | N4-(1-Етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,13 хв.; чистота: 95,45%; MS (m/e): 458 (MH+). | + | | | |
| 1226 | N4-(1-Етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,94 хв.; чистота: 97%; MS (m/e): 458,27 (MH+). | + | | | |
| 1227 | N2-[3-Хлор-4-(4-метилпіперазин)феніл]-N4-(1-етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 14,71 хв.; чистота: 98,79%; MS (m/e): 492 (MH+). | + | | | |
| 1228 | N4-(1-Етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-5-фтор-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,26 хв.; чистота: 97,16%; MS (m/e): 472 (MH+). | + | | | |
| 1229 | N4-(1-Етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 15,48 хв.; чистота: 97,96%; MS (m/e): 526 (MH+). | + | | | |
| 1230 | N4-Циклобутил-N2-[2-(4-етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 5,52 хв.; чистота: 94,98%; MS (m/e): 372 (MH+). | + | | | |
| 1231 | N4-Циклопентил-N2-[2-(4-етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,27 хв.; чистота: 90,61%; MS (m/e): 386,36 (MH+). | + | | | |
| 1232 | N4-Циклогексил-N2-[2-(4-етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 6,83 хв.; чистота: 97,62%; MS (m/e): 400 (MH+). | + | | | |
| 1233 | N4-трет-Бутил-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин)-3-трифторметилфеніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 15,37 хв.; чистота: 96,00%; MS (m/e): 427 (MH+). | + | | | |
| 1234 | N2-[2-(4-Етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-N4-ізопропіл-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,44, 1,80 хв.; чистота: 96%; MS (m/e): 360,28 (MH+). | + | | | |
| 1235 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[3-гідроксиметил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,82 хв.; чистота: 90%; MS (m/e): 387,14 (MH+). | | | | |
| 1236 | N4-трет-Бутил-N2-[2-(4-етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,27 хв.; чистота: 100%; MS (m/e): 374,18 (MH+). | | | | |
| 1237 | N2-[2-(4-Етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 1,27 хв.; чистота: 99,58%; MS (m/e): 471,73 (MH+). | | | | |
| 1238 | N4-(1-Етоксикарбоніліпіперидин-4-іл)-N2-[2-(4-етилпіперазин)пірид-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 7,03 хв.; чистота: 94,74%; MS (m/e): 473 (MH+). | | | | |
| 1239 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-3-метилпірид-5-іл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,65 хв.; чистота: 97,08%; MS (m/e): 372,11 (MH+). | | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1240 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-3-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 10,50 хв.; чистота: 91,36%; MS (m/e): 385,85 (MH+). | + | | | |
| 1241 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-3-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 9,22 хв.; чистота: 93,96%; MS (m/e): 400,11 (MH+). | + | | | |
| 1242 | 5-Фтор-N4-ізопропіл-N2-[2-(4-метилпіперазин)-3-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 4,21 хв.; чистота: 91,67%; MS (m/e): 360,15 (MH+). | + | | | |
| 1243 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[3-гідроксиметил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідинамін солянокислий | LCMS: час утрим.: 1,43, 1,85 хв.; чистота: 94%; MS (m/e): 387,05 (MH+). | + | | | |
| 1244 | 5-Фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-3-метилпід-5-іл]-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 7,05 хв.; чистота: 95,56%; MS (m/e): 471,26 (MH+). | | | | |
| 1245 | N4-Циклобутил-5-фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-4-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 9,37 хв.; чистота: 92,45%; MS (m/e): 371,99 (MH+). | | | | |
| 1246 | N4-Циклопентил-5-фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-4-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 10,12 хв.; чистота: 95,69%; MS (m/e): 386,09 (MH+). | | | | |
| 1247 | N4-Циклогексил-5-фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-4-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 10,35 хв.; чистота: 92,30%; MS (m/e): 400,13 (MH+). | + | | | |
| 1248 | 5-Фтор-N4-ізопропіл-N2-[2-(4-метилпіперазин)-4-метилпід-5-іл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 6,77 хв.; чистота: 84,20%; MS (m/e): 359,97 (MH+). | | | | |
| 1249 | 5-Фтор-N2-[2-(4-метилпіперазин)-4-метилпід-5-іл]-N4-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 1,48, 2,77 хв.; чистота: 98%; MS (m/e): 471,22 (MH+). | | | | |
| 1250 | 5-Фтор-N4-(1-гідроксиметилциклопент-1-іл)-N2-[3-метил-4-(4-метилпіперазин)феніл]-2,4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 11,16 хв.; чистота: 99,47%; MS (m/e): 415,57 (MH+). | + | | | |
| 1251 | N4-(5-Аміно-1,2,4-тіазол-3-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 93,2%; MS (m/e): 374,52 (MH+, 100) | | + | | |
| 1252 | N4-(3-Аміно-1,2,4-тіазол-5-іл)-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 8,71 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,61-6,74 (m, 2H), 5,83 (bs, 2H), 2,43 (s, 6H); LCMS: чистота 88,8%, MS (m/e) 315,24 (MH+, 100) | | | | |
| 1253 | N4-(5-Аміно-1,2,4-тіазол-3-іл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 92,8%; MS (m/e): 351,09 (MH+, 100). | | | | |
| 1254 | N4-(5-Аміно-1,2,4-тіазол-3-іл)-N2-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 93,2%; MS (m/e): 355,23 (MH+, 100). | | | | |
| 1255 | N4-(5-Аміно-1,2,4-тіазол-3-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 94,3%; MS (m/e): 327,14 (MH+, 100). | | + | | + |
| 1256 | N4-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-N2-(3,5-диметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 8,71 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,17 (s, 2H), 6,74-6,87 (m, 5H), 4,29-4,50 (m, 2H), 3,98 (dd, 1H, 6,3, 11,4 Hz), 3,59-3,80 (m, 2H), 2,23 (s, 6H); LCMS: чистота: 97,8%; MS (m/e): 379,14 (M-, 100). | + | | | |
| 1257 | N4-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 97,4%; MS (m/e): 438,13 (M-, 100). | | + | | |
| 1258 | N4-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-N2-(3,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,13 (s, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,79-6,86 (m, 6H), 6,24 (m, 1H), 4,29-4,49 (m, 2H), 4,00 (dd, 1H, 6,9, 11,4 Hz), 3,62-3,79 (m, 8H); LCMS: чистота: 96,7%; MS (m/e): 411,10 (M-, 100). | + | | | |
| 1259 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-N4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-5-фтор-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,22 (s, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,78-6,87 (m, 4H), 4,28-4,49 (m, 2H), 3,99 (dd, 1H, 6,9, 11,7 Hz), 3,59-3,84 (m, 5H); LCMS: чистота | + | | | |
| 1260 | N4-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксан-2-іл)метил]-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 95,0%; MS (m/e): 391,10 (M-, 100). | | + | | |
| 1261 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 405,09 (M-, 100). | | | | |
| 1262 | N2-[4-(N-Карбоксиметиленаміно)карбонілфеніл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 450,11 (M-) | | | | |
| 1263 | (S)-5-Фтор-N2-(4-метоксикарбонілфеніл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,74 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,20-7,79 (m, 6H), 6,96 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,66 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,78 (s, 3H), 1,45 (d, 3H, J = 6,6 Hz); LCMS: чистота: 96,8%; MS (m/e): 422,12 (M-, 100) | + | | | |
| 1264 | (S)-N2-[4-(N-Карбоксиметиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідинамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,75 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,63 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,19-7,75 (m, 6H), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,67 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89 (d, 1H, 5,7 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: чистота 91,2%, MS (m/e): 465,21 (M-, 100) | | | | |
| 1265 | (R)-N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідинамін | LCMS: чистота: 95,5%; MS (m/e) 407,17 (M-, 100) | | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp, syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|
| 1266 | (R)-5-Фтор-N2-(4-метоксикарбонілфеніл)-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,74 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,20-7,79 (m, 6H), 6,96 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,66 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,78 (s, 3H), 1,45 (d, 3H, J = 6,6 Hz); LCMS: чистота: 98,5%; MS (m/e): 422,17 (M-, 100). | + | | | |
| 1267 | (R)-N2-[4-(N-Карбоксиметиленаміно)карбонілфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,75 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,63 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,19-7,75 (m, 6H), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,67 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89 (d, 1H, 5,7 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: чистота: 87,5%; MS (m/e): 465,21 (M-, 100). | | | | |
| 1268 | N2,N4-Біс[4-(N-трет-бутоксикарбоніламіно)метиленфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 537,34 (M-, 100). | + | | | |
| 1269 | N2,N4-Біс(4-амінометиленфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 9,25 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,04-7,40 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,35 (bs, 4H); LCMS: чистота: 95,5%; MS (m/e): 337,18 (M-, 100). | + | + | + | + |
| 1270 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метоксикарбонілметиленаміно)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,21 (s, 2H), 8,33 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,59-7,83 (m, 6H), 3,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 462,11 (M-, 100). | | + | | |
| 1271 | (S)-5-Фтор-N2-[4-(N-метоксикарбонілметиленаміно)карбонілфеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,77 (s, 1H), 9,93 (bs, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,21-7,75 (m, 6H), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,66 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,97 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,44 (d, 3H, J = 6,6 Hz); LCMS: чистота: 96,7%; MS (m/e): 481,16 (MH+). | | + | | |
| 1272 | (R)-5-Фтор-N2-[4-(N-метоксикарбонілметиленаміно)карбонілфеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,77 (s, 1H), 9,93 (bs, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,21-7,75 (m, 6H), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,66 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,97 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,44 (d, 3H, J = 6,6 Hz); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 481,39 (MH+). | | + | | |
| 1273 | N2,N4-Біс[3-(N-трет-бутоксикарбоніламіно)метиленфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 9,43 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,08 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,24-7,72 (m, 7H), 7,15 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,08 (m, 4H), 1,39 (s, 18H); LCMS: чистота: 95,8%; MS (m/e): 537,16 (M-, 100). | | + | | |
| 1274 | N2,N4-Біс(3-амінометиленфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 9,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 6,73-7,71 (m, 7H), 3,69 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 337,21 (M-, 100). | | + | | + |
| 1275 | N2-[3-(N-трет-Бутоксикарбоніламіно)метиленфеніл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: чистота: 93,5%; MS (m/e): 476,19 (M-, 100). | + | + | | |
| 1276 | (S)-N2-[3-(N-трет-Бутоксикарбоніламіно)метиленфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,61 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,22-7,54 (m, 5H), 7,10 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,64 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 4,01 (m, 2H), 1,44 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,39 (s, 9H); LCMS: чистота: 95,1. | | + | | |
| 1277 | (R)-N2-[3-(N-трет-Бутоксикарбоніламіно)метиленфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,61 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,22-7,54 (m, 5H), 7,10 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,64 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 4,01 (m, 2H), 1,44 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,39 (s, 9H); LCMS: чистота: 92,2. | + | + | | |
| 1278 | N2-(3-Амінометиленфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 9,60 (bs, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,81-7,88 (m, 6H), 3,70 (s, 2H); LCMS: чистота: 96,4%; MS (m/e): 376,11 (M-, 100). | | + | | |
| 1279 | (S)-N2-(3-Амінометиленфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 9,30 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 6,76-7,60 (m, 8H), 4,63 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,64 (s, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 393,20 (M-, 100). | | + | | |
| 1280 | (R)-N2-(3-Амінометиленфеніл)-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 9,30 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 6,76-7,60 (m, 8H), 4,63 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 3,64 (s, 2H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: чистота: 98,5%; MS (m/e): 393,20 (M-, 100). | | + | | |
| 1281 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,69 (s, 1H), 10,18 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,12-8,17 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,21-7,39 (m, m, 4H), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,38 (s, 6H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 445,14 (M-, 100). | | + | | |
| 1282 | (S)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,69 (s, 1H), 9,98 (bs, 2H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,16 (m, 1H), 7,21-7,75 (m, 6H), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: чистота: 97,3%; MS (m/e): 431,15 (M-, 100). | | + | | |
| 1283 | (R)-5-Фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,69 (s, 1H), 9,98 (bs, 2H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,16 (m, 1H), 7,21-7,75 (m, 6H), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 6,9 Hz); LCMS: чистота: 94,9%; MS (m/e): 431,15 (M-, 100). | | + | | |
| 1284 | N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 12,05 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,32-7,75 (m, 6H), 7,13 (d, 1H, J = 9,0 Hz); LCMS: чистота: 98,0%; MS (m/e): 453,12 (M-, 100). | | + | | |
| 1285 | N4-(4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: чистота: 87,8%; MS (m/e): 417,18 (M-, 100). | + | + | | |
| 1286 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(N-метоксикарбонілметиленаміно)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,71 (s, 1H), 9,91 (bs, 1H), 8,73 (m, 1H), 1,19 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,19-7,74 (m, 6H), 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,97 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,38 (s, 6H); LCMS: чистота: 97,5%; MS (m/e): 493,22 (M-, 100). | | + | | + |
| 1287 | N4-(4-N-трет-Бутоксикарбоніламіно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: чистота: 89,3%; MS (m/e): 517,26 (M-, 100). | + | | | |
| 1288 | N4-(4-N-трет-Бутоксикарбоніламіно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: чистота: 96,6%; MS (m/e): 516,90 (M-, 100). | + | + | + | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fr_syk, 11pt |
|---------------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1289 | N4-(4-N-трет-Бутоксикарбоніламіно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 87,2%; MS (m/e): 517,54 (M-, 100). | + | | + | |
| 1290 | 5-Фтор-N4-(4-гідрокси-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 518,16 (M-, 100). | + | + | | |
| 1291 | 5-Фтор-N4-(4-гідрокси-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO): d 10,40 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,65-7,83 (m, 4H), 7,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 2,7, 8,4 Hz), 7,32 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,59 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 4,20-4,24 (m, 2H), 1,70-2,1 | + | + | | |
| 1292 | (R,S)-N4-[4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[3-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,25 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,20-7,63 (m, 5H), 6,62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,86-4,20 (m, 3H), 1,75-2,0 (m, 2H); LCMS: чистота: 91,8%; MS (m/e): 419,3 (MH+). | + | + | | |
| 1293 | (R,S)-N4-[4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[4-(оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 98,0%; MS (m/e): 419,2 (MH+). | | + | | |
| 1294 | (R,S)-N4-[4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[4-(оксазол-2-іл)феніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 93,5%; MS (m/e): 419,3 (MH+). | | + | | |
| 1295 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,73 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,19 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,66-7,83 (m, 5H), 7,24-7,27 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,58 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 1,41 (s, 6H); чистота 98,2%; MS (m) | + | + | | |
| 1296 | (S)-5-Фтор-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,85 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,22 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,68-7,79 (m, 6H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,65 (q, J = 6,3 Гц, 1H), 3,79 (m, 2H), 2,58 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 1,43 (d, J = | + | + | | |
| 1297 | N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 12,11 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,20 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,67-7,78 (m, 6H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,58 (d, J = 4,2 Гц, 1H); LCMS: чистота: 97,8%; MS | | | | |
| 1298 | (R,S)-N4-[4-(N-трет-Бутоксикарбоніламіно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота 97% ; MS (m/e): 566,4 (MH+). | + | | | |
| 1299 | (R,S)-N4-[4-Аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл]-5-фтор-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | LCMS: чистота: 93,5%; MS (m/e): 466,3 (MH+) | + | + | | + |
| 1300 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,84 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,24 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,68-7,81 (m, 6H), 7,56 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,58 (d, J = 3,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 463,2 (MH+). | + | + | | |
| 1301 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N4-метил-N2-[4-[N-(метиламіно)карбонілметил]амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,75 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,63-7,79 (m, 7H), 7,34 (dd, J = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,58 (d, J = 4,5 Гц, 3H); LCMS: чистота: 94,1%; MS (m/e): 477,2 (MH+). | + | + | | |
| 1302 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-[N-(2-метоксикарбонілетил)амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,71 (s, 1H), 9,93 (bs, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,61-7,69 (m, 4H), 7,22-7,25 (m, 2H), 6,94 (d, J = 6,93 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 2,57 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,41 (s, 6H); LCMS: чистота: 97,5%; | + | + | | |
| 1303 | (S)-5-Фтор-N2-[4-[N-(2-метоксикарбонілетил)амінокарбонілфеніл]-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,83 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,25 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,66 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,57 | + | + | | |
| 1304 | N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-[N-(2-метоксикарбонілетил)амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 12,15 (s, 1H), 9,85 (m, 2H), 8,31 (m, 1H), 8,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,70-7,78 (m, 5H), 7,50 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 9,90 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,9 Гц, 2H); LCMS: чистота: 88,5%; MS (m/e): 517,3 (MH) | + | + | | |
| 1305 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[4-[N-(2-метоксикарбонілетил)амінокарбонілфеніл]-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,82 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,24 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65-7,79 (m, 5H), 7,56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,57 (t, J = 6,6 Гц, 1H); чистота 90,9%; MS (m/e): 478 | + | + | | |
| 1306 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[4-[N-(2-метоксикарбонілетил)амінокарбонілфеніл]-N4-метил-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,94 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,16 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,64-7,75 (m, 6H), 7,36 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H); LCMS: чистота: 88,5%; MS (m/e): 492,2 (MH+). | + | + | | |
| 1307 | N2-[4-[1-(трет-Бутоксикарбоніламіно)метилкарбоніламіно]метилфеніл]-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,59 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,27 (dd, J = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 5,4 | + | + | | |
| 1308 | (S)-N2-[4-[1-(трет-Бутоксикарбоніламіно)метилкарбоніламіно]метилфеніл]-5-фтор-N4-(2-метил-3-оксо-2H,4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 10,63 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,29-7,57 (m, 3H), 7,21 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,65 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3 | + | + | | |
| 1309 | N2-[4-[1-(трет-Бутоксикарбоніламіно)метилкарбоніламіно]метилфеніл]-N4-(2,2-дифтор-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримидиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,52 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,46-7,62 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); LCMS: чистота 93 | + | | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-газа, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1310 | N2-[4-[1-(трет-бутоксикарбоніламіно)метиленкарбоніламіно]метилфеніл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,56 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,12-8,17 (m, 3H), 7,51-7,81 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,20 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H); LCMS: чистота: 94,1%; MS (m/e): 535,3 (MH ⁺). | + | + | + | |
| 1311 | N2-[4-[1-(трет-бутоксикарбоніламіно)метиленкарбоніламіно]метилфеніл]-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | ¹ H ЯМР (DMSO-d6): d 9,31 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,04 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,55-7,66 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); LCMS: чистота: 90,1%; MS (m/e) | + | | | |
| 1312 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-[N-(2-метоксикарбонілетил)амінокарбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,67 хв. (9 хв. методика); чистота: 95,3%; MS (m/e): 496,3(MH ⁺). | + | | | + |
| 1313 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(2-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,45 хв. (9 хв. методика); чистота: 97,3%; MS (m/e): 439,3(MH ⁺). | + | | | |
| 1314 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3-метоксикарбонілпірид-2-іл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,00 хв. (9 хв. методика); чистота: 95,1%; MS (m/e): 440,4(MH ⁺). | + | | | |
| 1315 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,28 хв. (9 хв. методика); чистота: 98,1%; MS (m/e): 424,3(MH ⁺). | + | | | |
| 1316 | N2-(2-Амінокарбонілфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,98 хв. (9 хв. методика); чистота: 90,1%; MS (m/e): 424,5(MH ⁺). | + | | | |
| 1317 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(індазол-6-іл)-2,4-піримідиндіамін метансульфоксидний | LCMS: час утрим.: 8,50 хв. (20 хв. методика); чистота: 98,8%; MS (m/e): 420,1(MH ⁺). | | | | |
| 1318 | N4-(2,2-Дифтор-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіно)карбонілметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін метансульфоксидний | LCMS: час утрим.: 9,69 хв. (20 хв. методика); чистота: 98,4%; MS (m/e): 475,3(MH ⁺). | | | | |
| 1319 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,17 хв. (7 хв. методика); чистота: 97,5%; MS (m/e): 460,3(MH ⁺). | | + | | |
| 1320 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-[2-[N,N-діетиламіно]етиленамінокарбоніл]феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,64 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 487,3(MH ⁺). | | + | | + |
| 1321 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,86 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 488,3(MH ⁺). | | + | | + |
| 1322 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-метоксикарбонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,02 хв. (7 хв. методика); чистота: 98,4%; MS (m/e): 403,3(MH ⁺). | | + | | |
| 1323 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-[N-трет-бутоксикарбоніламінометиленамінокарбоніл]феніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,83 хв. (7 хв. методика); чистота: 92,3%; MS (m/e): 474,3(MH ⁺). | | + | | |
| 1324 | N2-(4-Амінометиленамінокарбоніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,53 хв. (7 хв. методика); чистота: 96,6%; MS (m/e): 374,2(MH ⁺). | | + | | |
| 1325 | N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-[N-[N-метил]амінокарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,81 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 459,3(MH ⁺). | | + | | |
| 1326 | 2-Хлор-5-фтор-N4-[4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 2,79 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 339,2(MH ⁺). | | | | |
| 1327 | N4-[4-Амінокарбонілфеніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін | LCMS: час утрим.: 2,40 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 267,1(MH ⁺). | | | | |
| 1328 | 5-Фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-N4-[4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,44 хв. (7 хв. методика); чистота: 94,9%; MS (m/e): 412,3(MH ⁺). | | + | | |
| 1329 | N2-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N4-(4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 9,92 хв. (20 хв. методика); чистота: 95,0%; MS (m/e): 482,0(MH ⁺). | | + | | |
| 1330 | N2-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,13 хв. (7 хв. методика); чистота: 95% MS (m/e): 460,3(MH ⁺). | + | + | | + |
| 1331 | N2-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N4-[4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,80 хв. (7 хв. методика); чистота: 92,2%; MS (m/e): 495,3(MH ⁺). | + | + | | |
| 1332 | 5-Фтор-N2-N4-біс(4-[N-(метоксикарбонілметиленамінокарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,77 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 511,4(MH ⁺). | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 8pt | LD Триптаза, CHMC, IgE, 3pt | р_сук, 11pt |
|---------------|--|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| 1333 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-[N-метоксикарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,48 хв. (7 хв. методика); чистота: 97,6%; MS (m/e): 439.3(MH+) | | | | |
| 1334 | N4-(4-Амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N2-(3-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,10 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 340,2(MH+). | + | + | | |
| 1335 | N4-(4-Амінокарбонілфеніл)-N2-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 8,72 хв. (20 хв. методика); чистота: 93,0%; MS (m/e): 410,0(MH+). | + | + | | |
| 1336 | N4-(4-Амінокарбонілфеніл)-N2-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,79 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 388.3(MH+). | + | + | | |
| 1337 | N4-(4-Амінокарбонілфеніл)-N2-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,50 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 423.3(MH+). | + | + | | + |
| 1338 | N4-(Амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N2-(4-[N-метоксикарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,52 хв. (7 хв. методика); чистота: 94,4%; MS (m/e): 439.3(MH+). | + | + | | |
| 1339 | N2,N4-Біс(4-амінокарбонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,26 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 367.3(MH+). | | | | |
| 1340 | N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-N4-оксо-5-піридо[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-(3,4,5-триметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,48 хв. (7 хв. методика); чистота: 97,4%; MS (m/e): 487.3(MH+). | + | + | | |
| 1341 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,72 хв. (7 хв. методика); чистота: 95,8%; MS (m/e): 436.3(MH+) | + | + | | + |
| 1342 | 5-Фтор-N2-(4-[N-метоксикарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,99 хв. (7 хв. методика); чистота: 95,1%; MS (m/e): 508,4(MH+) | + | + | | |
| 1343 | N2-(4-[2-[N,N-Діетиламіно]етиленамінокарбоніл]феніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,58 хв. (7 хв. методика); чистота: 97,8%; MS (m/e): 535,4(MH+). | + | + | | + |
| 1344 | N2-(3,5-Дихлор-4-гідроксифеніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,33 хв. (7 хв. методика); чистота: 95,0%; MS (m/e): 477,2(MH+). | + | | | + |
| 1345 | N2-(3-Хлор-5-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,35 хв. (7 хв. методика); чистота: 96,4%; MS (m/e): 457.3(MH+). | | | | + |
| 1346 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,86 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 406,2(MH+). | + | | | |
| 1347 | N2-(4-[2-[N,N-Діетиламіно]етиленамінокарбоніл]феніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,31 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 505.3(MH+) | + | | | |
| 1348 | N4-(3,4-Дихлорфеніл)-5-фтор-N2-(4-[N-метоксикарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-N4-метил-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 4,16 хв. (7 хв. методика); чистота: 95,8%; MS (m/e): 480,2(MH+). | + | | | |
| 1349 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-N4-(циклопентил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,26 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 316.3(MH+). | | | | |
| 1350 | N4-(Циклопентил)-N2-(4-[2-[N,N-діетиламіно]етиленамінокарбоніл]феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,09 хв. (7 хв. методика); чистота: 97,3%; MS (m/e): 415,4(MH+). | | + | | |
| 1351 | N4-(Циклопентил)-5-фтор-N2-(4-[N-метоксикарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,62 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 388.3(MH+). | + | + | | |
| 1352 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,13 хв. (7 хв. методика); чистота: 96,4%; MS (m/e): 388.3(MH+). | + | | | |
| 1353 | N2-(4-Амінокарбоніл-3-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,91 хв. (7 хв. методика); чистота: 89,5%; MS (m/e): 422,2(MH+). | + | + | | |
| 1354 | N2-(4-Амінокарбоніл-3-хлорфеніл)-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,14 хв. (7 хв. методика); чистота: 95,0%; MS (m/e): 422,2(MH+). | + | + | | |
| 1355 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-N2-(4-[2-[N,N-діетиламіно]етиленамінокарбоніл]феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,80 хв. (7 хв. методика); чистота: 95,6%; MS (m/e): 487,4(MH+). | + | + | | |
| 1356 | N4-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(4-[N-метоксикарбонілметиленамінокарбоніл]феніл)-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 3,45 хв. (7 хв. методика); чистота: 94,6%; MS (m/e): 460.3(MH+). | + | + | | |
| 1357 | N2-(4-Амінокарбонілфеніл)-5-фтор-N4-феніл-2,4-піримідиндіамін | LCMS: час утрим.: 2,58 хв. (7 хв. методика); чистота: 100%; MS (m/e): 424.3(MH+). | + | + | | |

| Номер сполуки | Назва сполуки | Фізичні характеристики | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 8pt | LD Трип-таза, CHMC, IgE, 3pt | fp_syk, 11pt |
|---------------|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| 1358 | 5-Фтор-N2-(3-гідроксибеніл)-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метилоксибеніл)-2,4-піримідиндіамін солянокислий | LCMS час утрим 2,72 хв (7 хв методика), чистота 89,9%, MS (m/e) 409 3(MH ⁺) | | | | |

LCMS: рідинна хроматографія високого розрізнення + мас-спектрометрія

7.5 Сполуки за даним винаходом є ефективними при лікуванні автоімунної відповіді

Ефективність *in vivo* деяких 2,4-піримідиндіамінових сполук за даним винаходом щодо автоімунних розладів була оцінена на зворотній пасивній реакції Артюса, гострій моделі антиген-антитіло-опосередкованого ушкодження тканин, і на деяких моделях автоімунних та запальних розладів. Ці моделі є подібними між собою в тому, що антитіло проти специфічного антигена опосередковує ініційований імунним комплексом (IC-ініційований) запальний розлад і його наслідок - деструкцію тканини. IC-відкладення у специфічних місцях організму (центральної нервовій системі (CNS) у випадку експериментального автоімунного енцефаломієліту (EAE) і на синовіальній мембрані у випадку колаген-індукованого артриту (CIA)) призводять до активації клітин, що експресують поверхневі рецептори FcγR і FcεR, зокрема, мастоцитів, макрофагів і нейтрофілів, результатом чого є вивільнення цитокінів і хемотаксис нейтрофілів. Активация запальної реакції є відповідальною за нижчий ефектор цієї реакції, включаючи набряк, кровотечу, інфільтрацію нейтрофілів і вивільнення прозапальних медіаторів. Наслідки цих IC-ініційованих подій важко ідентифікувати в автоімунних розладах. Проте багатьма дослідниками було показано, що інгібування шляху трансдукції сигналу FcγR-рецептора в цих тваринних моделях має результатом значне зниження у виникненні і тяжкості захворювання.

7.5.1 Сполуки за даним винаходом є ефективними в реакції Артюса у мишей

Ефективність *in vivo* сполук 810, 944, 994 і 1007 щодо інгібування IC-ініційованого запального шляху була показана на мишачій моделі зворотної пасивної реакції Артюса (RPA-реакції).

7.5.1.1 Модель

Опосередковане імунним комплексом (IC) гостре запальне ушкодження тканини залучене до різноманітних автоімунних розладів людини, включаючи синдром васкуліту, синдром сироваткової хвороби, системний червоний вовчак (SLE: systemic lupus erythematosus), ревматоїдний артрит, синдром Гудпастера (Goodpasture) і гломерулонефрит. Класичною експериментальною моделлю для IC-опосередкованого ушкодження тканини є зворотна пасивна реакція Артюса (RPA: reverse passive Arthus reaction). Модель RPA-реакції є підходящою для методу *in vivo* в дослідженнях локалізованого запалення, індукованого імунними комплексами, без системних

ефектів. Внутрішньошкірна ін'єкція антитіл (Abs), специфічних до альбуміну курячого яйця (анти-OVA IgG кроля) з наступною за нею внутрішньовенною (IV) ін'єкцією антигенів (Ags), зокрема, альбуміну курячого яйця (овальбуміну, OVA), викликає навкоопосудинне відкладення імунних комплексів і швидку запальну відповідь, що характеризується набряком, інфільтрацією нейтрофілів і кровотечею в місці ін'єкції. Прояви мишачої моделі RPA-реакції є подібними запальній відповіді у пацієнтів з ревматоїдним артритом, SLE і гломерулонефритом.

7.5.1.2 Протокол досліджень

У цій моделі випробувані сполуки вводили в декілька моментів часу перед введенням антитіл (Abs) і антигенів (Ags). Розчин IgG кроля проти овальбуміну (50 мкг у 25 мкл/миша) вводили шляхом внутрішньошкірної ін'єкції, після чого одразу вводили внутрішньовенну ін'єкцію альбуміну курячого яйця (20 мг/кг маси тіла) в розчині, що містив 1% синього барвника Еванса. Ступінь набряку і кровотечі вимірювали на шкірі спини мишей C57BL/6, використовуючи синій Еванса як індикатор локального ушкодження тканини. Як контроль використовувався очищений поліклональний IgG кроля.

Час попереднього втручання, коли перед Ab/Ag-стимуляцією вводили випробувані сполуки, залежав від фармакокінетичних властивостей даної випробуваної сполуки. Через чотири години після викликання реакції Артюса мишей умертвляли, і збирали тканини для оцінки набряку. Ця модель дозволяла швидко здійснювати добір великого числа інгібіторів за їхньою активністю *in vivo*.

7.5.1.3 Результати

Усі випробувані сполуки вводилися пероральним шляхом.

Сполука 994, при введенні її з дозою 100 мг/кг за 90 хвилин до Ab/Ag-стимуляції у мишей C57BL/6, виказувала залежне від дози інгібування утворення набряку (75%).

Сполуки 1007 і 810 продемонстрували свою ефективність в інгібуванні набряку, відповідно, на 89,4% і 81,3% при введенні їх з дозою 1,0 мг/кг за 30 хвилин до стимуляції.

Сполука 1007 виявила 64,3%, 78,7%, 98,1% і 99,8% інгібування утворення набряку при введенні її з дозами 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг і 5 мг/кг за 30 хвилин до ініціації. Результати проведених випробувань сполук підсумовані в Табл. 2.

Таблиця 2

Підсумок випробувань з інгібування зворотної пасивної реакції Артюса (RPA) сполуками, введеними шляхом ін'єкцій в шкіру

| Назва сполуки | Номер сполуки | Доза, мг/кг | Час поперед. обробки, год. | Інгібування відносно контролю (носій), % | Паралельні вимірювання: в час стимуляції | Через 4 год. після попередньої обробки | Потужність in vitro (CHMC IgE) |
|---------------|---------------|-------------|----------------------------|--|--|--|--------------------------------|
| Назва сполуки | Номер сполуки | Доза, мг/кг | Час поперед. обробки, год. | Розмір набряку±SEM | Концентрація в плазмі±SEM, мг/мл | Концентрація в плазмі±SEM, мг/мл | |
| 994 | | 100 | | 75,0±6,2 | 78,6±26,4 | 44,2±8,9 | 0,047 |
| 1007 | 1 | 0,5 | | 89,4±2,2 | | | |
| | 3 | 0,5 | | 86,3±7,9 | | | |
| | 10 | 0,5 | | 97,8±1,1 | | | |
| | 30 | 0,5 | | 88,2±5,7 | | | |
| 1007 | 0,1 | 0,5 | | 64,3±11,2 | 24,4±9,6 | BLQ | |
| | 0,5 | 0,5 | | 78,7±6,3 | 73,1±14,5 | BLQ | |
| | 1 | 0,5 | | 98,1±0,8 | 90,0±11,0 | 2,3±0,9 | |
| | 5 | 0,5 | | 99,8±0,2 | 398,0±30,2 | 19,8±15,7 | |
| 810 | 0,1 | 0,5 | | 69,5±19,6 | | | |
| | 0,5 | 0,5 | | 60,9±9,6 | | | |
| | 1 | 0,5 | | 81,3±8,4 | | | |
| | 5 | 0,5 | | 92,1±3,1 | | | |
| 944 | 2 | 1 | | 39,3±13,8 | NA | 4,3±4,2 | |
| | 5 | 1 | | 48,4±12,0 | NA | 3,5±5,3 | |
| | 15 | 1 | | 56,1±9,2 | NA | 29,7±25,9 | |
| 944 | 0,5 | 5 | | -16,0±17,3 | 22,1±52,4 | 3,4±9,1 | |
| | 0,5 | 15 | | 8,3±13,4 | 1074,0±492,3 | 85,1±161,9 | |

7.5.2 Сполуки за даним винаходом є ефективними в моделі викликаного колагенним антитілом артриту у миші

Ефективність in vivo запропонованих сполук у застосуванні до аутоімунних розладів може бути продемонстрована на мишачій моделі артриту, викликаного колагенним антитілом (CAIA: collagen antibody-induced arthritis).

7.5.2.1 Модель

Колаген-індукований артрит (CIA) у гризунів часто використовується як одна із експериментальних моделей ушкодження тканин, опосередкованого імунними комплексами. Введення мишам або щурам колагену II типу викликає імунну реакцію, характерними наслідками якої є запальне руйнування хряща і кістки дистальних суглобів, супроводжуване набуханням навколишніх тканин. CIA звичайно використовують для оцінки сполук, що можуть бути потенційними засобами лікування ревматоїдного артриту та інших хронічних запальних станів.

Останніми роками в CIA-моделюванні привернув до себе увагу новий метод, в якому колагенні антитіла II типу використовуються для індукування антитіло-опосередкованого CIA-артриту. Цей метод характеризується такими перевагами: короткий час викликання хвороби (розвинення розладу протягом 24-48 год. після внутрішньовенної (IV) ін'єкції антитіла); артрит викликається як у сприйнятливих, так і в стійких до CIA мишачих штамів; метод є ідеальним для швидкого добору протизапальних терапевтичних агентів.

У 0-й день досліджень мишам Balb/c робили внутрішньовенні ін'єкції суміші моноклональних антитіл, що викликає артрит, Arthrogen-CIA® (Chemicon International Inc.), у кількості 2 мг/тварину. Через сорок вісім годин піддослідним тваринам робили внутрішньоперитонеальну ін'є-

кцію 100 мкл LPS (25 мкг). На 4 день у тварин можна було спостерігати ознаки розпухання пальців задніх кінцівок. На 5 день починало з'являтися почервоніння і розпухання однієї-двох лапок (як правило, задніх). На 6 день і пізніше почервоніння і розпухання лапок ставало стійким і залишалося надалі протягом принаймні 1-2 тижнів. Під час досліджень клінічні ознаки запалення реєструвалися для оцінки інтенсивності набряку на лапках. Тяжкість артриту визначали сумою балів, зареєстрованих для обох задніх лапок кожної тварини (максимально можлива сума балів дорівнювала 8). Ступінь запалення уражених лапок оцінювали шляхом вимірювання діаметра цих лапок. При цьому контролювалися також зміни маси тіла тварин.

Піддослідних тварин піддавали лікуванню, починаючи з моменту викликання артриту в 0-й день досліджень. Випробувані сполуки і контрольні сполуки вводили пероральним шляхом (PO) один раз за день (q.d.) або двічі за день (b.i.d.) залежно від попередньо встановлених фармакокінетичних профілів.

Наприкінці досліджень (1-2 тижні після індукування артриту) піддослідних мишей піддавали евтаназії, розсікали їхні лапки на дистальній великогомілковій кістці за допомогою гільйотини і зважували. Для кожної групи, кожний день за індивідуальними клінічними показниками в балах по кожній тварині визначали середнє значення±стандартне відхилення від середнього значення (SEM) і для кожної групи піддослідних тварин наприкінці досліджень обчислювали і записували масу задніх лапок. Таким чином, отримували гістопатологічну оцінку лапок тварин.

7.5.2.2 Результати

У тварин, що піддавалися обробці сполуками згідно з даним винаходом, спостерігалися очеви-

дні ознаки зменшення запалення і розпухання, а прогресування хвороби сповільнювалося. Лікування цими сполуками (b.i.d.) давало значне зниження клінічного артриту порівняно з тваринами, яким вводили лише носій.

7.5.3 Сполуки за даним винаходом можуть бути ефективними при колаген-індукованому артриті

Ефективність *in vivo* сполук згідно з даним винаходом при застосуванні до аутоімунних розладів може бути продемонстрована на моделі колаген-індукованого артриту (CIA) у щурів.

7.5.3.1 Опис моделі

Ревматоїдний артрит (RA) характеризується хронічним запаленням суглобів, що може призводити до незворотного руйнування хрящової тканини. У синовіальній тканині хворого на ревматоїдний артрит є наявними великі кількості імунних комплексів, що містять IgG. Хоча роль цих комплексів в етіології і патології даної хвороби однозначно ще не встановлена, відомо, що імунні комплекси сполучаються з гематопоетичними клітинами через FcγR-рецептори.

Колаген-індукований артрит є широко визнаною тваринною моделлю ревматоїдного артриту, що викликає хронічне запалення синовіальної мембрани з характерним утворенням панусу і руйнуванням суглобів. У цій моделі внутрішньошкірна імунізація нативним колагеном II типу, емульсифікованого неповним ад'ювантом Фрейнда, призводить до виникнення запального поліартриту протягом 10-11 днів і наступного за цим руйнування суглобів протягом 3-4 тижнів.

7.5.3.2 Протокол досліджень

Сингенетичних щурів LOU імунізували на 0-й день нативним курячим CII/IFA (виробленим в UCLA; E. Brahn, Головний дослідник). Починаючи від дня виникнення артриту (10 день), піддослідним щурам, кількість яких складала 59 тварин, вводили контрольний носій або сполуку згідно з даним винаходом однією із чотирьох доз: 1, 3, 10 і 30 мг/кг, перорально, чотири рази за день).

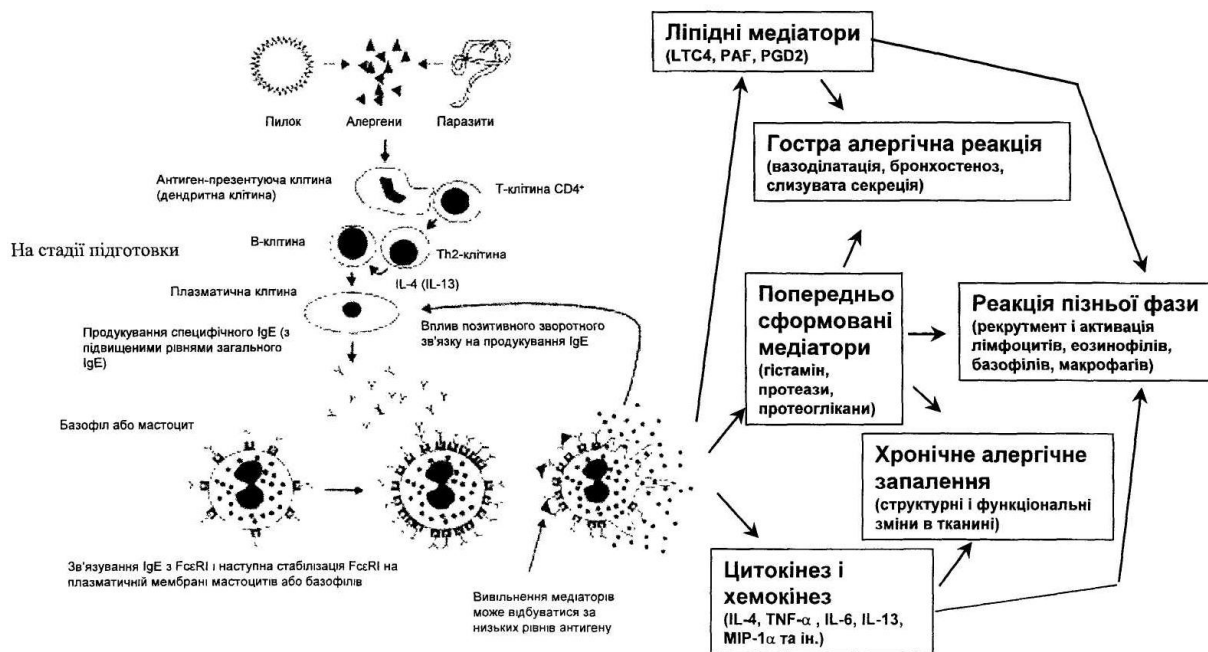
7.5.3.3 Результати

Задні кінцівки піддослідних тварин щоденно обстежували на тяжкість клінічного артриту за стандартизованою методикою, що ґрунтується на ступеню запалення суглобів. На завершення досліджень (28 день) були одержані цифрові рентгенограми високого розрізнення задніх кінцівок. Ці кінцівки були проаналізовані також на наявність у них гістопатологічних змін. Методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) були проведені чотирикратні вимірювання IgG-антитіл до нативного CII.

Цілком зрозуміло, що поданий тут для полегшення розуміння в деяких деталях опис винаходу жодним чином не обмежує інших його варіантів і модифікацій, що не виходять за межі, окреслені доданою тут Формулою винаходу. У відповідності з цим, розглянуті в даному описі варіанти здійснення винаходу несуть виключно ілюстративне спрямування і цілком припускають можливість їх змінювання в рамках об'єму та ідеї даного винаходу.

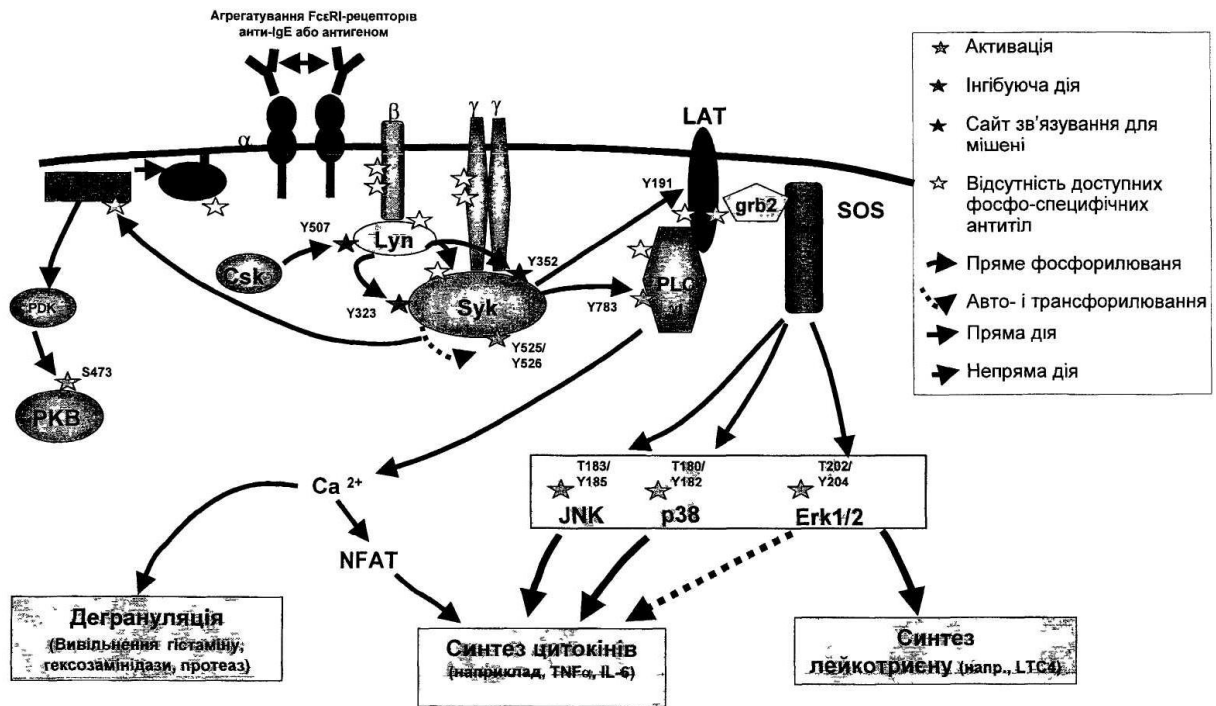
Усі цитовані в тексті даного опису літературні джерела і, в тому числі, патенти включені в дану заявку для всіх цілей шляхом посилання.

Фіг. 1

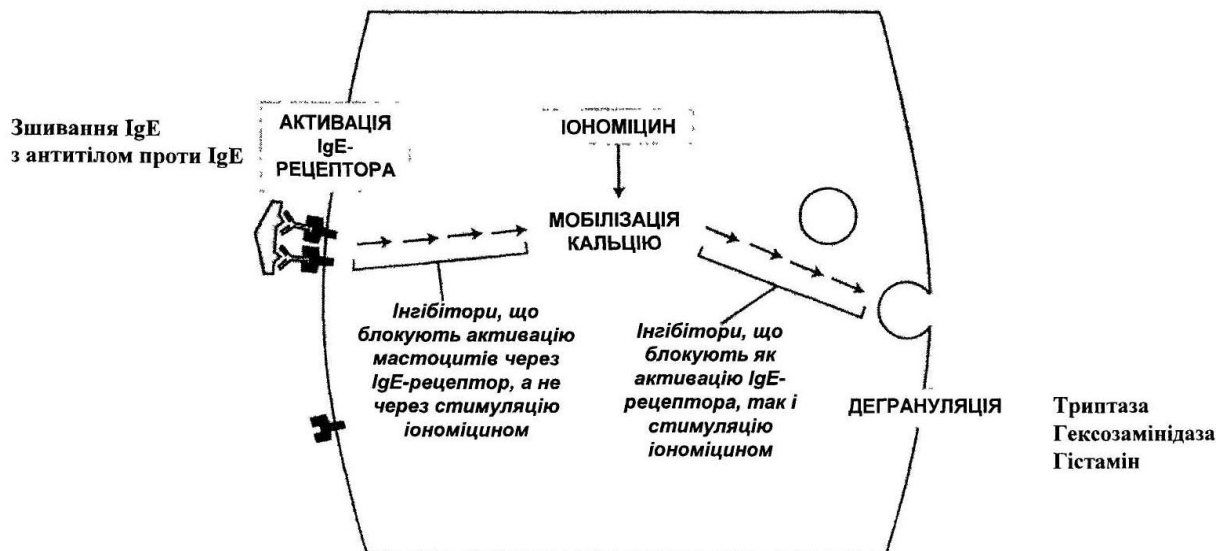


Фіг. 2

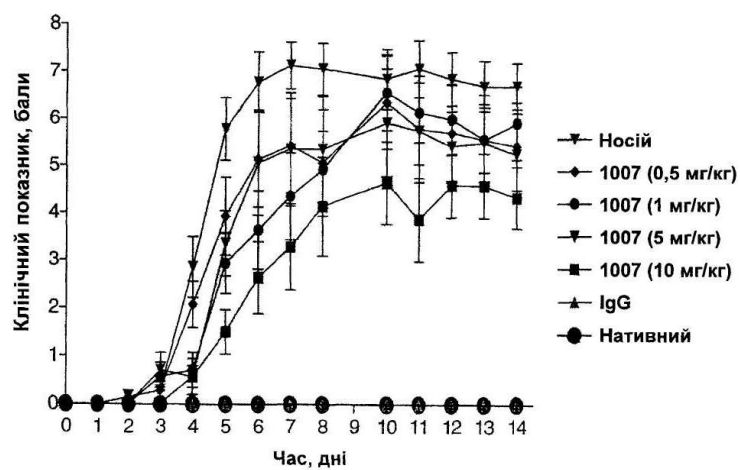
Шлях трансдукції сигналу FcεR1-рецептора мастоциту



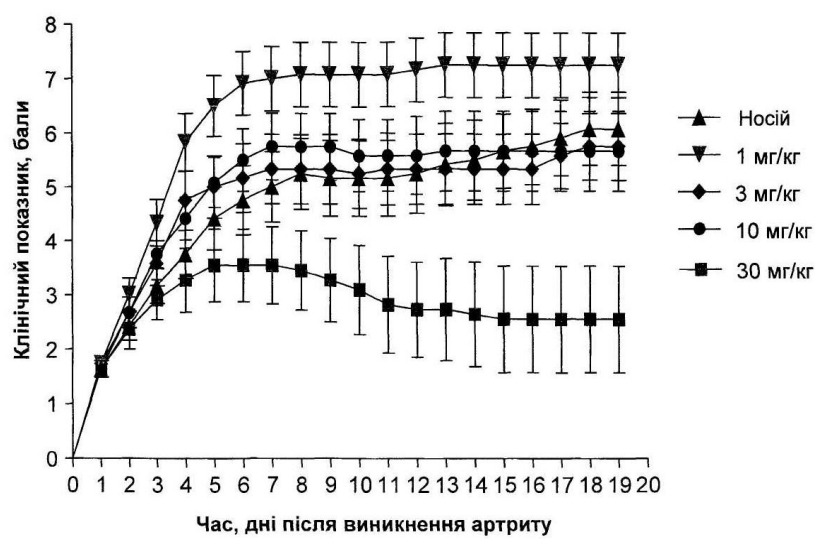
Фіг. 3



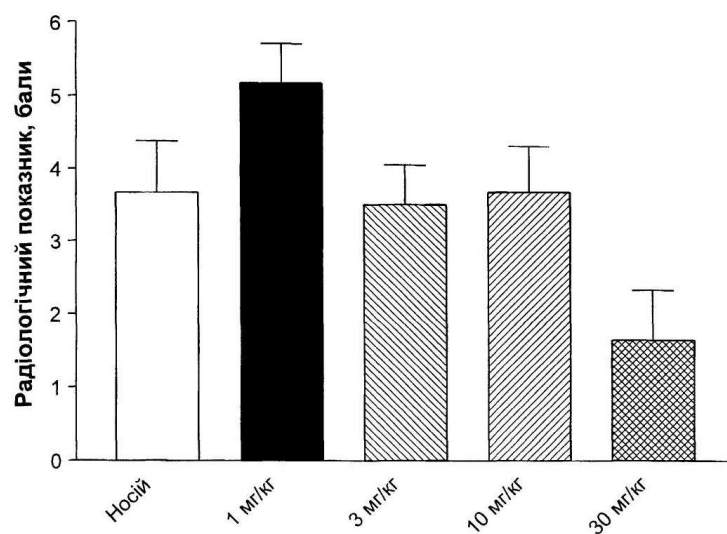
Фіг. 4



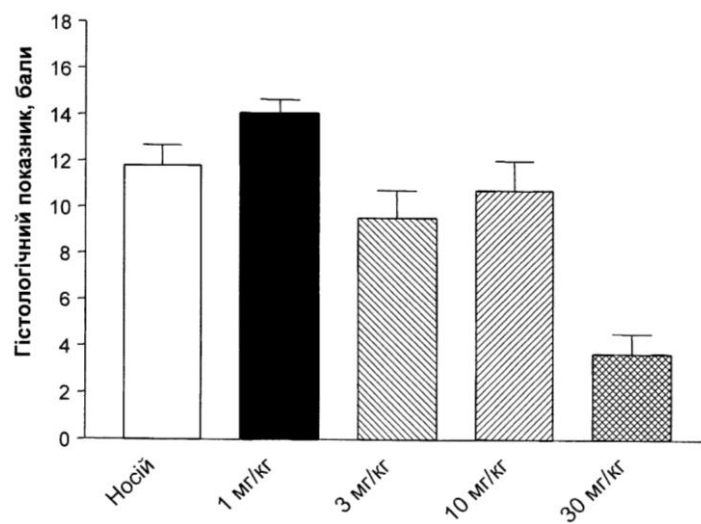
Фіг. 5



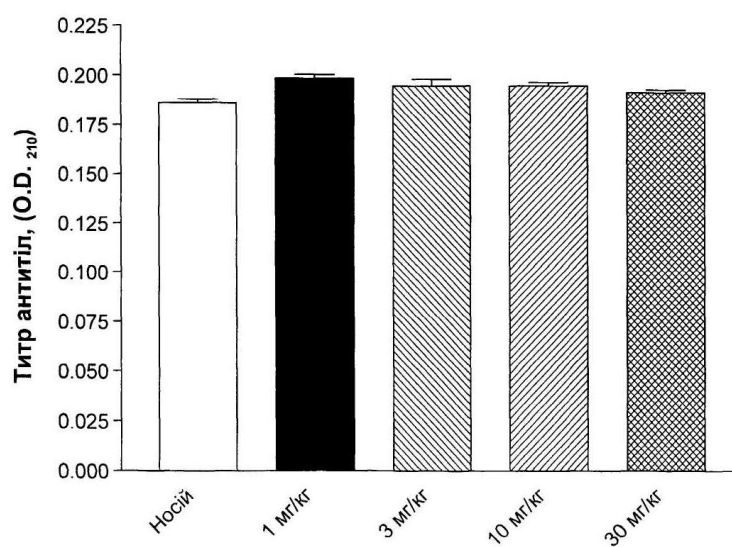
Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8



В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601