



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96265 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/549 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 417/02 (2006.01)

C07D 403/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ ЯК ШЛЯХУ ПЕРЕДАЧІ СИГНАЛУ

1

2

(21) а200714921

(22) 08.06.2006

(24) 25.10.2011

(86) PCT/US2006/022590, 08.06.2006

(31) 60/689,032

(32) 08.06.2005

(33) US

(31) 60/706,638

(32) 08.08.2005

(33) US

(31) 60/776,636

(32) 24.02.2006

(33) US

(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) ЛІ ГУІ, CN/US, ТОТА САМБАІАХ, IN/US, КЕР-РОЛЛ ДЕЙВІД, US/US, АРГЕЙД АНКУШ, US/US, ТСО КІН, CN/US, СРЕН АРВІНДЕР, US/US, КЛОФ ДЖЕФФРІ, US/US, КЕІМ ХОЛЬГЕР, DK/US, БХА-МІДІПАТІ СОМАСЕКХАР, IN/US, ТЕЙЛОР ВАНЕС-СА, GB/US, КУПЕР РОБІН, US/US, СІНГХ РА-ДЖИНДЕР, US, ВОНГ БРАЙАН, US/US

(73) РАЙДЖЕЛ ФАРМАСЬОТИКАЛС, ІНК., US

(56) WO 02/096888 A1

WO 01/64654 A1

WO 02/04429 A1

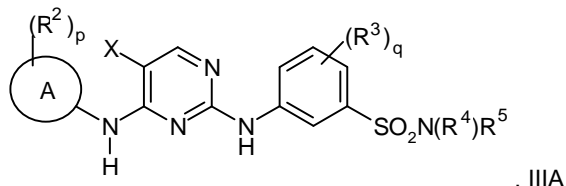
WO 2005/013996 A2

WO 2005/026130 A1

WO 2005/012307 A1

WO 2005/012294 A1

(57) 1. Сполука формули IIIA:

її сольват або фармацевтично прийнятна сіль;
у якій:X вибирають з групи, що включає H, метил, Br, F,
Me₃SiC≡C-, -CO₂Et та -NH₂;кільце A вибирають з групи, що включає арил, ге-
тероарил та 5-6-членне кільце, яке має один гете-роатом, вибраний з групи, що включає O, S та N,
де кільце A не являє собою індоліл або бензіміда-
золіл;

р являє собою 0, 1, 2 або 3;

R² незалежно вибирають з групи, що включає ал-
кіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алко-
ксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу, арил,
заміщений арил, арилоксигрупу, заміщену арилокс-
игрупу, ціаногрупу, циклоалкіл, заміщений цикло-
алкіл, циклоалкоксигрупу, заміщену циклоалкокси-
групу, гетероарил, заміщений гетероарил,
гетероарилоксигрупу, заміщену гетероарилокси-
групу, 5-6-членне кільце, яке має один гетероатом,
вибраний з групи, що включає O, S та N, заміщене
5-6-членне кільце, яке має один гетероатом, виб-
раний з групи, що включає O, S та N, гетероциклі-
локсигрупу, заміщену гетероциклілоксигрупу, амі-
ноацил, аміноацилоксигрупу, карбоксил,
карбоксил-складний ефір, карбонат-складний
ефір, сульфоніл, оксогрупу, нітрогрупу та галоген;

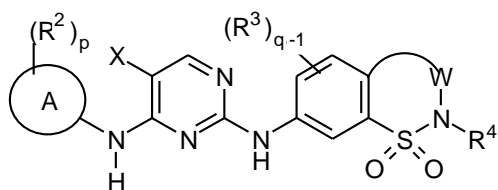
q являє собою 0, 1, 2 або 3;

R³ незалежно вибирають з групи, що включає во-
день, алкіл, алкоксигрупу, галоген, заміщене 5-6-
членне кільце, яке має один гетероатом, вибраний
з групи, що включає O, S та N, та -SO₂NH₂;R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що вклю-
чає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та Na⁺;
абоR⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони при-
кріплені, утворюють 5-6-членне кільце, яке має
один гетероатом, вибраний з групи, що включає O,
S та N; абоколи q являє собою 1, 2 або 3, R⁵ група може бути
сполучена з однією R³ групою, альфа-
прикріпленою до неї, що приводить до утворення
сконденсованого кільця, як показано у формулі
IVA:

(13) C2

(11) 96265

(19) UA



, IV A

де W являє собою C(O), та R⁴ являє собою водень.

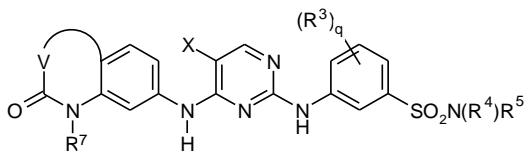
2. Сполука за п. 1, у якій:

X являє собою фтор або метил; та

R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють 5-6-членне кільце, яке має один гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S та N.

3. Сполука за п. 2, де кільце A являє собою феніл.

4. Сполука за п. 1, яка представлена формулою VA:



, VA

у якій:

X являє собою фтор або метил; та

R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють 5-6-членне кільце, яке має один гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S та N;

R⁷ вибирають з групи, що включає водень, алкіл або заміщений алкіл;

V вибирають з групи, що включає C₁-C₃алкілен, заміщений C₁-C₃алкілен, C₂-C₃алкенілен та заміщений C₂-C₃алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним з кисню, сірки, S(O), S(O)₂ або NR⁸, де R⁸ вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у -N=C< місці ненасичення.

5. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

- I-2 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-4 N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-5 N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін;
- I-8 N2-(3-аміносульфоніл-4-ізопропілфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-9 N2-[3-аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- I-10 N2-[3-аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометиленокси-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- I-11 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-

фтор-N4-(4-ціанометиленокси-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

- I-12 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-ціанометиленокси-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- I-13 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-бром-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- I-14 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-бром-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- I-15 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-триметилсилілацетилден-2,4-піримідиндіамін;
- I-17 N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-19 N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін;
- I-20 N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-21 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-23 N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-24 N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-26 N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-27 N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-30 N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін;
- I-31 N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіаміну натрієву сіль;
- I-33 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-34 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-35 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-36 N2-(3-ацетиламіносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- I-37 N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-N2-(3-ізобутириламіносульфоніл-4-метил)феніл-2,4-піримідиндіамін;
- I-38 N2-(3-ацетиламіносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну натрієву сіль;

- | | |
|-------|---|
| I-98 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-хлорфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-99 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-хлорфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-101 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-102 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-104 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-метоксифеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-105 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-метоксифеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-106 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-гідроксиметилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-107 | N4-(4-амінокарбонілметокси-3-гідроксиметилфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-109 | N4-(4-амінокарбонілметоксифеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін; |
| I-110 | N4-(4-амінокарбонілметоксифеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін; |
| I-111 | N4-(4-амінокарбонілметокси)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-112 | N4-(4-амінокарбонілметокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін; |
| I-117 | рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-118 | N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-120 | рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3-метил]феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-121 | рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3-метил]феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-123 | рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3,5-диметил]феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-124 | рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3,5-диметил]феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-126 | N4-[4-(1-амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-127 | N4-[4-(1-амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-129 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4- |

- [illegible]

- [illegible]

- | | | | |
|-------|--|-------|--|
| I-248 | N2-{3-[N-N-ди-[(5-метил-1,3-діоксолен-2-он-4-іл)метилен]]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N4-[4-(5-метилізксазол-3-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | | |
| I-249 | N2-{3-[N-N-ди-[(5-трет-бутил-1,3-діоксолен-2-он-4-іл)метилен]]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N2-[4-(5-метилізксазол-3-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-273 | 5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленооксибензил]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіаміну натрієву сіль; |
| I-250 | N2-{3-[(N-5-трет-бутил-1,3-діоксолен-2-он-4-іл)метилен]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N4-[4-(5-метилізксазол-3-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-274 | 5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-N2-[3-(4-метилпиперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін; |
| I-251 | N2-[3-аміносульфоніл-4-(4-метилпиперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-[2-фтор-4-(5-метилізксазол-3-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-276 | N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-2,4-піримідиндіамін; |
| I-252 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-277 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-254 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-278 | N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-255 | 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-279 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метоксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-257 | N2-{3-[(N-5-метил-1,3-діоксолен-2-он-4-іл)метилен]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-280 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-258 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-281 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-259 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-282 | 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-260 | 5-фтор-N2-[3-N(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | I-283 | N2-[3-(2-N,N-діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-261 | N2-[3-(2-N,N-діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | II-1 | рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-[(1-метилпiperидин-3-іл)окси]феніл]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-262 | 5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленооксибензил]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін; | II-2 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-[(1-метилпiperидин-4-іл)окси]феніл]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-264 | 5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленооксибензил]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін; | II-3 | рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-{3-хлор-4-[(1-метилпiperидин-3-іл)окси]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| I-265 | N2-(3-аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | II-4 | рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[(1-метилпiperидин-3-іл)окси]феніл]-2,4-піримідиндіамін; |
| I-266 | N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4-піримідиндіамін; | II-5 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-метил-4-[(1-метилпiperидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін; |
| I-267 | N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етилфеніл]-2,4-піримідиндіамін; | II-6 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1-метилпiperидин-4-іл)окси]-3-трифторметилфеніл}-2,4-піримідиндіамін; |
| I-271 | N2-(5-N,N-діетиламіносульфоніл-2-метоксибензил)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленооксибензил]-2,4- | II-7 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1-метилпiperидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін; |
| | | II-8 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-хлор-4-[(1-метилпiperидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін; |
| | | II-9 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(N-метилпіролідин-3-ілоксибензил)-2,4-піримідиндіамін; |

- | | | | |
|--------|--|--------|---|
| II-10 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(N-метилпіролідін-3-ілоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін; | III-21 | ціаноетил]-3-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| II-11 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-22 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[3-хлор-4-(2-ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| II-12 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-23 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N2-(4-ціаноетил)-2-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін |
| II-13 | 5-фтор-N2-[3-N-(метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-24 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетил)-2-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| II-16 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-25 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціаноетил)-3-метоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| II-17 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-26 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетил)-2-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| II-18 | 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-28 | N4-(3-хлор-4-ціаноетилфеніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін; |
| III-1 | 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін; | III-29 | N4-(3-хлор-4-ціаноетилфеніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієву сіль; |
| III-4 | N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-30 | N4-(4-ціаноетил)-3-трифторметилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін; |
| III-5 | N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін; | III-31 | N4-(4-ціаноетил)-3-трифторметилфеніл]-5-фтор-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін; |
| III-7 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-33 | N4-(4-амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-8 | N2-(3-аміносульфоніл-4-хлор)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-34 | N4-(4-амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-10 | N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-36 | N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-11 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціаноетилфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін; | III-37 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-12 | N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін; | III-39 | N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-13 | N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-40 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-14 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-42 | N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-15 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-43 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-16 | N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-45 | N4-(4-акриламідометилфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-17 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-фторфеніл]-2,4-піримідиндіамін; | III-46 | N4-(4-акриламідометилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; |
| III-18 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-фторфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | III-47 | N4-[4-(2-амінокарбосилетил)феніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін; |
| III-19 | N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; | | |
| III-20 | N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(2- | | |

- [illegible]

- III-100N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
- III-101N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
- III-1025-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-{4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
- III-103N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- III-104N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- III-105N2-(3-аміносульфоніл-4-метиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- III-106N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
- III-107N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- III-108N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- III-109N2-(3-аміносульфоніл-4-метилоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- III-110N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[1,1-діоксотіоморфолін-4-ілметил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
- III-111N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
- III-112N2-(3-аміносульфоніл-4-метилоксифеніл)-5-фтор-N4-{4-[1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
- III-114N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-115N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-117N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-118N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-120N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-121N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-123N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-124N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-126N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(N-карбамоїл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-127N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(N-карбамоїл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- III-128N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну n-толуолсульфонової кислоти сіль;
- III-129N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну метансульфонової кислоти сіль;
- IV-1 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-2 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-4 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-5 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-6 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-7 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-9 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-N,N-диметиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-10 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N,N-диметиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-11 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- IV-12 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
- V-1 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксипіридин-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
- V-2 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-(2-піридилметил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
- V-5 рацемічний N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
- V-7 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометилбенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
- V-8 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-ціанометилбенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
- V-9 (R/S)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
- V-12 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометилбензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

- V-13 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометилбензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
- V-14 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4-ціанометил-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- V-15 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4-ціанометил-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- V-16 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-ціаноетилбензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- V-17 N-2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- V-18 N-2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- V-19 (4R)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометилкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін або (4S)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометилкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
- VIII-1 5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-(сахарин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
- VIII-2 N4-(3-хлор-4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-2Н-1,1-діоксид-1,2,4-бензотіадіазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін.

6. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає такі як:

- VI-2 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-3 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-4 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-5 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-6 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-7 N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метоксикарбонілметилен)аміносульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
- VI-8 N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(N-метоксикарбонілметилен)аміносульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
- VI-9 N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)аміносульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;

- VI-10 N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)аміносульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
- VI-11 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-12 N2-[3-(N-ацетил)аміносульфоніл-4-хлорфеніл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-13 N2-(3-аміносульфоніл-5-хлор-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-14 N2-(3-аміносульфоніл-5-хлор-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-15 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-16 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-17 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-18 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
- VI-19 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін;
- VI-20 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін;
- VI-21 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін;
- VI-22 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-пропіл-2,4-піримідиндіамін;
- VI-23 N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N4-пропіл-2,4-піримідиндіамін;
- VI-24 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-карбоетокси-N4-(N-карбоетоксиметилен-N-3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- VI-25 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-карбоетокси-N4-(N-карбоетоксиметилен-N-3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- VI-26 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-бром-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- VI-27 2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-бром-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
- VI-28 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-триметилсилілацетилен-2,4-піримідиндіамін;
- VI-29 N2-(3-аміносульфоніл-4-метоксифеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-30 N2-(3-аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-32 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-33 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-34 N2-(3-аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-35 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-36 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-37 N2-(3-аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-38 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-39 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-40 N2-(3-аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-41 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-42 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-43 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-44 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-45 N2-(3-аміносульфоніл-4-ізопропілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-46 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-47 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-48 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-49 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(метиламінокарбонілоксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-50 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-51 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-52 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксиметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-54 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-вінілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-55 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-57 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-58 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-59 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-60 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-61 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(бут-2-інілокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-62 N2-[3-пропіоніламіносульфоніл-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-63 N2-[3-аміносульфоніл-4-(2-пропіл)феніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-64 N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-N2-(3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-65 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-66 N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-N2-(3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієву сіль

VI-67 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-{4-[біс(проп-2-ініл)аміно]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-68 5-фтор-N2-(4-метил-3-метиламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-69 5-фтор-N2-{[4-метил-3-((1-метилпіперидин-4-іл)аміносульфоніл)]феніл}-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-70 N2-[3-аміносульфоніл-4-(1-метилпіперазин-4-іл)феніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;

VI-71 N4-{4-[2-(амінокарбоніламіно)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-72 N4-{4-[2-(амінокарбоніламіно)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-73 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(проп-2-інілокси)карбоніламінометил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
 VI-74 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(проп-2-інілокси)карбоніламінометил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
 VI-75 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-76 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-78 5-фтор-N2-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-79 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-81 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-83 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-84 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-86 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-87 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-89 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-90 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-92 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N2-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-93 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-95 N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-N4-(4-тіометилкарбоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін;
 VI-96 N2-(3-бутиламіносульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-97 N2-(3-бутиламіносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-98 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-99 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-100 N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
 VI-101 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;

VI-102 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-гідроксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-103 N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
 VI-104 N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієву сіль;
 VI-105 N4-(3,4-дихлорфеніл)-N4-метил-5-фтор-N2-[3-(N,N-діетил)аміносульфоніл-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-107 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метокси-3-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
 VI-108 N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3-N,N-діетиламіносульфоніл-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-110 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-111 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метоксietiленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-112 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метоксietiленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 VI-113 N2,N4-біс-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-114 N2,N4-біс-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-115 N2,N4-біс-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VI-116 N2-[3-аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-1 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(2S,4R)-1-(2-ціаноацетил)-2-метоксикарбонілпіролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-2 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(2S,4S)-1-(2-ціаноацетил)-2-метоксикарбонілпіролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-3 рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-бензил-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-4 рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-метилпіперидин-3-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-5 рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометиленкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-6 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метоксипірид-5-ил)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-7 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-8 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-9 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2-аміно-3-метоксипірид-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-10 N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-іл)-N2-[3-(етоксикарбонілметилен)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-11 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксобензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-14 N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-15 N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-16 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-17 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-18 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(диметиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-19 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-20 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-21 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3,4-дигідро-(1H)-хінолін-2-он-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-22 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(3-метоксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-23 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(2-метоксietил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-26 рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2-(N,N-диметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-27 рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[2-(N,N-диметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-28 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(хроман-4-амін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-30 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(3-оксобенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-32 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(3-оксобенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-33 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксобензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-35 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксобензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-36 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометилбензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-38 N2-(3-аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-дифтор-4H-бенз[1,4]оксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-39 5-аміно-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-41 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксобенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-42 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2,4-триметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-44 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-45 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4H-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-46 N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксобензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-49 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксобенз[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-51 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4H-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-53 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-54 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(2-амінокарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-55 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридинілметил)бензо[1,4]оксазин-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-56 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридинілметил)бензо[1,4]оксазин-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;

VII-57 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-58 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-64 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-65 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-66 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-67 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-68 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-69 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

- VII-70 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-71 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-72 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-73 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-74 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-75 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-N,N'-диметиламінохінолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-76 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(2-N,N'-диметиламінохінолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-77 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-78 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-79 N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-80 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-81 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 VII-82 (1R,2R,3S,4S)N4-(3-амінокарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VII-83 (1R,2R,3S,4S)N2-(3-аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3-амінокарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 VIII-3 N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-2H-1,1-діоксо-1,2,4-бензотіадіазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін.

7. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає такі як:

- IX-21 N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-22 N2-(3-аміносульфоніл-4-ізопропілфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-23 N4-[4-(1-ацетил-4-піперизиніл)карбонілфеніл]-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-24 N4-[4-(1-ацетил-4-піперизиніл)карбонілфеніл]-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-25 N4-[4-(1-ацетил-4-піперизиніл)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-27 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-метилпіперазин-1-

- ілкарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-28 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-29 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизиніл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-30 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизиніл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-31 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизиніл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-33 5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфоліно)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-34 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-35 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-37 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-38 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-39 N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
 IX-42 N4-(4-ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-43 N4-(4-ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-45 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(4R)-1-(2-ціаноацетил)піролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
 IX-46 N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбонілтіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 IX-47 N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбонілтіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 IX-48 N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбонілтіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
 IX-54 5-фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-піридиніл)-3-хлорметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;

8. Сполука, вибрана з групи, що включає N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін та 5-фтор-N2-(4-метил-3-пропініламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін.

9. Сполука, яка являє собою N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін.
10. Сполука, яка являє собою 5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін.
11. Спосіб інгібування активності JAK-кінази, у якому приводять у контакт JAK-кіназу з кількістю сполуки, ефективною для інгібування активності JAK-кінази, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
12. Спосіб інгібування активності JAK-кінази, у якому приводять у контакт *in vitro* JAK3-кіназу з кількістю сполуки, ефективною для інгібування активності JAK-кінази, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
13. Спосіб лікування Т-клітина-опосередкованої аутоімунної хвороби, у якому пацієнту, який страждає від такої аутоімунної хвороби, вводять кількість сполуки, ефективною для лікування аутоімунної хвороби, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
14. Спосіб за п. 13, у якому сполуку вводять у комбінації з або додатково до сполуки, яка інгібує Syk-кіназу з IC₅₀ у межах принаймні 10 мкМ.
15. Спосіб лікування або запобігання відторгненню алогенного трансплантата у реципієнта трансплантата, у якому реципієнту трансплантата вводять кількість сполуки, ефективною для лікування або запобігання відторгненню, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
16. Спосіб за п. 15, у якому відторгнення являє собою гостре відторгнення.
17. Спосіб за п. 15, у якому відторгнення являє собою хронічне відторгнення.
18. Спосіб за п. 15, у якому відторгнення опосередковане HVGR або GVHR.
19. Спосіб за п. 15, у якому алогенний трансплантат вибраний з нирки, серця, печінки та легені.
20. Спосіб за п. 15, у якому сполуку вводять у комбінації з або додатково до іншого імунодепресанту.

21. Спосіб за п. 20, у якому імунодепресант вибраний з циклоспорину, такролімусу, сиролімусу, інгібітору IMPDH, мікофенолату, мікофанолатомфетилу, анти-Т-клітинного антитіла та ОКТ3.
22. Спосіб лікування або запобігання реакції гіперчутливості Типу IV, у якому суб'єкту вводять кількість сполуки, ефективною для лікування або запобігання реакції гіперчутливості, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
23. Спосіб за п. 22, який здійснюють профілактично.
24. Спосіб інгібування каскаду сигнальної трансдукції, у якому JAK3-кіназа бере участь, у якому приводять у контакт клітини, що експресує рецептор, залучений у такий сигнальний каскад, зі сполукою, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
25. Спосіб лікування або запобігання JAK-кіназа-опосередкованої хвороби, у якому суб'єкту вводять кількість сполуки, ефективною для лікування або запобігання JAK-кіназа-опосередкованій хворобі, де сполука являє собою сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10.
26. Спосіб за п. 25, у якому JAK-опосередкована хвороба являє собою HVGR або GVHR.
27. Спосіб за п. 25, у якому JAK-опосередкована хвороба являє собою гостре відторгнення ало-трансплантата.
28. Спосіб за п. 25, у якому JAK-опосередкована хвороба являє собою хронічне відторгнення ало-трансплантата.
29. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 5-10 та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, консервант або стабілізатор або їх суміш.
30. Фармацевтична композиція за п. 29, у якій сполука являє собою сполуку за п. 1.
31. Фармацевтична композиція за п. 29, у якій сполука являє собою сполуку за п. 9.
32. Фармацевтична композиція за п. 29, у якій сполука являє собою сполуку за п. 10.

Дана заявка заявляє пріоритет за Попередньою заявкою США серійний номер 60/689,032, поданою 8 червня 2005 року, Попередньою заявкою США серійний номер 60/706,638, поданою 8 серпня 2005 року, та Попередньою заявкою США серійний номер 60/776,636, поданою 24 лютого 2006 року.

Даний опис відноситься до сполук, проліків та способів застосування цих сполук та їх проліків у лікуванні станів, при яких модулювання JAK шляху або інгібування JAK кіназ, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним.

Протеїнкінази являють собою велике сімейство структурно подібних ферментів, які відповідають за контроль цілого ряду процесів сигнальної трансдукції у клітинах (дивись, наприклад, Hardie та Hanks, The Protein Kinase Facts Book, I та II, Academic Press, San Diego, CA, 1995). Вважають,

що протеїнкінази розвинулися з загального предкового гену шляхом перетворення їх структури та каталітичної функції. Майже всі кінази містять подібний 250-300 амінокислотний каталітичний домен. Кінази можуть бути розподілені на сімейства за субстратами, які вони фосфорилують (наприклад, протеїн-тирозин, протеїн-серін/треонін, ліпід, тощо). Було визначено, що фрагменти послідовності в основному відповідають кожному з цих сімейств (дивись, наприклад, Hanks & Hunter, (1995), FASEB J. 9: 576-596; Knighton et al., (1991), Science 253: 407-414; Hiles et al., (1992), Cell 70: 419-429; Kunz et al., (1993), Cell 73: 585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), EMBO J. 13: 2352-2361).

JAK кінази (JAnus Кінази) являють собою сімейство цитоплазматичних протеїн-тирозин-кіназ, включаючи JAK1, JAK2, JAK3 та TYK2. Кожна з

JAK кіназ є селективною до рецепторів певних цитокінів, хоча на множинні JAK кінази можуть впливати особливий цитокін або сигнальні шляхи. Дослідження показали, що JAK3 пов'язаний з загальним гама (γ) ланцюгом різних цитокінових рецепторів. Зокрема JAK3 селективно зв'язує рецептори та являє собою частину цитокінового сигнального шляху для IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 та IL-21, JAK1 взаємодіє, серед інших, з рецепторами до цитокінів IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 та IL-21, в той час як JAK2 взаємодіє серед інших, з рецепторами до IL-9 та TNF- α . Після зв'язування певних цитокінів з їх рецепторами (наприклад, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 та IL-21), відбувається олігомеризація рецептору, що приводить до цитоплазматичних кінців зв'язаних JAK кіназ, що приводить до близькості та сприяє транс-фосфорилуванню тирозинових залишків на JAK кіназі. Зазначене транс-фосфорилування приводить до активації JAK кінази.

Фосфорильовані JAK кінази зв'язують різні STAT (Сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції) білки. STAT білки, які являють собою ДНК зв'язуючі білки, що активуються фосфорилуванням тирозинових залишків, функціонують і як сигнальні молекули і як транскрипційні фактори та зрештою зв'язують специфічні ДНК послідовності, присутні у промоторах цитокін-сприйнятливих генів (Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol. 105: 877-888). JAK/STAT сигналювання залучене у опосередкування багатьох аномальних імунних відповідей, таких як алергії, астма, аутоімунні хвороби, такі як відторгнення трансплантату (алотрансплантату), ревматоїдний артрит, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз, а також у солідні та гематологічні злоякісні утворення, такі як лейкемія та лімфоми. Для огляду фармацевтичного залучення JAK/STAT шляху дивись Frank, (1999), Mol. Med. 5: 432-456 та Seidel et al., (2000), Oncogene 19: 2645-2656.

Зокрема JAK3 залучені у цілий ряд біологічних процесів. Наприклад, показано, що проліферація та виживання мишиних мастоцитів, викликане IL-4 та IL-9, залежить від JAK3- та гама ланцюг-сигналювання (Suzuki et al., (2000), Blood 96: 2172-2180). JAK3 також грає критичну роль у відповідях IgE рецептор-опосередкованої дегрануляції мастоцитів (Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 807-813), та показано, що інгібування JAK3 кінази запобігає реакціям гіперчутливості типу I, включаючи анафілаксію (Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274: 27028-27038). Також показано, що JAK3 інгібування приводить до пригнічення імунної системи при відторгненні алотрансплантату (Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33: 3268-3270). JAK3 кінази також залучені у механізм, включений у ранню та пізню стадії ревматоїдного артрити (Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164: 3894-3901); сімейний бічний аміотрофічний склероз (Trieu et al., (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25); лейкемію (Sudbeck et al., (1999), Clin. Cancer Res. 5: 1569-1582); фунгоїдний мікоз, форму Т-клітинної лімфоми (Nielsen et al., (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 6764-6769); та аномальний ріст клітин (Yu et al., (1997), J.

Immunol. 159: 5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10: 105-115).

JAK кінази, включаючи JAK3, сильно експресуються у первинних лейкемічних клітинах у дітей з гострою лімфобластною лейкемією, найбільш поширеною формою раку у дітей, та дослідження скорелювали STAT активацію у певних клітинах з сигналами, що регулюють апоптоз (Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16: 4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89: 4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109: 185-193; та Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271: 19483-8). Також відомо, що вони є важливими для диференціації, функціонування та виживання лімфоцитів. JAK-3 зокрема грає головну роль у функціонуванні лімфоцитів, макрофагів та мастоцитів. При заданій важливості цієї JAK кінази, сполуки, які модулюють JAK шлях, включаючи ті, що селективні до JAK3, можуть бути корисними для лікування хвороб або станів, у які залучене функціонування лімфоцитів, макрофагів та мастоцитів (Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4: 51-57; Changelian (2003) Science 302: 875-878). Стани, у яких націлення на JAK шлях або модулювання JAK кіназ, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним, включають лейкемію, лімфому, відторгнення трансплантату (наприклад, відторгнення трансплантованого панкреатичного острівця), введення трансплантованого кісткового мозку (наприклад, хвороба «трансплантат-проти-хазяїна»), аутоімунні хвороби (наприклад, діабет), та запалення (наприклад, астма, алергічні реакції). Стани, які можуть отримати користь від інгібування JAK3, описані більш детально нижче.

Приймаючи до уваги численні стани, які можуть отримати користь шляхом лікування, що включає модулювання JAK шляху, відразу стає зрозуміло, що нові сполуки, які модулюють JAK шляхи та способи застосування цих сполук повинні забезпечувати суттєву терапевтичну користь широкому ряду пацієнтів. У цьому описі забезпечені нові 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки для застосування у лікуванні станів, при яких націлення на JAK шлях або інгібування JAK кіназ, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним.

Патенти та патентні заявки, пов'язані з модулюванням JAK шляху, включають: Патенти США №№ 5728536; 6080747; 6080748; 6133305; 6177433; 6210654; 6313130; 6316635; 6433018; 6486185; 6506763; 6528509; 6593357; 6608048; 6610688; 6635651; 6677368; 6683082; 6696448; 6699865; 6777417; 6784195; 6825190; Публік. Пат. Заявки США No. 2001/0007033 A1; 2002/0026053 A1; 2002/0115173 A1; 2002/0137141 A1; 2002/0151574 A1; 2003/0040536 A1; 2003/0065180 A1; 2003/0069430 A1; 2003/0225151 A1; 2003/0236244 A1; 2004/0009996 A1; 2004/0072836 A1; 2004/0082631 A1; 2004/0102455 A1; 2004/0102506 A1; 2004/0127453 A1; 2004/0142404 A1; 2004/0147507 A1; 2004/0186157 A1; 2004/0205835 A1; та 2004/0214817 A1; та Міжнародні патентні заявки WO 95/03701A1; WO 99/15500A1; WO 00/00202A1; WO 00/10981A1; WO 00/47583A1; WO 00/51587A2; WO 00/55159A2; WO 01/42246A2; WO 01/45641A2; WO 01/52892A2; WO

01/56993A2; WO 01/57022A2; WO 01/72758A1; WO 02/00661A1; WO 02/43735A1; WO 02/48336A2; WO 02/060492A1; WO 02/060927A1; WO 02/096909A1; WO 02/102800A1; WO 03/020698A2; WO 03/048162A1; WO 03/101989A1; WO 04/016597A2; WO 04/041789A1; WO 04/041810A1; WO 04/041814A1; WO 04/046112A2; WO 04/046120A2; WO 04/047843A1; WO 04/058749A1; WO 04/058753A1; WO 04/085388A2; WO 04/092154A1; WO 05/009957A1; WO 05/016344A1; WO 05/028475A2; та WO 05/033107A1.

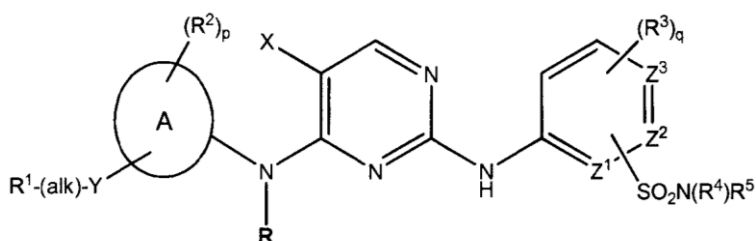
Патенти та патентні заявки, що описують заміщені піримідиндіамінні сполуки включають: Публік. Пат. Заявки США № 2004/0029902 A1; 2005/0234049 A1, та надруковані Міжнародні заявки WO 03/063794, WO 04/014382, та WO 05/016893, розкриття яких включене у даний опис шляхом посилання. Заміщені піримідиндіамінні сполуки також описані у публікаціях Міжнародних

патентних заявок з номерами: WO 02/059110, WO 03/074515, WO 03/106416, WO 03/066601, WO 03/063794, WO 04/046118, WO 05/016894, WO 05/0122294, WO 05/066156, WO 03/002542, WO 03/030909, WO 00/039101, WO 05/037800 та Пат. Публік. США No. 2003/0149064.

Всі описані вище публікації включені у даний опис шляхом посилання у їх повноті у тому ж обсязі, що і кожна окрема публікація, показана специфічно та окремо, включена шляхом посилання у її повноті.

Даний винахід відноситься до сполук, проліків та способів застосування цих сполук та їх проліків у лікуванні станів, при яких модулювання JAK шляху або інгібування JAK кіназ, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним.

Один варіант втілення даного винаходу забезпечує сполуки або сольвати, проліки або фармацевтично прийнятні солі сполук формули I:



I

у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

R вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл та заміщений циклоалкіл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

Y вибирають з групи, що включає зв'язок, -NR⁷-, -C(O)NR⁷-, -NR⁷C(O)-,

-NR⁷C(O)O-, -OC(O)NR⁷-, -NR⁷C(O)NR⁷-, кисень та сірку, де R⁷ незалежно являє собою водень, алкіл або заміщений алкіл;

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, де, коли кожен з alk та Y являє собою зв'язок, тоді R¹ прикріплений до кільця A за допомогою простого ковалентного зв'язку;

R¹ вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, ацил, аміноацил окси групу, та амінокарбоніламіно групу; або

R¹-alk-Y- являє собою R¹⁰-C(O)-S-alk-C(O)-, де

alk приймає значення, розкриті у цьому описі, та R¹⁰ являє собою алкіл або заміщений алкіл; або

R¹-alk-Y- являє собою R¹¹R¹²NS(O)₂-, де R¹¹ та R¹² незалежно являють собою алкіл або заміщений алкіл;

p являє собою 0, 1, 2 або 3, коли кільце A являє собою одне кільце або p являє собою 0, 1, 2, 3, 4, або 5, коли кільце A включає декілька кілець;

кожен R² незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклокси групу, заміщену гетероциклокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу, та гало групу, або два з R² на тому самому вуглеці утворюють оксо групу (=O);

Z¹, Z², та Z³ кожен незалежно являє собою вуглець або азот, де якщо Z¹ являє собою азот, тоді Z² та Z³ являє собою вуглець, якщо Z² являє собою азот, тоді Z¹ та Z³ являє собою вуглець, та якщо Z³ являє собою азот, тоді Z¹ та Z² являє собою вуглець, де якщо Z¹, Z², або Z³ являє собою азот, тоді SO₂R⁴R⁵ не прикріплений до азоту;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R³ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси

групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

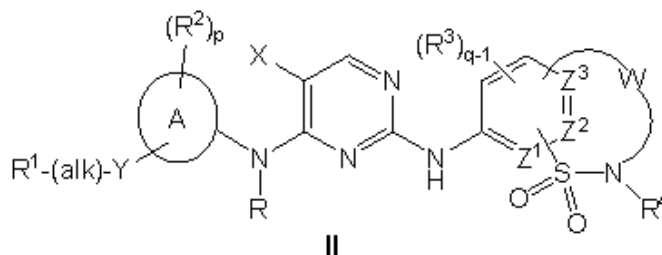
R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний проти-

йон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

коли q являє собою 1, 2 або 3, R^5 може бути сполучений з однією R^3 групою, альфа прикріпленою до нього, що приводить до утворення сконденсованого кільця, як показано у формулі II:



II

де W вибирають з групи, що включає C_1 - C_3 алкілен, заміщений C_1 - C_3 алкілен, C_2 - C_3 алкенілен та заміщений C_2 - C_3 алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення;

за умови, що:

коли alk являє собою зв'язок та Y являє собою зв'язок, тоді R^1 не являє собою ціано групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, або амінокарбоніламіно групу;

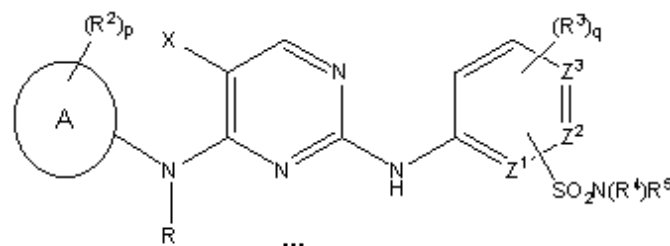
коли alk являє собою $-CH_2-$, Y являє собою кисень та R^1 являє собою феніл, кільце A не являє собою циклоалкіл;

коли alk являє собою зв'язок, Y являє собою зв'язок, кільце A являє собою феніл, тоді R^1 не являє собою гетероцикл, заміщений гетероцикл або аміноацилокси групу;

коли Y або $R^1-alk-Y-$ забезпечують прямий зв'язок або $-NR^7C(O)O-$ або $-NR^7C(O)NR^7-$ з кільцем A , тоді R^7 являє собою водень; та

коли Y являє собою $-C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)-$, $-OC(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)O-$ або $-NR^7C(O)NR^7-$ та alk являє собою зв'язок, тоді R^1 не являє собою ацил, ациламіно групу, аміноацил або амінокарбоніламіно групу.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує сполуки, або сольвати, проліки фармацевтично прийнятних солей сполук формули III:



III

у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

R вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл та заміщений циклоалкіл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

p являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклокси групу, заміщену гетероциклокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, сульфоніл, оксо групу, нітро групу та гало групу;

Z^1 , Z^2 , та Z^3 кожен незалежно являє собою вуглець або азот, де якщо Z^1 являє собою азот, тоді

Z^2 та Z^3 являє собою вуглець, якщо Z^2 являє собою азот, тоді Z^1 та Z^3 являє собою вуглець, та якщо Z^3 являє собою азот, тоді Z^1 та Z^2 являє собою вуглець, де якщо Z^1 , Z^2 , або Z^3 являє собою азот, тоді $SO_2R^4R^5$ не прикріплений до азоту;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

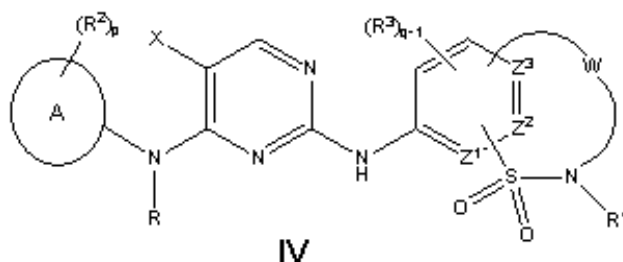
R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний

з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^+ ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^+ ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

коли q являє собою 1, 2 або 3, R^5 може бути сполучений з однією R^3 групою, альфа прикріпленою до нього, що приводить до утворення сконденсованого кільця, як показано у формулі IV:



де W вибирають з групи, що включає C_1 - C_3 алкілен, заміщений C_1 - C_3 алкілен, C_2 - C_3 алкенілен та заміщений C_2 - C_3 алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл, або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення;

за умови, що:

якщо $p=0$, тоді X не являє собою бром;

якщо кільце A являє собою циклоалкіл, тоді X не являє собою бром;

якщо $p=2$ та кожен з R^2 являє собою метокси групу, гало групу, тригалометил або тригалометокси групу, тоді R^4 та R^5 не являє собою водень та один метил;

якщо $p=2$ та R^2 являє собою фтор та метил, тоді R не являє собою заміщений алкеніл; та

якщо кільце A являє собою феніл, $p=1$ та R^2 являє собою хлор, тоді R^4 та R^5 не являє собою водень та один метил.

Інший варіант втілення даного винаходу забезпечує сполуку, вибрану з групи, що включає:

Сполука	Назва
I-1	N2-(4-Аміносультонілфеніл)-N4-(3-ціанометокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-2	N2-(3-Аміносультоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-3	N2-(4-Аміносультоніл)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-4	N2-(3-Аміносультоніл)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-5	N4-(3-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сультоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін;
I-6	N4-(3-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)сультоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін;
I-7	N2-(4-Аміносультоніл-3-метокси)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-8	N2-(3-Аміносультоніл-4-ізо-пропілфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-9	N2-[3-Аміносультоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-10	N2-[3-Аміносультоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-11	N2-(3-Аміносультоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-12	N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-13	N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-бром-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-14	N2-(3-Аміносультоніл-4-метилфеніл)-5-бром-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-15	N2-(3-Аміносультонілфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-триметилсилілацетилен-2,4-піримідиндіамін;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

I-194	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-195	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-196	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-4-[(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлоридна сіль;
I-197	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-198	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1,3-диметил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-199	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1-бензил-3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-200	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (76);
I-201	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-202	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-203	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфоліноетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-204	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфоліноетилокси)феніл]2,4-піримідиндіамін;
I-205	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфоліноетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-206	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфоліноетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-207	5-Фтор-N2-(3-морфоліносульфонілфеніл)-N4-[4-(2-морфоліноетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-208	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфолінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-209	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфолінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-210	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-211	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-212	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-213	5-Фтор-N4-(4-метоксикарбонілметоксифеніл)-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-214	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-215	5-Фтор-N2-[3-(N-метоксикарбонілметиленаміносульфонілфеніл)-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-216	N2-(3-Аміносульфоніл-5-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-217	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-218	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-219	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-220	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-221	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
I-222	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-223	N2-(3-Аміносульфоніл-5-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-224	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-225	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;

[illegible]

I-258	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-259	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-260	5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-261	N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-262	5-Фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-263	N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-264	5-Фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-265	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-266	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-267	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-268	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-269	5-фтор-N2-(4-N-метиламіносульфоніл)-3-метоксифеніл-N4-(4-трифторметокси-3-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-270	5-фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-(4-N-метиламіносульфоніл)-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-271	N2-(5-N,N-Діетиламіносульфоніл-2-метоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-272	5-Фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл)-N2-(5-піперидинсульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
I-273	5-Фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін натрієва сіль;
I-274	5-Фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін;
I-275	N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-2,4-піримідиндіамін;
I-276	N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-2,4-піримідиндіамін;
I-277	N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (71);
I-278	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-279	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-280	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-281	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-282	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-283	N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-284	N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
I-285	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
II-1	Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
II-2	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін;
II-3	Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-{3-хлор-4-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
II-4	Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін;

[illegible]

III-26	N2-(3-Аміносультфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетилен-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-27	N2-(4-Аміносультфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетиленфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін та його про- ліки;
III-28	N4-(3-Хлор-4-ціаноетилен-феніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносультфонілфеніл)-2,4- піримідиндіамін;
III-29	N4-(3-Хлор-4-ціаноетилен-феніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносультфонілфеніл)-2,4- піримідиндіаміну натрієва сіль;
III-30	N4-(4-Ціаноетилен-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-аміносультфонілфеніл)-2,4- піримідиндіамін;
III-31	N4-(4-Ціаноетилен-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-(3-аміносультфонілфеніл)-2,4- піримідиндіамін;
III-32	N4-(4-Амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(4-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-33	N4-(4-Амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(3-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-34	N4-(4-Амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(3-аміносультфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-35	N2-(4-аміносультфоніл)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-36	N2-(3-аміносультфоніл)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-37	N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-38	N2-(4-аміносультфоніл)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-39	N2-(3-аміносультфоніл)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-40	N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-41	N2-(4-аміносультфоніл)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-42	N2-(3-аміносультфоніл)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-43	N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-44	N4-(4-Акриламідометилфеніл)-N2-(4-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-45	N4-(4-Акриламідометилфеніл)-N2-(3-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-46	N4-(4-Акриламідометилфеніл)-N2-(3-аміносультфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-47	N4-[4-(2-Амінокарбоксилетилен)феніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-аміносультфонілфеніл)- 2,4- піримідиндіамін;
III-48	N4-[4-(2-Амінокарбоксилетилен)феніл]-N2-(3-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-49	N4-[4-(2-Амінокарбоксилетилен)феніл]-N2-(4-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-50	N2-(3-Аміносультфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4(1-метилпіразоліл-3-амінокарбонілметилен)феніл]- 2,4-піримідиндіамін;
III-51	N2-(3-Аміносультфонілфеніл)-N4-[(1-етилпіразоліл-5-амінокарбонілметилен)феніл]-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-52	N2-(3-Аміносультфоніл-4-метилфеніл)-5-N4-[(1-етилпіразоліл-5-амінокарбонілметилен)феніл]-5- фтор-2,4-піримідиндіамін;
III-53	N4-{4-[2-(Амінокарбонілокси)етил]феніл}-N2-(3-аміносультфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-54	N4-{4-[2-(Амінокарбонілокси)етил]феніл}-N2-(3-аміносультфонілфеніл)-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-55	N4-{4-[2-(Амінокарбонілокси)етил]феніл}-N2-(3-аміносультфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-56	N2-(3-Аміносультфоніл-4-метилфеніл)-N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор- 2,4-піримідиндіамін;
III-57	N2-(3-Аміносультфонілфеніл)-N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-2,4- піримідиндіамін;
III-58	N2-(3-Аміносультфоніл-4-хлорфеніл)-N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор- 2,4-піримідиндіамін;
III-59	N2-(3-Аміносультфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[2-(метиламінокарбонілокси)етил]феніл}-2,4- піримідиндіамін;
III-60	N2-(3-Аміносультфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[2-(метиламінокарбонілокси)етил]феніл}-2,4- піримідиндіамін;
III-61	N2-(3-Аміносультфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-{4-[2-(метиламінокарбонілокси)етил]феніл}-2,4- піримідиндіамін;
III-62	N2-(3-Аміносультфонілфеніл)-N4-(4-бензилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

III-102	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-{4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;	
III-103	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін;	
III-104	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін;	
III-105	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін;	
III-106	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиленфеніл]-2,4-піримідиндіамін;	
III-107	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін;	
III-108	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін;	
III-109	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін;	4-
III-110	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)-метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;	
III-111	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)-метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;	
III-112	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилоксифеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)-метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;	
III-113	N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-114	N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-115	N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-116	N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-117	N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-118	N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-119	N2-(4-аміносульфонілфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-120	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-121	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-122	N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-123	N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-124	N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-125	N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(N-карбамоіл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-126	N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(N-карбамоіл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-127	N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(N-карбамоіл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;	
III-128	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін	п-толуолсульфонової кислоти сіль;
III-129	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін	метансульфонової кислоти сіль;
IV-1	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-2	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-3	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-4	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-5	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-6	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-7	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	
IV-8	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;	

IV-9	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N,N-диметиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
IV-10	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N,N-диметиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
IV-11	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
IV-12	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
V-1	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксіпіридин-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-2	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-(2-піридилметил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-3	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-(2-піридилметил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-4	Рацемічний N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-5	Рацемічний N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-6	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
V-7	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
V-8	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-ціанометил-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-9	(R/S)-N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-10	(R/S)-N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
V-11	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
V-12	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
V-13	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
V-14	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4-ціанометил-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
V-15	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4-ціанометил-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
V-16	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-ціаноетилен-бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
V-17	N-2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
V-18	N-2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
V-19	(4R)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометиленкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін) або (4S)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометиленкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін);
VIII-1	5-Фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксіфеніл]-N2-(сахарин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін; та
VIII-2	N4-(3-Хлор-4-ціанометиленоксіфеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-2Н-1,1-діоксид-1,2,4-бензотіадіазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін.

Інший варіант втілення даного винаходу за- безпечує сполуки, вибрані з групи, що включає:

Сполука	Назва
VI-1	5-Фтор-N4-(3-гідроксифеніл)-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-2	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-3	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-4	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-5	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VI-6	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфені)-N4-(3,4-дихлорфені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-7	N4-(3-Хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N2-[3-(N-метоксикарбонілметиле)а́міносυльфо́нілфе́ні]-2,4-піри́миди́ндіа́мін;
VI-8	N4-(3,4-Дихлорфені)-5-фтор-N2-[3-(N-метоксикарбонілметиле)а́міносυльфо́нілфе́ні]-2,4-піри́миди́ндиа́мін;
VI-9	N4-(3-Хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперидин-1-їл)а́міносυльфо́нілфе́ні]-2,4-піри́миди́نديا́مین;
VI-10	N4-(3,4-Дихлорфені)-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперидин-1-їл)а́міносυльфо́нілфе́ні]-2,4-піри́миди́ندیа́мін;
VI-11	N2-(3-Аміносульфоні-4-хлорфені)-N4-(4-хлор-3-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-12	N2-[3-(N-Aцетил)а́міносυльфо́ніл-4-хлорфене́н]-N4-(3-хлор-4-метоксифене́н)-5-фто́р-2,4-піри́миди́ндиа́мін;
VI-13	N2-(3-Аміносульфоні-5-хлор-4-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-14	N2-(3-Аміносульфоні-5-хлор-4-метилфені)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-15	N2-(3-Аміносульфоні-4-фтор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-16	N2-(3-Аміносульфоні-4-фтор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-17	N2-(3-Аміносульфоні-4-хлор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-18	N2-(3-Аміносульфоні-4-хлор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-трифторметоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-19	N2-(3-Аміносульфоні-4-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін;
VI-20	N2-(3-Аміносульфоні-4-фтор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін;
VI-21	N2-(3-Аміносульфоні-4-хлор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N4-метил-2,4-піримідиндіамін;
VI-22	N2-(3-Аміносульфоні-4-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N4-пропіль-2,4-піримідиндіамін;
VI-23	N2-(3-Аміносульфоні-4-фтор-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-N4-пропіль-2,4-піримідиндіамін;
VI-24	N2-(3-Аміносульфоні-4-метилфені)-5-карбоєтокси-N4-(N-карбоєтоксиметилен-N-3-хлор-4-метоксифені)-2,4-піримідиндіамін;
VI-25	N2-(3-Аміносульфоні-4-метилфені)-5-карбоєтокси-N4-(N-карбоєтоксиметилен-N-3-хлор-4-метоксифені)-2,4-піримідиндіамін;
VI-26	N2-(3-аміносульфoнілфeніл)-5-бро́м-N4-(3-xло́р-4-мето́ксифе́ніл)-2,4-піри́миди́ндиа́мін;
VI-27	2-(3-аміносульфoніл-4-метилфені)-5-бро́м-N4-(3-xло́р-4-мето́ксифе́ніл)-2,4-піри́миди́ндиа́мін;
VI-28	N2-(3-Аміносульфоніфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-триметилсиллацетилен-2,4-піримідиндіамін;
VI-29	N2-(3-Аміносульфоні-4-метоксифені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-30	N2-(3-Аміносульфоні-4-метокси-5-метилфені)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-31	N2-(3-Аміносульфоніпірид-4-ил)-N4-(3-хлор-4-метоксифені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-32	N2-(3-аміносульфoніл-4-метилфenéн)-5-fто́р-N4-(4-trифтoрmetoxifenéнl)-2,4-pіrimidíndiámín;
VI-33	N2-(3-аміносульфoнілfenéн)-5-ftо́р-N4-(4-triftoppefoxifenéнl)-2,4-pіrimidíndiámín;
VI-34	N2-(3-Аміносульфоні-4-метокси-5-метилфені)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфені)-2,4-піримідиндіамін;
VI-35	N2-(3-Аміносульфоніфені)-N4-(4-трет-бутилфені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-36	N2-(3-Аміносульфоні-4-метилфені)-N4-(4-трет-бутилфені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-37	N2-(3-Аміносульфоні-4-метокси-5-метилфені)-N4-(4-трет-бутилфені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-38	N2-(3-Аміносульфоніфені)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-39	N2-(3-Аміносульфоні-4-метил-фені)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-40	N2-(3-Аміносульфоні-4-метокси-5-метилфені)-N4-(4-хлор-3-трифторметил-фені)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-41	N2-(3-Аміносульфоні-4-хлорфені)-5-фтор-N4-(4-трифторфені)-2,4-піримідиндіамін;

VI-42	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-43	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-44	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-трифторметил-феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-45	N2-(3-Аміносульфоніл-4-ізо-пропілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метокси-феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-46	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-47	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-48	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-49	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(метиламінокарбонілоксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-50	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-51	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-52	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксиметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-53	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-54	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-вінілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-55	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-56	5-Фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-57	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-58	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-59	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-60	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-61	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(бут-2-інілокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-62	N2-[3-пропіоніламіносульфоніл-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-63	N2-[3-Аміносульфоніл-4-(2-пропіл)феніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-64	N4-{4-[2-(Диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-N2-(3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-65	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-66	N4-{4-[2-(Диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-N2-(3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль;
VI-67	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-{4-[бис(проп-2-ініл)аміно]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-68	5-Фтор-N2-(4-метил-3-метиламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-69	5-Фтор-N2-{[4-метил-3-((1-метилпіперидин-4-іл)аміносульфоніл)]феніл}-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-70	N2-[3-Аміносульфоніл-4-(1-метилпіперазин-4-іл)феніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-71	N4-{4-[2-(Амінокарбоніламіно)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-72	N4-{4-[2-(Амінокарбоніламіно)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-73	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[(проп-2-інілокси)карбоніламінометил]феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-74	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(проп-2-інілокси)карбоніламінометил]феніл}-2,4-піримідиндіамін;

VI-75	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-76	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-77	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-78	5-Фтор-N2-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-79	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-80	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-81	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-82	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-83	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-84	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-85	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-86	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-87	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-88	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-89	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-90	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-91	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-92	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-93	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-94	N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-N4-(4-тіометилкарбоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін;
VI-95	N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-N4-(4-тіометилкарбоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін;
VI-96	N2-(3-Бутиламіносульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-97	N2-(3-Бутиламіносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-98	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-99	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-100	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-101	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-102	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-гідроксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-103	N4-[4-(2-Ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-104	N4-[4-(2-Ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль;
VI-105	N4-(3,4-дихлорфеніл)-N4-метил-5-фтор-N2-[3-(N,N-діетил)аміносульфоніл-4-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-106	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метокси-3-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-107	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метокси-3-хлорфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VI-108	N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-N2-(3-N,N-діетиламіносульфоніл-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-109	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-110	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-111	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метоксиетиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-112	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метоксиетиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VI-113	N2,N4-біс-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-114	N2,N4-біс-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-115	N2,N4-біс-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VI-116	N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-1	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(2S,4R)-1-(2-ціаноацетил)-2-метоксикарбонілпіролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

VII-2	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(2S,4S)-1-(2-ціаноацетил)-2-метоксикарбонілпіролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-3	Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-бензил-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-4	Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-метилпіперидин-3-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-5	Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометиленкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-6	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метоксипірид-5-ил)-2,4-піримідиндіамін;
VII-7	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-8	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-9	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2-аміно-3-метоксипірид-6-ил]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (66);
VII-10	N4-(2-Аміно-3-метоксипірид-6-ил)-N2-[3-(етоксикарбонілметилен)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-11	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-12	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-13	N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-14	N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-15	N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-16	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-17	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-18	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(диметиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-19	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-20	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-21	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3,4-дигідро-(1H)-хінолін-2-он-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
VII-22	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(3-метоксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-23	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(2-метоксиетил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-24	N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(піролідін-1-ілсульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-25	N4-(3,4-Етилендіоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-26	Рацемічний N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2-(N,N-диметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-27	Рацемічний N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[2-(N,N-диметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-28	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(хроман-4-амін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-29	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(хроман-4-амін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-30	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-31	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-32	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-33	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-34	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-35	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-36	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-37	N4-(2,2-Диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-5-фтор-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-38	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-дифтор-4Н-бенз[1,4]оксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-39	5-Аміно-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-40	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-41	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-42	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2,4-триметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-43	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2,4-триметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-44	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил-феніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-45	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил-феніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-46	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-47	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-ціанометил-5-фтор-N4-[3-оксо-4-метил-бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-48	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-49	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-50	5-Фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(3-піперидиносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-51	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-52	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-53	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-54	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(2-амінокарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-55	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридинілметил)бензо[1,4]оксазин-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-56	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридинілметил)бензо[1,4]оксазин-7-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-57	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-58	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-59	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-N-трет-бутоксикарбоніламіно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-60	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-61	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-62	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-63	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
VII-64	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-65	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-66	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-67	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-68	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-69	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-70	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-71	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-72	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін;

VII-73	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін
VII-74	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін
VII-75	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-N,N'-диметиламін-хінолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
VII-76	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(2-N,N'-диметиламін-хінолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
VII-77	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-78	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-79	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-80	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-81	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін;
VII-82	(1R,2R,3S,4S) N4-(3-Амінокарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
VII-83	(1R,2R,3S,4S) N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3-амінокарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін; та
VIII-3	N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-2H-1,1-діоксо-1,2,4-бензотіадіазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін.

Інший аспект даного винаходу забезпечує сполуки, вибрані з групи, що включає:

Сполука	Назва
IX-1	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-2	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-3	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-4	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-5	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-6	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-7	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-8	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-9	N4-[3-(Амінокарбоніл)-1H-індол-6-іл]-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-10	N4-[3-(Амінокарбоніл)-1H-індол-6-іл]-N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-11	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-12	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-13	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-14	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-15	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-16	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-17	N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-ціанометил-1H-індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-18	N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-ціанометил-1H-індол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-19	N4-(3-ціанометил-1H-індол-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(1-метил-4-амінопіперадин)сульфоніл-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-20	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1-метиліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-21	N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-22	N2-(3-Аміносульфоніл-4-ізо-пропілфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-23	N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-24	N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-25	N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-26	N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;

IX-27	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-28	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-29	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-30	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-31	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-32	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперазинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-33	5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфоліно)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-34	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-35	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-36	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-37	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-38	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-39	N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-40	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-41	N4-(4-Ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-42	N4-(4-Ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-43	N4-(4-Ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-44	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[3,5-диметил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-45	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(4R)-1-(2-ціаноацетил)-піролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін;
IX-46	N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
IX-47	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
IX-48	N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
IX-49	N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін;
IX-50	N4-(3,4-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-51	N4-(3,5-Диметоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-52	N4-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-53	N4-(3-Хлор-4-трифторметоксифеніл)-5-фтор-N2-[4-(N-метил)аміносульфоніл-3-метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
IX-54	5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-піридиніл)-3-хлорметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін;
X-1	6-Карбонілметокси-N4-(3,4-дихлорфеніл)-N2-(3-N,N-діетиламіносульфоніл-6-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін;
X-2	6-Карбонілметокси-(3-N,N-діетиламіносульфоніл-6-метоксифеніл)-N4-[3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін; та
X-3	N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метиліндол-6-ілметилен)-2,4-піримідиндіамін.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб інгібування активності JAK кінзи, що включає приведення у контакт *in vitro* JAK3 кінзи з кількістю сполуки, ефективною для інгібування активності JAK кінзи, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьо-

му описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування Т-клітинної опосередкованої аутоімунної хвороби, що включає

введення пацієнту, що страждає від такої аутоімунної хвороби, кількості сполуки, ефективною для лікування аутоімунної хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У ще одному іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування Т-клітинна-опосередкованої аутоімунної хвороби, що включає введення пацієнту, що страждає від такої аутоімунної хвороби, кількості сполуки, ефективною для лікування аутоімунної хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3) та сполуку вводять у комбінації з, або додатково до сполуки, яка інгібує Syk кіназу з IC₅₀ у межах від 10 мкМ або менше.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгненню алогенного трансплантату у реципієнта трансплантату, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання відторгненню, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3). Відторгнення може являти собою гостре відторгнення або хронічне відторгнення. Відторгнення також може бути опосередковане HVGR або GVHR. У певних варіантах втілення, алогенний трансплантат вибирають з нирки, серця, печінки та легені. Сполука, необхідною, може бути введена у комбінації з, або додатково до імунодепресанту. У певних кращих варіантах втілення, імунодепресант вибирають з таких як: циклоспорин, такролімус, сіролімус, інгібітор IMPDH, мікофенолат, мікофенолат мофетил, анти-Т-клітинне антитіло та ОКТ3.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання реакції гіперчутливості Типу IV, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання реакції гіперчутливості, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3). У кращому варіанті втілення, сполуку вводять перед піддаванням дії алергену.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб інгібування каскаду сигнальної трансдукції, у якому JAK3 кіназа грає роль, що включає приведення у контакт клітини, що експресує рецептор, залучений у такий сигнальний каскад, зі сполукою, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективною для

лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3). У кращому варіанті втілення, JAK-опосередковану хворобу вибирають з групи, що включає HVGR, GVHR, гостре відторгнення ало-трансплантату, та хронічне відторгнення ало-трансплантату.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуку, вибрану зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3), або їх проліків, та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, консервант або стабілізатор або їх суміші.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує набір, що включає сполуку, вибрану зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3), або їх проліків, упаковування та інструкції для застосування. У кращому варіанті втілення, набір включає фармацевтичну композицію, що включає сполуку, вибрану зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3) або їх проліків, та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, консервант або стабілізатор, або їх суміші, упаковування та інструкції для застосування.

A. Огляд

Даний винахід включає сполуки, що мають формули I-V, та композиції та способи застосування цих сполук у лікуванні станів, при яких модулювання JAK шляху або інгібування JAK кінази, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним.

B. Визначення

Як використано у цьому описі, наступні визначення застосовуються, поки не зазначено інше.

“Алкіл” відноситься до моновалентних насичених аліфатичних гідрокарбільних груп, що мають від 1 до 10 атомів вуглецю, та переважно від 1 до 6 атомів вуглецю. Цей термін включає, як приклад, лінійні та розгалужені гідрокарбільні групи, такі як метил (CH₃-), етил (CH₃CH₂-), н-пропіл (CH₃CH₂CH₂-), ізопропіл ((CH₃)₂CH-), н-бутил (CH₃CH₂CH₂CH₂-), ізобутил ((CH₃)₂CHCH₂-), втор-бутил ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), трет-бутил ((CH₃)₃C-), н-пентил (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), та неопентил ((CH₃)₃CCH₂-).

“Заміщений алкіл” відноситься до алкільної групи, що має від 1 до 5 атомів водню, замічених замісниками, вибраними з групи, що включає алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, ацилокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, амінокарбоніламіно групу, амінотіокарбоніламіно групу, амінокарбонілокси групу, аміносультоніл, аміносультонілокси групу, аміносультоніламіно групу, амідино групу, арил, заміщений арил, ари-

локси групу, заміщену арилокси групу, арилтіо групу, заміщену арилтіо групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, (карбоксил складний ефір)аміно групу, (карбоксил складний ефір)окси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкілокси групу, заміщену циклоалкілокси групу, циклоалкілтіо групу, заміщену циклоалкілтіо групу, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, циклоалкенілокси групу, заміщену циклоалкенілокси групу, циклоалкенілтіо групу, заміщену циклоалкенілтіо групу, алкініл, заміщений алкініл, гуанідино групу, заміщену гуанідино групу, гало групу, гідрокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероарилтіо групу, заміщену гетероарилтіо групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, гетероциклілітіо групу, заміщену гетероциклілітіо групу, нітро групу, SO_3H , сульфоніл, сульфонілокси групу, тіоацил, тіол, алкілтіо групу, заміщену алкілтіо групу, силіл та триалкілсиліл, де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі. У деяких варіантах втілення, алкіл має від 1 до 3 зазначених вище груп. У інших варіантах втілення, алкіл має від 1 до 2 зазначених вище груп.

“Алкілен” відноситься до двовалентних насичених аліфатичних гідрокарбильних груп, які переважно мають від 1 до 5 та більш переважно від 1 до 3 атомів вуглецю, які є або лінійними або розгалуженими. Цей термін представлений для прикладу групами, такими як метилен ($-\text{CH}_2-$), етилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), н-пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), ізо-пропілен ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) або ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) та подібні.

“Заміщений алкілен” відноситься до алкіленільної групи, що має від 1 до 3 атомів водню, замічених замісниками, вибраними з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, ацилокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, галоген, гідроксил, нітро групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі. У деяких варіантах втілення, алкілен має від 1 до 2 зазначених вище груп.

“Алкокси” відноситься до груп $-\text{O}-$ алкіл, $-\text{O}-$ алкеніл, та $-\text{O}-$ алкініл, у яких алкіл, алкеніл та алкініл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Заміщений алкокси” відноситься до груп $-\text{O}-$ (заміщений алкіл), $-\text{O}-$ (заміщений алкеніл), та $-\text{O}-$ (заміщений алкініл), у яких заміщений алкіл, заміщений алкеніл та заміщений алкініл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Ацил” відноситься до груп $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$, алкіл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений алкіл- $\text{C}(\text{O})-$, алкені- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений алкені- $\text{C}(\text{O})-$, алкініл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений алкініл- $\text{C}(\text{O})-$, циклоалкіл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений циклоалкіл- $\text{C}(\text{O})-$, циклоалкеніл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений циклоалкеніл- $\text{C}(\text{O})-$, арил- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений арил- $\text{C}(\text{O})-$, гетеро арил- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений гетеро арил- $\text{C}(\text{O})-$, гетероцикл- $\text{C}(\text{O})-$, та заміщений гетероцикл- $\text{C}(\text{O})-$, у

яких алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі. Ацил включає групу “ацетил” $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$.

“Ациламіно” група відноситься до груп $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ алкіл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений алкіл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ циклоалкіл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений циклоалкіл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ циклоалкеніл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений циклоалкеніл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ алкеніл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений алкеніл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ алкініл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений алкініл, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ арил, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений арил, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ гетероарил, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ заміщений гетероарил, та $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ гетероцикл, де R^{20} являє собою водень або алкіл, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Ацилокси” група відноситься до груп алкіл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений алкіл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, алкеніл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений алкеніл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, алкініл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений алкініл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, арил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений арил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, циклоалкіл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений циклоалкіл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, циклоалкеніл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений циклоалкеніл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, гетероарил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, заміщений гетероарил- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, гетероцикл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, та заміщений гетероцикл- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Аміно” відноситься до групи $-\text{NH}_2$.

“Заміщена аміно” група відноситься до групи $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, де R^{21} та R^{22} незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, $-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{SO}_2$ -заміщений алкіл, $-\text{SO}_2$ -алкеніл, $-\text{SO}_2$ -заміщений алкеніл, $-\text{SO}_2$ -циклоалкіл, $-\text{SO}_2$ -заміщений циклоалкіл, $-\text{SO}_2$ -циклоалкеніл, $-\text{SO}_2$ -заміщений циклоалкеніл, $-\text{SO}_2$ -арил, $-\text{SO}_2$ -заміщений арил, $-\text{SO}_2$ -гетероарил, $-\text{SO}_2$ -заміщений гетероарил, $-\text{SO}_2$ -гетероцикл, та $-\text{SO}_2$ -заміщений гетероцикл, та де R^{21} та R^{22} необов'язково сполучені, разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, за умови, що R^{21} та R^{22} обидва не являють собою водень, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений

“Амінокарбоніламіно” група відноситься до групи $\text{-NR}^{20}\text{C(O)NR}^{21}\text{R}^{22}$, де R^{20} являє собою водень або алкіл, та R^{21} та R^{22} незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл, та де R^{21} та R^{22} необов'язково сполучені разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл.

R^{21} та R^{22} необов'язково сполучені разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Аміносультфоніламіно” група відноситься до групи $-NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$, де R^{20} являє собою водень або алкіл, та R^{21} та R^{22} незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл, та де R^{21} та R^{22} необов'язково сполучені разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Сульфоніламіно” група відноситься до групи $-NR^{21}SO_2R^{22}$, де R^{21} та R^{22} незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл, та де R^{21} та R^{22} необов'язково сполучені разом з атомами, до яких вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Амідино” група відноситься до групи $-C(=NR^{20})R^{21}R^{22}$, де R^{20} , R^{21} та R^{22} незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл, та де R^{21} та R^{22} необов'язково сполучені разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, та де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Арил” або “Ar” відноситься до моновалентної ароматичної карбоциклічної групи, що складається з 6 - 14 атомів вуглецю, що має одне кільце (наприклад, феніл) або багато сконденсованих кілець (наприклад, нафтил або антрил), де сконденсовані кільця можуть бути ароматичними або неароматичними (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтален, та подібні) за умови, що точка прикріплення знаходиться на ароматичному атомі вуглецю. Деякі типи приклади включають 1H-інденіл, 2,3-дигідро-1H-інденіл (інданіл), 1,2-дигідронафталеніл (тетраленіл), 1,4-дигідронафталеніл (тетраленіл), 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл (тетралініл), 9,10-дигідрофенантриніл, 9H-флуореніл, 4a,10-дигідроантраценіл, 4a,9,9a,10-тетрагідроантраценіл, фенантриніл, антраценіл, феналеніл, тощо. Кращі арильні групи включають феніл та нафтил.

“Заміщений арил” відноситься до арильних груп, що мають від 1 до 5 атомів водню, замічених замісниками, вибраними з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, ацилокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, амінокарбоніламіно групу, амінотіокарбоніламіно групу, амінокарбонілокси групу, аміносультфоніл, аміносультфонілокси групу, аміносультфоніламіно групу, амідино групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, арилтіо групу, заміщену арилтіо групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, (карбоксил складний ефір)аміно групу, (карбоксил складний ефір)окси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкілокси групу, заміщену циклоалкілокси групу, циклоалкілтіо групу, заміщену циклоалкілтіо групу, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, циклоалкенілокси групу, заміщену циклоалкенілокси групу, циклоалкенілтіо групу, заміщену циклоалкенілтіо групу, гуанідино групу, заміщену гуанідино групу, гало групу, гідрокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероарилтіо групу, заміщену гетероарилтіо групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, гетероциклілітіо групу, заміщену гетероциклілітіо групу, нітро групу, SO_3H , сультфоніл, сультфонілокси групу, тіоацил, тіол, алкілтіо групу, та заміщену алкілтіо групу, де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі. У деяких варіантах втілення, арил має від 1 до 3 зазначених вище груп. У інших варіантах втілення, арил має від 1 до 2 зазначених вище груп. У деяких варіантах втілення, арильна група має некілька сконденсованих кілець (наприклад, нафтил або антрил), де сконденсовані кільця можуть бути ароматичними або неароматичними (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтален, та подібні), неароматичне сконденсоване кільце може бути необов'язково заміщене оксо групою додатково до описаних вище замісників.

“Арилокси” група відноситься до групи -O-арил, де арил приймає значення, розкриті у цьому описі, що включає, як приклад, фенокси групу,

нафтоксигрупу, та подібні.

“Заміщена арилокси” група відноситься до групи -О-(заміщений арил), де заміщений арил приймає значення, розкриті у цьому описі.

“Арилтіо” група відноситься до групи -S-арил, де арил приймає значення, розкриті у цьому описі.

“Заміщена арилтіо” група відноситься до групи -S-(заміщений арил), де заміщений арил приймає значення, розкриті у цьому описі.

“Алкеніл” відноситься до моновалентних ненасичених гідрокарбільних груп, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю та переважно від 2 до 4 атомів вуглецю, та що мають принаймні 1 та переважно від 1 до 2 місць ненасичення. Такі групи включають для прикладу вініл, аліл, бут-3-ен-1-іл та подібні.

“Заміщений алкеніл” відноситься до алкенільних груп, що мають від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, ацилокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, амінокарбоніламіно групу, амінотіокарбоніламіно групу, амінокарбонілокси групу, аміноссульфоніл, аміноссульфонілокси групу, аміноссульфоніламіно групу, амідино групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, арилтіо групу, заміщену арилтіо групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, (карбоксил складний ефір)аміно групу, (карбоксил складний ефір)окси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкілокси групу, заміщену циклоалкілокси групу, циклоалкілтіо групу, заміщену циклоалкілтіо групу, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, циклоалкенілокси групу, заміщену циклоалкенілокси групу, циклоалкенілтіо групу, заміщену циклоалкенілтіо групу, гуанідино групу, заміщену гуанідино групу, гало групу, гідрокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероарилтіо групу, заміщену гетероарилтіо групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, гетероциклілітіо групу, заміщену гетероциклілітіо групу, нітро групу, SO₃H, сульфоніл, сульфонілокси групу, тіоацил, тіол, алкілтіо групу, та заміщену алкілтіо групу, де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі, та за умови, що будь-який гідрокси замісник не прикріплений до вінільного (ненасиченого) атому вуглецю. У деяких варіантах втілення, алкеніл має від 1 до 2 зазначених вище груп.

“Алкенілен” відноситься до двовалентних ненасичених гідрокарбільних груп, що мають від 2 до 10 атомів вуглецю та що мають принаймні 1 та переважно від 1 до 2 місць вінільного (подвійний зв'язок) ненасичення. Термін “алкенілен” включає будь-яку та всі комбінації цис та транс ізомерів, що з'являються з присутності ненасичення.

“Заміщений алкенілен” відноситься до двовалентної алкеніленільної групи, що має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, аміно групу, заміщену аміно групу, аміноацил, арил, заміщений арил,

арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, галоген, гідроксил, нітро групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл, за умови, що будь-який гідрокси замісник не прикріплений до вінільного атому вуглецю. У деяких варіантах втілення, алкенілен має від 1 до 2 зазначених вище груп.

“Алкініл” відноситься до моновалентних ненасичених гідрокарбільних груп, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю та переважно від 2 до 3 атомів вуглецю, та що мають принаймні 1 та переважно від 1 до 2 місць потрійного зв'язку.

“Заміщений алкініл” відноситься до алкінільних груп, що мають від 1 до 3 замісників, вибраних з групи, що включає алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, ацилокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, амінокарбоніламіно групу, амінотіокарбоніламіно групу, амінокарбонілокси групу, аміноссульфоніл, аміноссульфонілокси групу, аміноссульфоніламіно групу, амідино групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, арилтіо групу, заміщену арилтіо групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, (карбоксил складний ефір)аміно групу, (карбоксил складний ефір)окси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкілокси групу, заміщену циклоалкілокси групу, циклоалкілтіо групу, заміщену циклоалкілтіо групу, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, циклоалкенілокси групу, заміщену циклоалкенілокси групу, циклоалкенілтіо групу, заміщену циклоалкенілтіо групу, гуанідино групу, заміщену гуанідино групу, гало групу, гідрокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероарилтіо групу, заміщену гетероарилтіо групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, гетероциклілітіо групу, заміщену гетероциклілітіо групу, нітро групу, SO₃H, сульфоніл, сульфонілокси групу, тіоацил, тіол, алкілтіо групу, та заміщену алкілтіо групу, де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі та за умови, що будь-який гідрокси замісник не прикріплений до ацетиленового атому вуглецю. У деяких варіантах втілення, алкініл має від 1 до 2 зазначених вище груп.

“Карбоксил” або “карбоксии” група відноситься до -COOH або її солей.

“Карбоксил складний ефір” або “карбоксии складний ефір” відноситься до груп -C(O)O-алкіл, -C(O)O-заміщений алкіл, -C(O)O-алкеніл, -C(O)O-заміщений алкеніл, -C(O)O-алкініл, -C(O)O-заміщений алкініл, -C(O)O-арил, -C(O)O-заміщений арил, -C(O)O-циклоалкіл, -C(O)O-заміщений циклоалкіл, -C(O)O-циклоалкеніл, -C(O)O-заміщений циклоалкеніл, -C(O)O-гетероарил, -C(O)O-заміщений гетероарил, -C(O)O-гетероцикл, та -C(O)O-заміщений гетероцикл, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил,

гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“(Карбоксил складний ефір)аміно” група відноситься до групи -NR-C(O)O-алкіл, заміщений -NR-C(O)O-алкіл, -NR-C(O)O-алкеніл, -NR-C(O)O-заміщений алкеніл, -NR-C(O)O-алкініл, -NR-C(O)O-заміщений алкініл, -NR-C(O)O-арил, -NR-C(O)O-заміщений арил, -NR-C(O)O-циклоалкіл, -NR-C(O)O-заміщений циклоалкіл, -NR-C(O)O-циклоалкеніл, -NR-C(O)O-заміщений циклоалкеніл, -NR-C(O)O-заміщений гетероарил, -NR-C(O)O-заміщений гетероарил, -NR-C(O)O-гетероцикл, та -NR-C(O)O-заміщений гетероцикл, де R являє собою алкіл або водень, та алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“(Карбоксил складний ефір)окси” група відноситься до групи -O-C(O)O-алкіл, заміщений -O-C(O)O-алкіл, -O-C(O)O-алкеніл, -O-C(O)O-заміщений алкеніл, -O-C(O)O-алкініл, -O-C(O)O-заміщений алкініл, -O-C(O)O-арил, -O-C(O)O-заміщений арил, -O-C(O)O-циклоалкіл, -O-C(O)O-заміщений циклоалкіл, -O-C(O)O-циклоалкеніл, -O-C(O)O-заміщений циклоалкеніл, -O-C(O)O-заміщений гетероарил, -O-C(O)O-заміщений гетероарил, -O-C(O)O-гетероцикл та -O-C(O)O-заміщений гетероцикл, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Карбонат складний ефір” відноситься до груп -OC(O)O-алкіл, -OC(O)O-заміщений алкіл, -OC(O)O-алкеніл, -OC(O)O-заміщений алкеніл, -OC(O)O-алкініл, -OC(O)O-заміщений алкініл, -OC(O)O-арил, -OC(O)O-заміщений арил, -OC(O)O-циклоалкіл, -OC(O)O-заміщений циклоалкіл, -OC(O)O-заміщений циклоалкеніл, -OC(O)O-заміщений циклоалкеніл, -OC(O)O-гетероарил, -OC(O)O-заміщений гетероарил, -OC(O)O-гетероцикл та -OC(O)O-заміщений гетероцикл, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Ціано” група відноситься до групи -CN.

“Циклоалкіл” відноситься до циклічних алкільних груп, що складаються з 3 - 10 атомів вуглецю, що мають одне або декілька циклічних кілець, включаючи сконденсовані, місткові та спіро кільцеві системи. Приклади прийнятних циклоалкільних груп включають, наприклад, адамантил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклооктил та

подібні.

“Циклоалкеніл” відноситься до неароматичних циклічних алкільних груп, що складаються з 3 - 10 атомів вуглецю, що мають одне або декілька циклічних кілець та мають принаймні одне $>C=C<$ кільцеве ненасичення та переважно від 1 до 2 місць $>C=C<$ кільцевого ненасичення.

“Заміщений циклоалкіл” та “заміщений циклоалкеніл” відноситься до циклоалкільної або циклоалкенільної групи, що має від 1 до 5 замісників, вибраних з групи, що включає оксо групу, тіоксо групу, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, ацил, ациламіно групу, ацилокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, амінокарбоніл, амінотіокарбоніл, амінокарбоніламіно групу, амінотіокарбоніламіно групу, амінокарбонілокси групу, аміносульфоніл, аміносульфонілокси групу, аміносульфоніламіно групу, амідино групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, арилтіо групу, заміщену арилтіо групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, (карбоксил складний ефір)аміно групу, (карбоксил складний ефір)окси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкілокси групу, заміщену циклоалкілокси групу, циклоалкілтіо групу, заміщену циклоалкілтіо групу, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, циклоалкенілокси групу, заміщену циклоалкенілокси групу, циклоалкенілтіо групу, заміщену циклоалкенілтіо групу, гуанідино групу, заміщену гуанідино групу, гало групу, гідрокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероарилтіо групу, заміщену гетероарилтіо групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, гетероциклілітіо групу, заміщену гетероциклілітіо групу, нітро групу, SO_3H , сульфоніл, сульфонілокси групу, тіоацил, тіол, алкілтіо групу, та заміщену алкілтіо групу, де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі. У деяких варіантах втілення, циклоалкіл або циклоалкеніл має від 1 до 3 зазначених вище груп.

“Циклоалкокси” група відноситься до -O-циклоалкілу.

“Заміщена циклоалкокси” група відноситься до -O-(заміщеного циклоалкілу).

“Циклоалкілтіо” група відноситься до -S-циклоалкілу.

“Заміщена циклоалкілтіо” група відноситься до -S-(заміщеного циклоалкілу).

“Циклоалкенілокси” група відноситься до -O-циклоалкенілу.

“Заміщена циклоалкенілокси” група відноситься до -O-(заміщеного циклоалкенілу).

“Циклоалкенілтіо” група відноситься до -S-циклоалкенілу.

“Заміщена циклоалкенілтіо” група відноситься до -S-(заміщеного циклоалкенілу).

“Гуанідино” група відноситься до групи -NHC(=NH)NH₂.

“Заміщена гуанідино” група відноситься до -NRC(=NR)N(R)₂, де кожен R незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений ал-

кіл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, та заміщений гетероцикл, та дві R групи прикріплені до загального гуанідино атому азоту, необов'язково сполучені разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням гетероциклічної або заміщеної гетероциклічної групи, за умови, що принаймні один R не являє собою водень, та де зазначені замісники приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Гало” група або “галоген” відноситься до фтору, хлору, брому та йоду та переважно являє собою фтор або хлор.

“Гідрокси” група або “гідроксил” відноситься до групи -ОН.

“Гетероарил” відноситься до ароматичної групи, що складається з 5 - 15 кільцевих атомів, включаючи 1 - 4 гетероатоми, вибрані з групи, що включає кисень, азот та сірку. Такі гетероарильні групи можуть мати одне кільце (наприклад, піридиніл або фурил) або декілька сконденсованих кілець (наприклад, індолізиніл або бензотієніл), де сконденсовані кільця можуть бути ароматичними або неароматичними та/або містять гетероатом, за умови, що точка прикріплення знаходиться на атомі ароматичної гетероарильної групи. У одному варіанті втілення, кільцевий(и) атом(и) азоту та/або сірки гетероарильної групи є необов'язково окисленим(и), що забезпечує N-оксид ($N \rightarrow O$), сульфінільний або сульфонільний залишки. У кращих варіантах втілення, гетероарильна група являє собою 5-14 членний гетероарил, при цьому 5-10 членний гетероарил є особливо кращим. Кращі гетероарили включають піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридинініл, триазин, піроліл, індоліл, тіофеніл та фураніл.

“Заміщений гетероарил” відноситься до гетероарильних груп, які є заміщеними за допомогою від 1 до 5 замісників, вибраних з групи, що включає ту ж групу замісників, що визначена для заміщеного арилу. У деяких варіантах втілення, гетероарил має від 1 до 3 зазначених вище груп. У інших варіантах втілення, гетероарил має від 1 до 2 зазначених вище груп. У деяких варіантах втілення, гетероарильна група має декілька сконденсованих кілець, де сконденсовані кільця можуть бути ароматичними або неароматичними, неароматичне сконденсоване кільце може бути необов'язково заміщене оксо групою, окрім тієї групи замісників, яка визначена для заміщеного арилу.

“Гетероарилокси” група відноситься до -О-гетероарили.

“Заміщена гетероарилокси” група відноситься до групи -О-(заміщений гетероарил).

“Гетероарилтіо” група відноситься до групи -S-гетероарил.

“Заміщена гетероарилтіо” група відноситься до групи -S-(заміщений гетероарил).

“Гетероцикл” або “гетероциклічна” група або “гетероциклоалкіл” або “гетероцикліл” відноситься до насиченої або ненасиченої групи, що має одне кільце або декілька сконденсованих кілець, включаючи сконденсовану, місткову та спіро кільцеву систему, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю та від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що включає азот, сірку або кисень у кільці, де, у скон-

денсованих кільцевих системах, одне або більше кілець може являти собою циклоалкіл, арил або гетероарил, за умови, що точка прикріплення відбувається через неароматичне кільце. У одному варіанті втілення, атом(и) азоту та/або сірки гетероциклічної групи є необов'язково окисленими, що забезпечує N-оксид, сульфінільний, сульфонільний залишки.

“Заміщений гетероцикл” або “заміщений гетероциклоалкіл” або “заміщений гетероцикліл” відноситься до гетероциклічної групи, яка заміщена за допомогою від 1 до 5 тих же замісників, які описані для заміщеного циклоалкілу. У деяких варіантах втілення, гетероцикліл має від 1 до 3 зазначених вище груп.

“Гетероциклілокси” група відноситься до групи -О-гетероцикліл.

“Заміщена гетероциклілокси” група відноситься до групи -О-(заміщений гетероцикліл).

“Гетероциклілітіо” група відноситься до групи -S-гетероцикліл.

“Заміщена гетероциклілітіо” група відноситься до групи -S-(заміщений гетероцикліл).

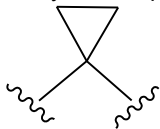
Приклади гетероциклу та гетероарилів включають, не обмежуючись наведеними, акридин, азетидин, пірол, імідазол, піразол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, індолізин, ізоіндол, індол, дигідроіндол, індазол, пурин, хінолізин, ізохінолін, хінолін, фталазин, нафтилпіридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, карбазол, карболін, фенантридин, акридин, фенантролін, ізотіазол, феназин, ізоксазол, феноксазин, фенотіазин, імідазолідин, імідазолін, піперидин, піперазин, індолін, фталілід, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, 4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен, тіазол, тіазолідин, тіофен, бензо[b]тіофен, морфолініл, тіоморфолініл (що також називають як тіаморфолініл), 1,1-діоксотіоморфолініл, піперидиніл, піролідін, тетрагідрофураніл та подібні.

Типові гетероарильні групи включають, не обмежуючись наведеними, групи, одержані з таких як: акридин, азетидин, бензімідазол, бензізоксазол, бензо[b]тіофен, бензодіаксол, бензодіоксан, бензофуран, бензопірон, бензотіадіазол, бензотіазол, бензотриазол, бензоксазин, бензоксазол, бензоксазолін, карбазол, карболін, β-карболін, хромен, хромен, цинолін, дигідроіндол, 1,1-діоксотіоморфолініл, фуран, імідазол, імідазолідин, імідазолін, індазол, індол, індолін, індолізин, ізобензофуран, ізохромен, ізоіндол, ізоіндолін, ізохінолін, ізотіазол, ізоксазол, морфолініл, нафтилпіридин, нафтиридин, оксадіазол, оксазол, перимідин, фенантридин, фенантролін, феназин, фенотіазин, феноксазин, фталазин, фталілід, піперазин, піперидин, птеридин, птеридин, пурин, піран, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, піролідон, піролізин, хіназолін, хінолін, хінолізин, хіноксалін, 4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен, тетрагідрофураніл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін, тетразол, тіадіазол, тіазол, тіазолідин, тіоморфолініл (що також називають як тіаморфолініл), тіофен, триазол, ксантен, та подібні, а також їх різні гідро ізомери.

“Нітро” група відноситься до групи -NO₂.

“Оксо” група відноситься до атому (=O).

“Спіроциклоалкіл” відноситься до циклічних груп, що складаються з 3 - 10 атомів вуглецю, що мають циклоалкільне кільце зі спіро сполученням (сполучення, утворене алкіленовим або заміщеним алкіленовим містком, де обидва кінця прикріплені до одного атому у ланцюгу або частини іншої кільцевої системи), як для прикладу представлено наступною структурою:



“Сульфоніл” відноситься до групи $-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{SO}_2$ -заміщений алкіл, $-\text{SO}_2$ -алкеніл, $-\text{SO}_2$ -заміщений алкеніл, $-\text{SO}_2$ -циклоалкіл, $-\text{SO}_2$ -заміщений циклоалкіл, $-\text{SO}_2$ -циклоалкеніл, $-\text{SO}_2$ -заміщений циклоалкеніл, $-\text{SO}_2$ -арил, $-\text{SO}_2$ -заміщений арил, $-\text{SO}_2$ -гетероарил, $-\text{SO}_2$ -заміщений гетероарил, $-\text{SO}_2$ -гетероцикл, $-\text{SO}_2$ -заміщений гетероцикл, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі. Сульфоніл включає групи, такі як метил- SO_2 -, феніл- SO_2 - та 4-метилфеніл- SO_2 -.

“Сульфонілокси” група відноситься до групи $-\text{OSO}_2$ -алкіл, $-\text{OSO}_2$ -заміщений алкіл, $-\text{OSO}_2$ -алкеніл, $-\text{OSO}_2$ -заміщений алкеніл, $-\text{OSO}_2$ -циклоалкіл, $-\text{OSO}_2$ -заміщений циклоалкіл, $-\text{OSO}_2$ -циклоалкеніл, $-\text{OSO}_2$ -заміщений циклоалкеніл, $-\text{OSO}_2$ -арил, $-\text{OSO}_2$ -заміщений арил, $-\text{OSO}_2$ -гетероарил, $-\text{OSO}_2$ -заміщений гетероарил, $-\text{OSO}_2$ -гетероцикл, $-\text{OSO}_2$ -заміщений гетероцикл, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Тіоацил” відноситься до груп $\text{H}-\text{C}(\text{S})$ -, алкіл- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений алкіл- $\text{C}(\text{S})$ -, алкеніл- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений алкеніл- $\text{C}(\text{S})$ -, алкініл- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений алкініл- $\text{C}(\text{S})$ -, циклоалкіл- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений циклоалкіл- $\text{C}(\text{S})$ -, циклоалкеніл- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений циклоалкеніл- $\text{C}(\text{S})$ -, арил- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений арил- $\text{C}(\text{S})$ -, гетероарил- $\text{C}(\text{S})$ -, заміщений гетероарил- $\text{C}(\text{S})$ -, гетероцикл- $\text{C}(\text{S})$ -, та заміщений гетероцикл- $\text{C}(\text{S})$ -, де алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл та заміщений гетероцикл приймають значення, розкриті у цьому описі.

“Тіол” відноситься до групи $-\text{SH}$.

“Тіоксо” група відноситься до атому $(=\text{S})$.

“Алкілтіо” група відноситься до групи $-\text{S}$ -алкіл, де алкіл приймає значення, розкриті у цьому описі.

“Силіл” відноситься до групи $-\text{SiH}_3$.

“Триалкілсиліл” відноситься до групи $-\text{SiR}_3$, де кожен R незалежно являє собою алкіл або заміщений алкіл.

“Заміщена алкілтіо” група відноситься до групи $-\text{S}$ -(заміщений алкіл), де заміщений алкіл приймає значення, розкриті у цьому описі.

“Стереоізомер” або “стереоізомери” відносяться до сполук, які відрізняються у хіральності одного або більше стереоцентрів. Стереоізомери включають енантіомери та діастереомери.

“Таутомер” відноситься до альтернативних форм молекули, які відрізняються положенням протону, таких як кето-енольні та імін-енамінні таутомери, або таутомерні форми гетероарильних груп, що містять кільцевий атом, прикріплений як до кільцевого

$-\text{NH}-$ залишку, так і до кільцевого $=\text{N}-$ залишку, такого як піразоли, імідазоли, бензімідазоли, триазили та тетразоли.

“Пацієнт” відноситься до людей та нелюдських тварин.

“Фармацевтично прийнятна сіль” відноситься до фармацевтично прийнятні солі сполуки, сіль якої одержують з цілого ряду органічних та неорганічних протийонів, добре відомих у даній галузі техніки, та включають, тільки як приклад, натрій, калій, кальцій, магній, амоній, тетраалкіламоній та подібні; та коли молекула містить основну функціональну групу, солі органічних або неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат та подібні.

Термін “проліки” відноситься до похідної активної 2,4-піримідиндіамінної сполуки (лікарський засіб), яка може потребувати трансформації в умовах застосування, таких як у організмі, для вивільнення активного 2,4-піримідиндіамінного лікарського засобу. Проліки є часто, але не обов'язково, фармакологічно неактивними до перетворення у активний лікарський засіб. Проліки, як правило, одержують шляхом маскування однієї або більше функціональних груп у активному 2,4-піримідиндіамінному лікарському засобі, що, як вважають, є частково необхідними для активності, за допомогою прогрупи (визначено нижче) з утворенням прозалишку, який піддають трансформуванню, такому як розщеплення, у специфічних умовах застосування для вивільнення функціональної групи, та, отже, активного 2,4-піримідиндіамінного лікарського засобу. Розщеплення прозалишку може відбуватися спонтанно, наприклад, шляхом реакції гідролізу, або воно може бути каталізоване або викликане іншим агентом, таким як фермент, світло, кислота або основа, або зміною або піддаванням дії фізичного параметру або параметру довкілля, наприклад, зміною температури. Агент може бути ендогенним до умов застосування, наприклад, таких як ензим, присутній у клітинах, у які вводять лікарський засіб, або кислотні умови шлунку, або він може бути введений екзогенно.

“Прогрупа” відноситься до типу захисної групи, яка при використанні для маскування функціональної групи у активному 2,4-піримідиндіамінному лікарському засобі з утворенням прозалишку, перетворює лікарський засіб у проліки. Прогрупи, як правило, прикріплюють до функціональної групи лікарського засобу через зв'язки, які можуть бути розщеплені у специфічних умовах застосування.

Таким чином, прогрупа являє собою ту частину прозалишку, яка відщеплюється з вивільненням функціональної групи у специфічних умовах застосування. Як специфічний приклад, амідний прозалишок формули -NH-C(O)CH_3 включає прогрупу -C(O)CH_3 . Навіть більш специфічно, одна або більше сульфонамідних груп 2,4-піримідиндіамінної сполуки даного винаходу захищені ацильною групою з утворенням $\text{-SO}_2\text{N(H)C(O)CH}_3$ та подібні.

“Фармацевтично ефективна кількість” або “терапевтично ефективна кількість” відноситься до кількості сполуки, достатньої для лікування специфічного розладу або захворювання або одного або більше його симптомів та/або для запобігання виникненню хвороби або розладу. По відношенню до канцерогенних проліферативних розладів, фармацевтично або терапевтично ефективна кількість включає кількість, достатню для того, щоб, серед іншого, викликати зменшення пухлини або зниження швидкості росту пухлини.

“Сольват” відноситься до сполуки, утвореної комбінацією молекул розчиннику з молекулами або іонами розчиненої речовини. Розчинник може являти собою або органічну або неорганічну сполуку. Деякі приклади розчинників включають, не обмежуючись наведеними, метанол, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, воду, тощо.

Поки не зазначено інше, номенклатуру замісників, яка детально не визначена у цьому описі, одержують шляхом називання кінцевої частини функціональної групи, а потім суміжної функціональної групи до точки прикріплення. Наприклад, замісник “арилалкілоксикарбоніл” відноситься до групи (арил)-(алкіл)-O-C(O)-.

Зрозуміло, що у всіх заміщених групах, визначених вище, полімери, що одержують визначенням замісників з додатковими замісниками на них (наприклад, заміщений арил має заміщену арильну групу як замісник, який сам заміщений заміщеною арильною групою, яка додатково заміщена заміщеною арильною групою тощо), не призначені для включення у даний опис. У таких випадках, максимальна кількість таких заміщень становить три. Наприклад, послідовні заміщення заміщених арильних груп обмежуються до групи -заміщений арил-(заміщений арил)-заміщений арил.

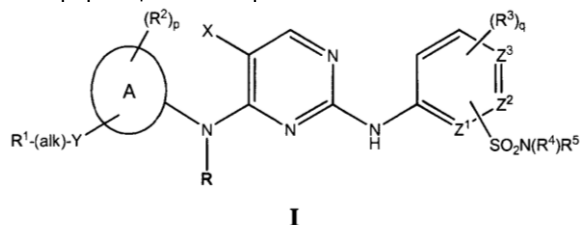
Подібним чином, зрозуміло, що описані вище визначення не можуть включати недопустимі моделі заміщення (наприклад, метил, заміщений 5 групами фтору). Такі недопустимі моделі заміщення легко визначаються спеціалістом, що має звичайний досвід у даній галузі техніки.

C. Сполуки даного винаходу

Даний винахід забезпечує нові 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, проліки цих сполук, способи одержання цих сполук та способи застосування цих сполук у лікуванні станів, при яких націлення на JAK шлях або інгібування JAK кінази, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним. Ці стани включають, не обмежуючись наведеними, ослаблюючі та смертельні хвороби та розлади, які впливають як на дітей, так і на дорослих, наприклад, онкологічні хвороби, такі як лей-

кемія, включаючи, наприклад, такі як лейкемія у дітей, лімфома, аутоімунні стани, такі як відторгнення трансплантату, та інші стани, розкриті у цьому описі. За умови, що важкість та страждання спричинені цими станами, необхідно, щоб розроблялися нові способи лікування для лікування цих станів.

У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуку формули I, її проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

R вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл та заміщений циклоалкіл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

Y вибирають з групи, що включає зв'язок, -NR^7 -, -C(O)NR^7 -, $\text{-NR}^7\text{C(O)-}$, $\text{-NR}^7\text{C(O)O-}$, -OC(O)NR^7 -, $\text{-NR}^7\text{C(O)NR}^7$ -, кисень та сірку, де R^7 незалежно являє собою водень, алкіл або заміщений алкіл;

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, де коли кожен з alk та Y являє собою зв'язок, тоді R^1 прикріплений до кільця A за допомогою простого ковалентного зв'язку;

R^1 вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, ацил, аміноацилокси групу, та амінокарбоніламіно групу; або

$\text{R}^1\text{-alk-Y-}$ являє собою $\text{R}^{10}\text{-C(O)-S-alk-C(O)-}$, де alk приймає значення, розкриті у цьому описі та R^{10} являє собою алкіл або заміщений алкіл; або

$\text{R}^1\text{-alk-Y-}$ являє собою $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NS(O)}_2$ -, де R^{11} та R^{12} незалежно являють собою алкіл або заміщений алкіл;

p являє собою 0, 1, 2 або 3, коли кільце A являє собою одне кільце, або p являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5, коли кільце A включає декілька кілець;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоал-

кіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу, та гало групу, або два R^2 на одному атомі вуглецю утворюють оксо групу ($=O$);

Z^1 , Z^2 та Z^3 кожен незалежно являє собою вуглець або азот, де якщо Z^1 являє собою азот, тоді Z^2 та Z^3 являє собою вуглець, якщо Z^2 являє собою азот, тоді Z^1 та Z^3 являє собою вуглець, та якщо Z^3 являє собою азот, тоді Z^1 та Z^2 являє собою вуглець, де якщо Z^1 , Z^2 , або Z^3 являє собою азот, тоді $SO_2R^4R^5$ не прикріплений до азоту;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

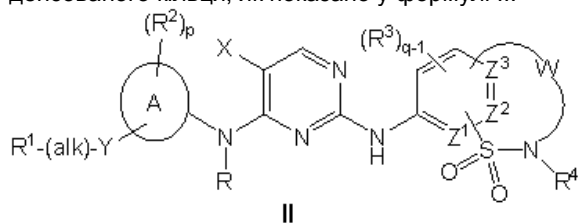
кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

коли q являє собою 1, 2 або 3, R^5 може бути сполучений з однією R^3 групою, альфа прикріпленою до нього, що приводить до утворення сконденсованого кільця, як показано у формулі II:



де W вибирають з групи, що включає C_1 - C_3 алкілен, заміщений C_1 - C_3 алкілен, C_2 - C_3 алкенілен та заміщений C_2 - C_3 алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення;

за умови, що:

коли alk являє собою зв'язок та Y являє собою зв'язок, тоді R^1 не являє собою ціано групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, або амінокарбоніламіно групу;

коли alk являє собою $-CH_2-$, Y являє собою кисень та R^1 являє собою феніл, кільце A не являє собою циклоалкіл;

коли alk являє собою зв'язок, Y являє собою зв'язок, кільце A являє собою феніл, тоді R^1 не

являє собою гетероцикл, заміщений гетероцикл або аміноацилокси групу;

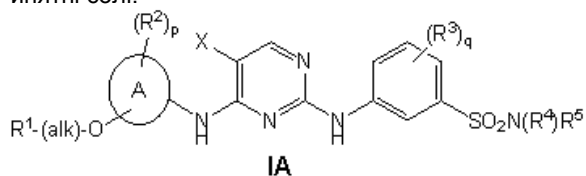
коли Y або $R^1-alk-Y$ забезпечують прямий зв'язок або $-NR^7C(O)O-$ або

$-NR^7C(O)NR^7-$ до кільця A , тоді R^7 являє собою водень; та

коли Y являє собою $-C(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)-$, $-OC(O)NR^7-$, $-NR^7C(O)O-$ або $-NR^7C(O)NR^7-$ та alk являє собою зв'язок, тоді R^1 не являє собою ацил, ациламіно групу, аміноацил або амінокарбоніламіно групу.

Коли R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} та Ba^{2+} , азот сульфонаміду міг би нести негативний заряд, але протийон міг би бути пов'язаний з двома материнськими молекулярними іонами, або альтернативно, могла б бути інша група на кільці, яка може забезпечити інший аніон. Наприклад, хлорид або подібні аніони можуть бути використані для компенсування заряду двовалентного металу (наприклад, $Mg^{++}Cl^-$ тощо).

Певні варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структуру формули IA, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

R вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл та заміщений циклоалкіл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індолил або бензімідазоліл;

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R^1 вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, ацил, аміноацилокси групу, та амінокарбоніламіно групу;

p являє собою 0, 1, 2 або 3, коли кільце A являє собою одне кільце, або p являє собою 0, 1, 2, 3, 4, або 5, коли кільце A включає декілька кілець;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, замі-

щений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

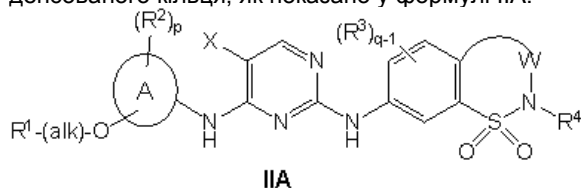
кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

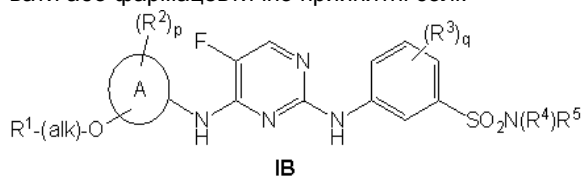
коли q являє собою 1, 2 або 3, R^5 може бути сполучений з однією R^3 групою, альфа прикріпленою до нього, що приводить до утворення сконденсованого кільця, як показано у формулі IIA:



де W вибирають з групи, що включає C_1 - C_3 алкілен, заміщений C_1 - C_3 алкілен, C_2 - C_3 алкенілен та заміщений C_2 - C_3 алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення.

Переважаю кільце A являє собою феніл.

Інші варіанти втілення включають сполуки, що мають структуру формули IB, та їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій:

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R^1 вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетеро-

цикл, ацил, аміноацилокси групу та амінокарбоніламіно групу;

r являє собою 0, 1, 2 або 3, коли кільце A являє собою одне кільце, або p являє собою 0, 1, 2, 3, 4, або 5, коли кільце A включає декілька кілець;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

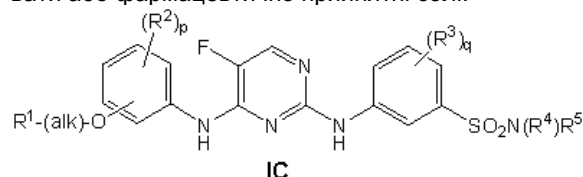
q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Інші варіанти втілення забезпечують сполуки, що мають структуру формули IC, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій:

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R^1 вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, ацил, аміноацилокси групу, та амінокарбоніламіно групу;

r являє собою 0, 1, 2 або 3, коли кільце A являє собою одне кільце, або p являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5, коли кільце A включає декілька кілець;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений

гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

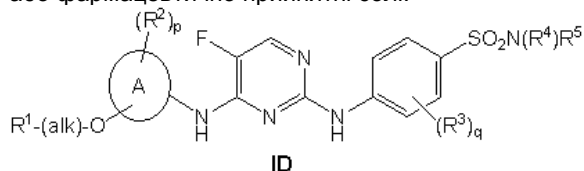
q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $^+N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Інші варіанти втілення включають сполуки, що мають структуру формули ID, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій:

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R^1 вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, ацил, аміноацилокси групу та амінокарбоніламіно групу;

r являє собою 0, 1, 2 або 3, коли кільце A являє собою одне кільце, або r являє собою 0, 1, 2, 3, 4, або 5, коли кільце A включає декілька кілець;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу, та гало групу, або два R^2 на одному вуглеці утворюють оксо групу ($=O$);

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та

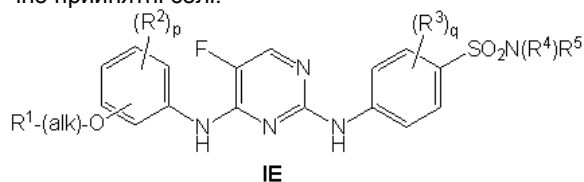
заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $^+N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Ще одні кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IE, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій:

alk являє собою зв'язок або алкіленову групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

R^1 вибирають з групи, що включає ціано групу, ациламіно групу, аміноацил, арил, заміщений арил, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбоксил складний ефір окси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероцикл, заміщений гетероцикл, ацил, аміноацилокси групу, та амінокарбоніламіно групу;

r являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу, та гало групу, або два R^2 на одному вуглеці утворюють оксо групу ($=O$);

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

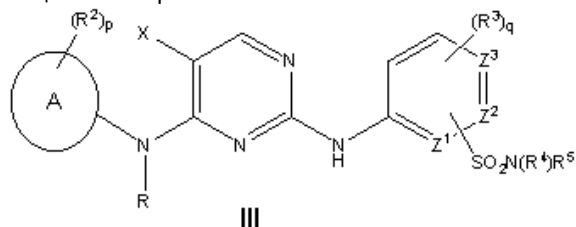
R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $^+N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони

прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу III, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

R вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл та заміщений циклоалкіл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

p являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R² незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклокси групу, заміщену гетероциклокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, сульфоніл, оксо групу, нітро групу та гало групу;

Z¹, Z², та Z³ кожен незалежно являє собою вуглець або азот, де якщо Z¹ являє собою азот, тоді Z² та Z³ являє собою вуглець, якщо Z² являє собою азот, тоді Z¹ та Z³ являє собою вуглець, та якщо Z³ являє собою азот, тоді Z¹ та Z² являє собою вуглець, де якщо Z¹, Z², або Z³ являє собою азот, тоді SO₂R⁴R⁵ не прикріплений до азоту;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

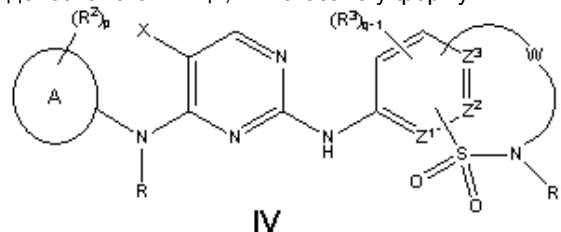
кожен R³ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M⁺, де M⁺ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K⁺, Na⁺, Li⁺ або ⁺N(R⁶)₄, де R⁶ являє собою водень або алкіл, та азот групи SO₂NR⁴R⁵ являє собою N⁻; або

R⁴ або R⁵ являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca²⁺, Mg²⁺, та

Ba²⁺, та азот групи SO₂NR⁴R⁵ являє собою N⁻; або R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

коли q являє собою 1, 2 або 3, R⁵ може бути сполучений з однією R³ групою, альфа прикріпленою до нього, що приводить до утворення сконденсованого кільця, як показано у формулі IV:



IV

де W вибирають з групи, що включає C₁-C₃ алкілен, заміщений C₁-C₃ алкілен, C₂-C₃ алкенілен та заміщений C₂-C₃ алкенілен де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, S(O), S(O)₂, C(O), або NR⁶ де R⁶ вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у -N=C< місці ненасичення;

за умови, що:

якщо p=0, тоді X не являє собою бром;

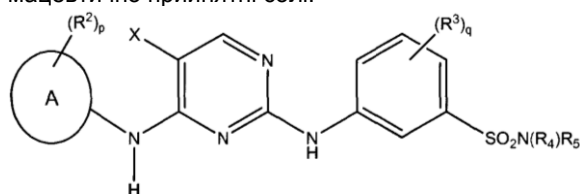
якщо кільце A являє собою циклоалкіл, тоді X не являє собою бром;

якщо p=2 та кожен з R² являє собою метокси групу, гало групу, тригалометил або тригалометокси групу, тоді R⁴ та R⁵ не являє собою водень та один метил;

якщо p=2 та R² являє собою фтор та метил, тоді R не являє собою заміщений алкеніл; та

якщо кільце A являє собою феніл, p = 1 та R² являє собою хлор, тоді R⁴ та R⁵ не являє собою водень та один метил.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IIIA, їх проліки, сольвати, або фармацевтично прийнятні солі:



IIIA

у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

p являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R² незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену

аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу, кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, нітро групу та гало групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IIIA, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі,

у якій:

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце A не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

p являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

X являє собою фтор або метил; та

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IIIA, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі, у якій:

кільце A являє собою феніл;

r являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

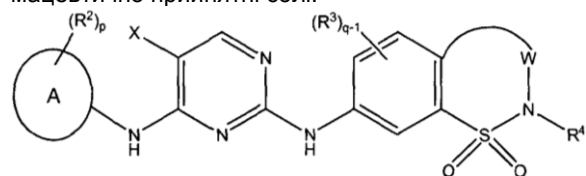
кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

X являє собою фтор або метил; та

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IVA, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



IVA

у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

кільце A вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетеро-

цикл, де кільце А не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

р являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, сульфоніл, оксо групу, нітро групу та гало групу;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи SO_2NR^4 являє собою N^- ; або

R^4 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи SO_2NR^4 являє собою N^- ;

q-1 являє собою 0, 1 або 2; та

W вибирають з групи, що включає C_1-C_3 алкілен, заміщений C_1-C_3 алкілен, C_2-C_3 алкенілен та заміщений C_2-C_3 алкенілен де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення;

за умови, що:

якщо $p=0$, тоді X не являє собою бром;

якщо кільце А являє собою циклоалкіл, тоді X не являє собою бром;

якщо $p=2$ та кожен з R^2 являє собою метокси групу, гало групу, тригалометил або тригалометокси групу, тоді R^4 та R^5 не являє собою водень та один метил;

якщо $p=2$ та R^2 являє собою фтор та метил, тоді R не являє собою заміщений алкеніл; та

якщо кільце А являє собою феніл, $p = 1$ та R^2 являє собою хлор, тоді R^4 та R^5 не являє собою водень та один метил.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IVA, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

кільце А являє собою феніл;

р являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, сульфоніл, оксо групу, нітро групу та гало групу;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи SO_2NR^4 являє собою N^- ; або

R^4 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи SO_2NR^4 являє собою N^- ;

q-1 являє собою 0, 1 або 2; та

W вибирають з групи, що включає C_1-C_3 алкілен, заміщений C_1-C_3 алкілен, C_2-C_3 алкенілен та заміщений C_2-C_3 алкенілен де один або більше атомів вуглецю замінені залишком, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення;

за умови, що:

якщо $p=0$, тоді X не являє собою бром;

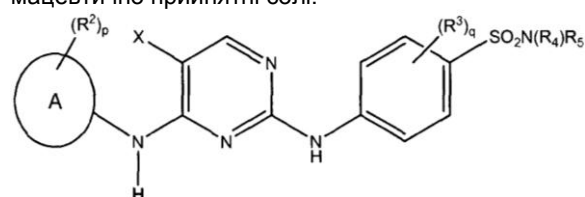
якщо кільце А являє собою циклоалкіл, тоді X не являє собою бром;

якщо $p=2$ та кожен з R^2 являє собою метокси групу, гало групу, тригалометил або тригалометокси групу, тоді R^4 та R^5 не являє собою водень та один метил;

якщо $p=2$ та R^2 являє собою фтор та метил, тоді R не являє собою заміщений алкеніл; та

якщо кільце А являє собою феніл, $p = 1$ та R^2 являє собою хлор, тоді R^4 та R^5 не являє собою водень та один метил.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки що мають структурну формулу IIIB, їх проліки, сольвати, або фармацевтично прийнятні солі:



IIIB

у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, замі-

щений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

кільце А вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце А не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

р являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IIIB, їх проліки, сольвати, або фармацевтично прийнятні солі, у якій:

Х являє собою фтор або метил;

кільце А вибирають з групи, що включає арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл та гетероцикл, де кільце А не являє собою індоліл або бензімідазоліл;

р являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоал-

кіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу IIIB, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі, у якій:

Х являє собою фтор або метил;

кільце А являє собою феніл;

р являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^2 незалежно вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, арил, заміщений арил, арилокси групу, заміщену арилокси групу, ціано групу, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкокси групу, заміщену циклоалкокси групу, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилокси групу, заміщену гетероарилокси групу, гетероцикл, заміщений гетероцикл, гетероциклілокси групу, заміщену гетероциклілокси групу, аміноацил, аміноацилокси групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, карбонат складний ефір, нітро групу та гало групу;

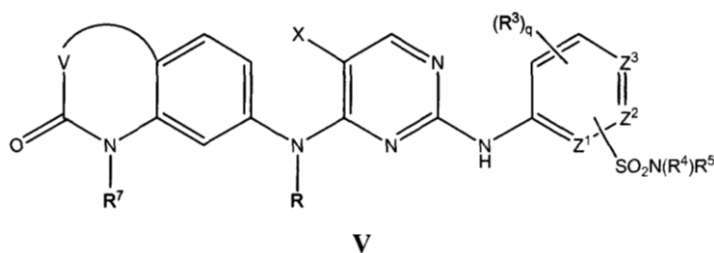
q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу V, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі, у якій:



V

у якій:

X вибирають з групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, аміно групу, заміщену аміно групу, карбоксил, карбоксил складний ефір, ціано групу, гало групу, нітро групу, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл;

R вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, циклоалкіл та заміщений циклоалкіл;

Z¹, Z² та Z³ кожен незалежно являє собою вуглець або азот, де якщо Z¹ являє собою азот, тоді Z² та Z³ являє собою вуглець, якщо Z² являє собою азот, тоді Z¹ та Z³ являє собою вуглець, та якщо Z³ являє собою азот, тоді Z¹ та Z² являє собою вуглець, де якщо Z¹, Z², або Z³ являє собою азот, тоді SO₂N⁴R⁵ не прикріплений до азоту;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R³ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M⁺, де M⁺ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K⁺, Na⁺, Li⁺ або ⁺N(R⁶)₄, де R⁶

являє собою водень або алкіл, та азот групи SO₂N⁴R⁵ являє собою N⁻; або

R⁴ або R⁵ являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca²⁺, Mg²⁺, та Ba²⁺, та азот групи SO₂N⁴R⁵ являє собою N⁻; або

R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

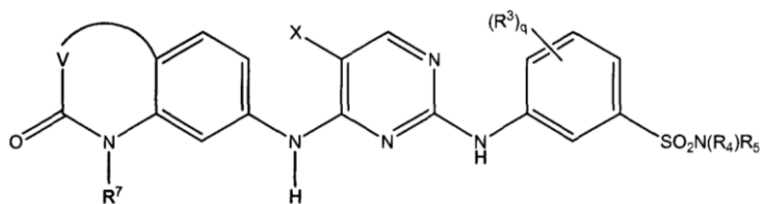
R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу;

R⁷ вибирають з групи, що включає водень, алкіл або заміщений алкіл; та

V вибирають з групи, що включає C₁-C₃ алкілен, заміщений C₁-C₃ алкілен, C₂-C₃ алкенілен та заміщений C₂-C₃ алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним з кисню, сірки, S(O), S(O)₂, або NR⁸, де R⁸ вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у -N=C< місці ненасичення.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки що мають структурну формулу VA, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі, у якій:



VA

у якій:

X являє собою фтор або метил;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R³ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M⁺, де M⁺ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K⁺, Na⁺, Li⁺ або ⁺N(R⁶)₄, де R⁶ являє собою водень або алкіл, та азот групи SO₂N⁴R⁵ являє собою N⁻; або

R⁴ або R⁵ являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca²⁺, Mg²⁺, та

Ba²⁺, та азот групи SO₂N⁴R⁵ являє собою N⁻; або

R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

R⁴ та R⁵ незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

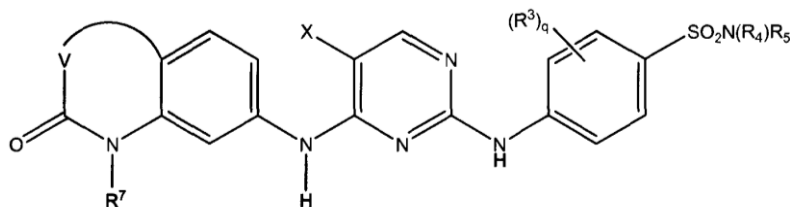
R⁴ та R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу;

R⁷ вибирають з групи, що включає водень, алкіл або заміщений алкіл; та

V вибирають з групи, що включає C₁-C₃ алкілен, заміщений C₁-C₃ алкілен, C₂-C₃ алкенілен та заміщений C₂-C₃ алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним з

кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення.

Додаткові інші кращі варіанти втілення даного винаходу забезпечують сполуки, що мають структурну формулу VB, їх проліки, сольвати або фармацевтично прийнятні солі, у якій:



VB

у якій:

X являє собою фтор або метил;

q являє собою 0, 1, 2 або 3;

кожен R^3 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, алкокси групу, заміщену алкокси групу, циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, гало групу, гетероцикл та заміщений гетероцикл;

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл, ацил та M^+ , де M^+ являє собою протийон металу, вибраний з групи, що включає K^+ , Na^+ , Li^+ або $N(R^6)_4$, де R^6 являє собою водень або алкіл, та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 або R^5 являє собою двовалентний протийон, вибраний з групи, що включає Ca^{2+} , Mg^{2+} , та Ba^{2+} , та азот групи $SO_2NR^4R^5$ являє собою N^- ; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу; або

R^4 та R^5 незалежно вибирають з групи, що включає водень, алкіл, заміщений алкіл та ацил; або

R^4 та R^5 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють гетероциклічну або заміщену гетероциклічну групу;

R^7 вибирають з групи, що включає водень, алкіл або заміщений алкіл; та

V вибирають з групи, що включає C_1 - C_3 алкілен, заміщений C_1 - C_3 алкілен, C_2 - C_3 алкенілен та заміщений C_2 - C_3 алкенілен, де один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним з кисню, сірки, $S(O)$, $S(O)_2$, або NR^8 , де R^8 вибирають з групи, що включає водень та алкіл або являє собою зв'язок, що приймає участь у $-N=C<$ місці ненасичення.

Спеціалісти, кваліфіковані у даній галузі техніки, розуміють, що 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі, можуть включати функціональні групи, які можуть бути замасковані прогрупами для створення проліків. Такі проліки, як правило, але не обов'язково, є фармакологічно неактивними до перетворення їх у активну лікарську форму. Справді, багато з 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, розкритих у даному винаході, включають прозалишки, які можуть бути гідролізовані або іншим чином розщеплені в умовах застосування. Наприклад, складноефірні групи зазвичай піддають каталізованому кислоту гідролізу з одержанням вихідної карбонової кислоти

при піддаванні кислотним умовам шлунку, або каталізованому основою гідролізу при піддаванні основним умовам кишкового або крові. Таким чином, при введенні суб'єкту перорально, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, які включають складноефірні залишки, можуть розглядатися як проліки їх відповідної карбонової кислоти, незважаючи на те, чи є складноефірна форма фармакологічно активною.

Механізм, за яким прогрупа(и) метаболізується(ються), не є критичним, та може бути спричиненим, наприклад, гідролізом у кислотних умовах шлунку, як описано вище, та/або ферментами, присутніми у травному тракті та/або тканинах або органах тіла. Справді, прогрупа(и) може(уть) бути вибрана(и) для метаболізування у певному місці у організмі. Наприклад, багато складних ефірів розщеплюються у кислотних умовах, що знаходяться у шлунку. Проліки, розроблені для хімічного розщеплення у шлунку до активного 2,4-заміщеного піримідиндіаміну, можуть використовувати прогрупи, включаючи такі складні ефіри. Альтернативно, прогрупи можуть бути розроблені для метаболізування у присутності ферментів, таких як естерази, амідази, ліполази, фосфатази, включаючи АТРази та кінлази тощо. Прогрупи, включаючи зв'язки, здатні метаболізуватися *in vivo*, добре відомі, та включають, як приклад та без обмеження, ефіри, тіоефіри, силілефіри, силілтіоефіри, складні ефіри, тіоскладні ефіри, карбонати, тіокарбонати, карбамати, тіокарбамати, сечовини, тіосечовини, карбоксаміди, тощо. У деяких випадках, може бути вибрана група "прекурсор", яку окислюють окисними ферментами, такими як, наприклад, цитохром P450 печінки, до групи, що може бути метаболізована.

У проліках, будь-який доступний функціональний залишок може бути замаскований прогрупою з одержанням проліків. Функціональні групи у 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполуках, які можуть бути замасковані прогрупою для включення у прозалишок, включають, не обмежуючись наведеними, аміни (первинний та вторинний), гідроксили, сульфаніли (тіоли), карбоксили, тощо. Широкий ряд прогруп, а також отримані прозалишки, прийнятні для маскування функціональних груп у активних 2,4-піримідиндіамінних сполуках з одержанням проліків, добре відомі у даній галузі техніки. Наприклад, гідроксильна функціональна група може бути замаскована як сульфонатний, складноефір-

ний або карбонатний прозалишок, який може бути гідролізований *in vivo* з одержанням гідроксильної групи. Аміно функціональна група може бути замаскована як амідний, карбаматний, імінний, сечовинний, фосфенільний, фосфорильний або сульфенільний прозалишок, який може бути гідролізований *in vivo* з одержанням аміно групи. Карбоксильна група може бути замаскована як складно-ефірний (включаючи силіл- складні ефіри та тіо-складні ефіри), амідний або гідразидний прозалишок, який може бути гідролізований *in vivo* з одержанням карбоксильної групи. Інші специфічні приклади прийнятих прогруп та їх відповідних прозалишків стануть зрозумілими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки. Всі з цих прогруп, окремо або у комбінаціях, можуть бути включені у проліки.

У деяких варіантах втілення 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук та способів застосування сполук, прогрупа(и) може(уть) бути прикріплена(и) до будь-якого прийнятного первинного або вторинного аміну, включаючи, наприклад, N2 атом азоту 2,4-піримідиндіамінного залишку, N4 атом азоту 2,4-піримідиндіамінного залишку, та/або первинний або вторинний атом азоту, включений у замісник на 2,4-піримідиндіамінній сполуці.

У певних варіантах втілення 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки та способів застосування сполук, проліки, розкриті у цьому описі, являють собою 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, які заміщені на N4 азоті 2,4-піримідиндіамінного залишку заміщенням або незаміщенням азот-вмісним біциклічним кільцем, яке включає принаймні одну прогрупу на одному або більше з таких як: атом(и) азоту біциклічного кільця, N2 азот 2,4-піримідиндіамінного залишку та/або N4 азот 2,4-піримідиндіамінного залишку.

Як зазначено вище, особливість прогрупи не є критичною, за умови, що вона може бути метаболізована у бажаних умовах застосування, наприклад, у кислотних умовах, що знаходяться у шлунку, та/або ферментами, знайденими *in vivo*, з одержанням біологічно активної групи, наприклад, 2,4-заміщених піримідиндіамінів, як розкрито у цьому описі. Таким чином, кваліфіковані у даній галузі спеціалісти розуміють, що прогрупа може включати фактично будь-яку відому або пізніше відкрити гідроксильну, амінну або тіольну захисну групу. Необмежуючі приклади прийнятих захисних груп можуть бути знайдені, наприклад, у *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (особливо сторінки 10-142 (спирти, 277-308 (тіоли) та 309-405 (аміни), розкриття яких включене у даний опис шляхом посилання).

Крім того, особливість прогрупи(прогруп) також може бути вибрана таким чином, щоб надати пролікам бажаних характеристик. Наприклад, ліпофільні групи можуть бути використані для зниження розчинності у воді та гідрофільні групи можуть бути використані для збільшення розчинності у воді. Таким чином, можуть бути одержані проліки, специфічно розроблені для селективних способів застосування. Прогрупа також може бути розроблена для надання пролікам інших властивостей,

таких як, наприклад, покращена пасивна кишкова абсорбція, покращена транспорт-опосередкована кишкова абсорбція, захист проти швидкого метаболізму (проліки повільного вивільнення), ткане-селективна доставка, пасивне збагачення у цільових тканинах, мішень-специфічні транспортери, тощо. Групи, здатні надавати пролікам ці характеристики, добре відомі та описані, наприклад, у Etmayer et al., 2004, J. Med. Chem. 47(10): 2393-2404, розкриття якого включене у даний опис шляхом посилання. Всі з цих різних груп, описаних у зазначених посиланнях, можуть бути використані у проліках, розкритих у цьому описі.

Як зазначено вище, прогрупа(и) також можуть бути вибрані для підвищення розчинності проліків у воді у порівнянні з активним лікарським засобом. Таким чином, прогрупа(и) може(уть) включати або може(уть) являти собою групу(и), прийнятну(і) для надання молекулам лікарського засобу покращеної розчинності у воді. Такі групи добре відомі та включають, як приклад та без обмеження, ліпофільні групи, такі як алкільні, арильні, арилалкільні або циклогетероалкільні групи, заміщені одним або більше з таких як: амін, спирт, карбонова кислота, фосфорна кислота, сульфоксид, цукор, амінокислота, тіол, поліол, ефір, тіоефір та четвертинна амінна сіль.

Придатність будь-якої певної прогрупи для бажаного способу застосування може бути підтверджена у біохімічних дослідженнях. Наприклад, якщо проліки не повинні вводитися шляхом ін'єкції у певну тканину або орган, та особливості різних ферментів, експресованих у тканині або органі, відомі, певні проліки можуть бути протестовані на метаболізм у біохімічних дослідженнях з виділенням(и) ферментом(ами). Альтернативно, певні проліки можуть бути протестовані на метаболізм до активної 2,4-заміщеної піримідиндіамінної сполуки з екстрактами тканини та/або органу. Використання екстрактів тканини та/або органу може бути особливо зручним, коли особливість(ості) ферментів, експресованих у цільових тканинах або органах, не відома, або у випадках, коли виділені ферменти не є легко доступними. Кваліфіковані у даній галузі спеціалісти будуть здатні легко вибрати прогрупи, що мають метаболічні властивості (такі як кінетика), прийнятні для певних застосувань, використовуючи такі *in vitro* тести. Звичайно, специфічні проліки також могли б бути протестовані на прийнятний метаболізм у *in vitro* тваринних моделях.

Численні посилання описують застосування та синтез проліків, включаючи, наприклад, Etmayer et al., *ibid* та Bungaard et al., (1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507, Крім того, одержання та застосування проліків 2,4-піримідиндіамінів специфічно розкриті у Попередній патентній заявці США 60/654,620, поданій 18 лютого 2005 року, озаглавленої "Піримідиндіамінові проліки та їх застосування," розкриття якої включене у даний опис шляхом посилання у її повноті.

Спеціаліст, посередньо кваліфікований у даній галузі техніки, розуміє, що багато зі сполук та їх проліків, а також різних видів сполук, специфічно описані та/або проілюстровані у цьому описі, мо-

жуть показувати явище таутомеризації, конформаційної ізомерії, геометричної ізомерії та/або оптичної ізомерії. Наприклад, сполуки та проліки даного винаходу можуть включати один або більше хіральних центрів та/або подвійні зв'язки та як наслідок можуть існувати як стереоізомери, такі як подвійнозв'язкові ізомери (тобто геометричні ізомери), енантіомери та діастереомери та їх суміші, такі як рацемічні суміші. Як інший приклад, сполуки та проліки даного винаходу можуть існувати у декількох таутомерних формах, включаючи енольну форму, кето форму та їх суміші. Так як різні назви сполук, формули та малюнки сполук у цьому описі та Формулі винаходу можуть представляти тільки один з можливих таутомерних, конформаційних ізомерних, оптичних ізомерних або геометричних ізомерних форм, слід розуміти, що даний винахід включає будь-яку з таутомерних, конформаційних ізомерних, оптичних ізомерних або геометричних ізомерних форм сполук або проліків, що мають одну або більше корисностей, розкритих у цьому описі, а також суміші цих різних ізомерних форм. Атропоізомери являють собою стереоізомери, що одержують з ускладненого обертання навколо простих зв'язків, де бар'єр для обертання є достатньо високим для того, щоб дозволити виділити конфірмаційні ізомери (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, 1994; розділ 14). Атропоізомеризм є важливим, так як він вводить елемент хіральності за відсутності стереогенних атомів. Розуміють, що даний винахід включає аттропоізомери, наприклад, у випадках обмеженого обертання навколо зв'язків між ядерною структурою 2,4-піримідиндіаміну та групами, прикріпленими до них, або, наприклад, навколо зв'язків між А кільцем або кільцем, що несе Z^{1-3} та відповідними групами, прикріпленими до них. Слід розуміти, що сполуки, включені у даний винахід, за винятком форм ізомеризму, є хімічно стабільними та можуть бути виділені.

В залежності від природи різних замісників, 2,4-піримідиндіамінні сполуки та проліки даного винаходу можуть бути у формі солей. Такі солі включають солі, прийнятні для фармацевтичних застосувань ("фармацевтично-прийнятні солі"), солі, прийнятні для ветеринарних застосувань, тощо. Такі солі можуть бути одержані з кислот або основ, як добре відомо у даній галузі техніки.

У одному варіанті втілення, сіль являє собою фармацевтично прийнятну сіль. В основному, фармацевтично прийнятні солі являють собою ті солі, які зберігають в основному одну або більше бажаних фармакологічних активностей вихідної сполу-

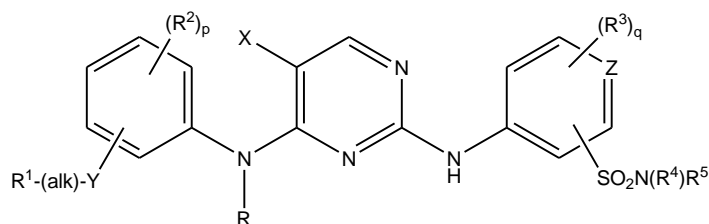
ки та які є прийнятними для введення людям. Фармацевтично прийнятні солі включають солі приєднання кислоти, утворені з неорганічними кислотами або органічними кислотами. Неорганічні кислоти, прийнятні для утворення фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти включають, як приклад та без обмеження, галогеноводневі кислоти (наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодисто-воднева кислота, тощо), сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та подібні. Органічні кислоти, прийнятні для утворення фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти включають, як приклад та без обмеження, оцтову кислоту, трифтор-оцтову кислоту, пропіонову кислоту, капронову кислоту, циклопентанпропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, піровиноградну кислоту, молочну кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, яблучну кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, пальмітинову кислоту, бензойну кислоту, 3-(4-гідроксибензоїл)-бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, алкілсульфонові кислоти (наприклад, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 1,2-етан-дисульфонову кислоту, 2-гідроксиетансульфонову кислоту, тощо), арилсульфонові кислоти (наприклад, бензолсульфонову кислоту, 4-хлорбензолсульфонову кислоту, 2-нафталенсульфонову кислоту, 4-толуолсульфонову кислоту, камфорсульфонову кислоту, тощо), 4-метилбіцикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбонову кислоту, глюкөгептонову кислоту, 3-фенілпропіонову кислоту, триметилоцтову кислоту, третинну бутилоцтову кислоту, лаурил-сірчану кислоту, глюконову кислоту, глутамінову кислоту, гідроксинафтойну кислоту, саліцилову кислоту, стеаринову кислоту, муконову кислоту та подібні.

Фармацевтично прийнятні солі також включають солі, утворені, коли присутній кислотний протон у вихідній сполуці або замінений іоном металу (наприклад, іоном лужного металу, іоном лужно-земельного металу або іоном алюмінію) або координується з органічною основою (наприклад, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін, морфолін, піперидин, диметиламін, діетиламін, триетиламін, амоній тощо).

2,4-піримідиндіамінні сполуки та їх проліки, а також їх солі, також можуть бути у формі гідратів, сольватів та N-оксидів, а також є добре відомими у даній галузі техніки.

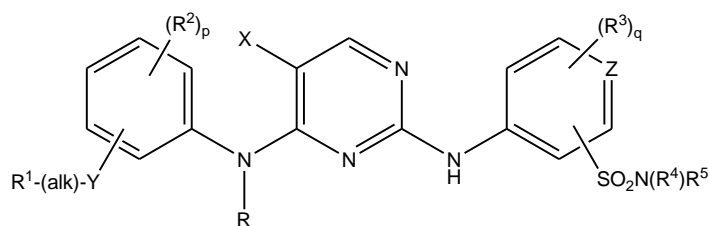
У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуку або її стереоізомер, таутомер, проліки, сольват або фармацевтично прийнятну сіль, вибрану з Таблиць I-XI.

ТАБЛИЦЯ І



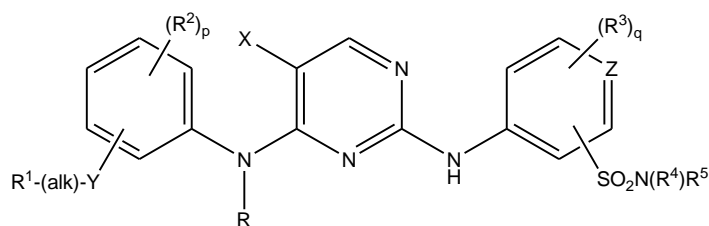
#	R ¹ -	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-1	3-NC-	-CH ₂ -O-	4,5-ди-OMe	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-2	3-NC-	-CH ₂ -O-	4,5-ди-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-3	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-4	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-5	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Ме-піперазин-1-іл)
I-6	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Ме-піперазин-1-іл)
I-7	3-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-8	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-iPr	3-SO ₂ NH ₂
I-9	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-(4-Ме-піперазин-1-іл)	3-SO ₂ NH ₂
I-10	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-(4-Ме-піперазин-1-іл)	3-SO ₂ NH ₂
I-11	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-12	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-13	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-14	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-15	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me ₃ SiC≡C-	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-16	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-17	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-18	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Ме-піперазин-1-іл)
I-19	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Ме-піперазин-1-іл)
I-20	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-21	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-22	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-23	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-24	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-25	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-26	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-27	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-28	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
I-29	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-30	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-31	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-32	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-33	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-34	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-35	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-36	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-37	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)j-Pr
I-38	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)Me)
I-39	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)j-Pr)
I-40	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Ме-піперазин-1-іл)
I-41	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-42	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-43	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-44	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-45	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-46	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-47	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-48	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-49	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et

ТАБЛИЦЯ І



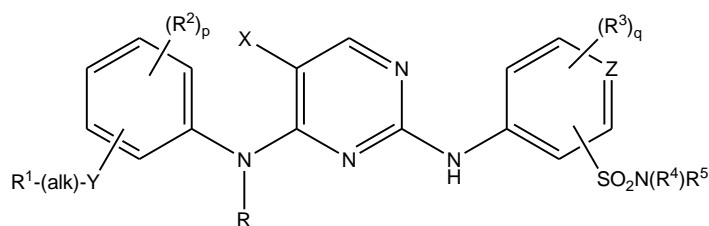
#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
I-50	4-NC-	-CH₂-O-	3-CH₂OH	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-51	4-NC-	-CH₂-O-	3-CH₂OH	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-52	4-NC-	-CH₂-O-	3-(1- ціанометил- (1H)-піразол-3- іл)-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-53	4-NC-	-CH₂-O-	3-(1- ціанометил- (1H)-піразол-3- іл)-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-54	4-NC-	-CH₂-O-	3-(1- ціанометил- (1H)-піразол-3- іл)-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-55	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	N	-	2-SO₂NH₂
I-56	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-OMe	3-SO₂NH₂
I-57	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	-	4-SO₂NH₂
I-58	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	-	3-SO₂NH₂
I-59	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-60	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-61	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-62	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-63	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-64	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO₂NH₂
I-65	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-66	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-67	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-68	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-69	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-70	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	3-OMe	4-SO₂NH₂
I-71	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-72	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-73	4-NC-	-C(Me)₂O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-74	4-NC-	-C(Me)₂O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-75	4-NC-	-C(Me)₂O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-76	4-NC-	-C(Me)₂O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-77	4-NC-	-C(Me)₂O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO₂NH₂
I-78	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-79	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-80	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	3-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-81	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-82	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-83	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-84	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-85	4-NC-	-CH₂C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-86	4-NC-	CH₂C(O)N(CH₃)	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-87	4-NC-	CH₂C(O)N(CH₃)	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-88	3-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-89	3-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂(4-Ме- піперазин-1-іл)
I-90	3-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-91	3-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-92	4-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-93	4-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-94	4-NH₂C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂

ТАБЛИЦЯ І



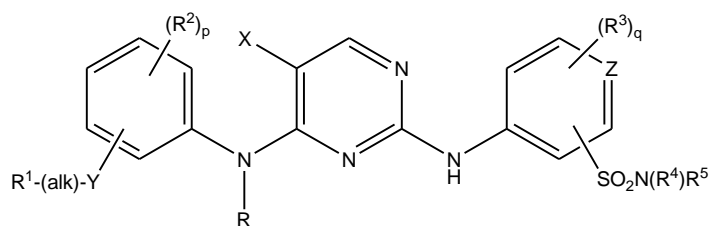
#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-95	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-96	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-97	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-98	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-99	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-100	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-101	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-102	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-103	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-104	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-105	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-106	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-107	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-108	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-109	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-110	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-111	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-112	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-піперазин-1-іл)
I-113	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-114	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-115	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-116	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-117	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-118	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-119	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-120	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-121	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-122	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-123	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-124	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5-ди-Ме	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-125	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-126	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-127	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-128	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-129	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-130	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-131	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-132	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-133	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-134	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-135	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-136	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-137	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-138	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-139	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-140	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-141	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-142	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-143	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-144	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-145	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-146	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-147	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-148	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-149	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-150	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-151	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-152	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ І



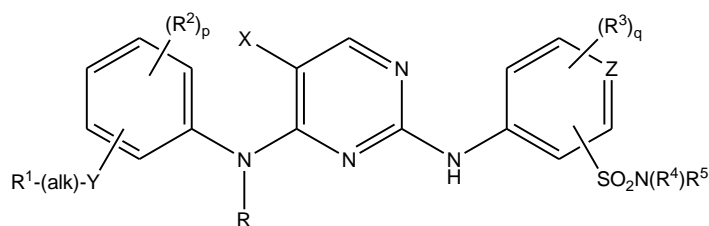
#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _x	SO₂NR⁴R⁵
I-153	4-MeNHC(O)-	-CH₂-O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
I-154	4-MeNHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO₂NH₂
I-155	4-MeNHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO₂NH₂
I-156	4-MeNHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-157	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-158	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-159	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-160	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-161	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-162	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-163	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-164	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	N	-	2-SO₂NH₂
I-165	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-166	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-167	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-168	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-169	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-170	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-171	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-172	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-173	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-174	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-175	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-176	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-177	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-178	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-179	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	-	3-SO₂NH₂
I-180	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-181	4-піридин-2-іл-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	-	4-SO₂NH₂
I-182	3-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-183	3-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-184	3-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-185	3-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-186	3-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-187	3-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-188	4-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-189	4-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-190	4-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-191	4-піридин-3-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-192	4-піридин-3-іл-	-CH₂-S-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-193	4-піридин-4-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-194	4-піридин-4-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-195	4-піридин-4-іл-	-CH₂-O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO₂NHMe
I-196	4-піридин-4-іл-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-197	4-(3-метил-(1H)-піразол-5-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-198	4-(1,3-диметил-(1H)-піразол-5-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-199	4-(1-бензил-3-метил-(1H)-піразол-5-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-200	4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-тріазол-5-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-201	4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-тріазол-5-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂

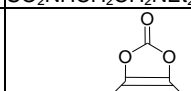
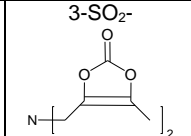
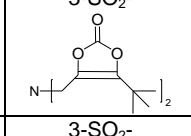
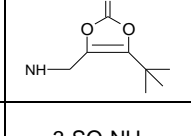
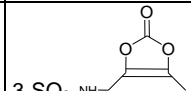
ТАБЛИЦЯ І



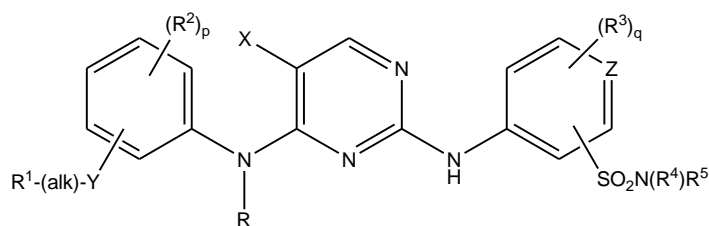
#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
I-202	4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-203	3-морфолін-1-іл-	-CH₂CH₂-O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-204	3-морфолін-1-іл-	-CH₂CH₂-O-	4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-205	4-морфолін-1-іл-	-CH₂CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-206	4-морфолін-1-іл-	-CH₂CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-207	4-морфолін-1-іл-	-CH₂CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂-(морфолін-1-іл)
I-208	3-морфолін-1-іл-C(O)-	-CH₂-O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-209	3-морфолін-1-іл-C(O)-	-CH₂-O-	4-Me	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-210	4-морфолін-1-іл-C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-211	4-морфолін-1-іл-C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-212	4-морфолін-1-іл-C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-213	4-CH₃-C(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHC(O)Et
I-214	3-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-215	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂C(O)OMe
I-216	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO₂NH₂
I-217	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO₂NH₂
I-218	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO₂NH₂
I-219	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-220	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
I-221	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-222	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-223	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO₂NH₂
I-224	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO₂NH₂
I-225	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	Me	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-226	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	3-F	Me	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-227	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	CH₂CO₂Me	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-228	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHC(O)Et
I-229	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHC(O)j-Pr
I-230	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-231	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-232	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHC(O)Me
I-233	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-234	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-235	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-236	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHC(O)Et

ТАБЛИЦЯ І



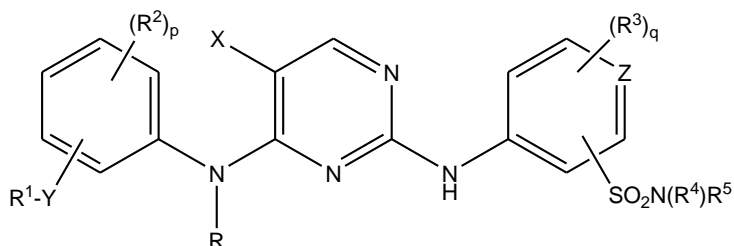
#	R ¹ -	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
	3-іл)-							
I-237	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-238	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-239	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-240	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-241	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-242	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-243	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-244	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-245	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-246	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-247	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	
I-248	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	
I-249	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	
I-250	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	
I-251	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-(4-Ме-піперазин-1-іл)	3-SO ₂ NH ₂
I-252	3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-253	3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-254	3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-255	3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-256	3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-257	3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	
I-258	4-((3-метил-1,2,4-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ І



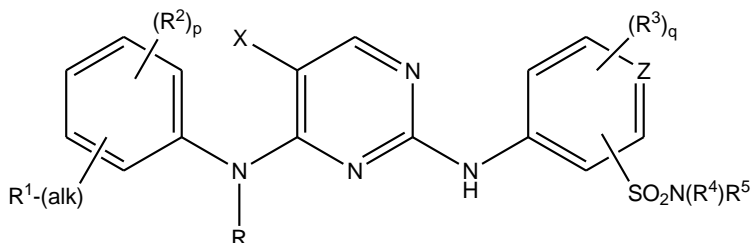
#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO ₂ NR⁴R⁵
	оксадіазол-5-іл)-							
I-259	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-260	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-261	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-262	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-263	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-264	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-265	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl-3-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-266	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-267	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-268	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-269	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	Me	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-270	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	Me	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-271	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	6-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NEt ₂
I-272	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ -піперидин-1-іл
I-273	4-((3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
I-274	4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Мет-піперазин-1-іл)
I-275	4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-276	4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-277	4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-278	4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-279	4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-280	4-(2-Мет-тіазол-4-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-281	4-(2-Мет-тіазол-4-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-282	4-(2-Мет-тіазол-4-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-283	4-(2-Мет-тіазол-4-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-284	4-(2-Мет-тіазол-4-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-285	4-(2-Мет-тіазол-4-іл)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ II



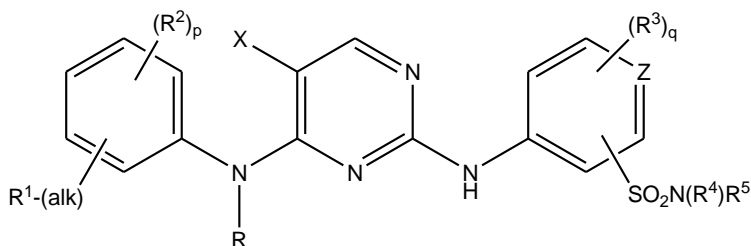
#	R ¹ -	-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
II-1	3-(N-Ме-піперидин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-2	3-(N-Ме-піперидин-4-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-3	4-(N-Ме-піперидин-3-іл)-	-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-4	4-(N-Ме-піперидин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-5	4-(N-Ме-піперидин-4-іл)-	-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-6	4-(N-Ме-піперидин-4-іл)-	-O-	3-CF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-7	4-(N-Ме-піперидин-4-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-8	4-(N-Ме-піперидин-4-іл)-	-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-9	4-(N-Ме-піролідин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
II-10	4-(N-Ме-піролідин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-11	4-(піридин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
II-12	4-(піридин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-13	4-(піридин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
II-14	4-(піридин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHMe
II-15	4-(піридин-3-іл)-	-O-	-	H	F	C	3-SO ₂ NH ₂	4-SO ₂ NH ₂
II-16	4-(піридин-4-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-17	4-(піридин-4-іл)-	-O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
II-18	4-(піридин-4-іл)-	-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
II-19	4-(1-метил-(1H)-піразол-3-іл)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-20	4-(2-етил-(2H)-піразол-3-іл)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-21	4-(2-метил-(2H)-піразол-3-іл)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-22	4-(піразол-(2H)-3-іл)-	-NHC(O)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ III



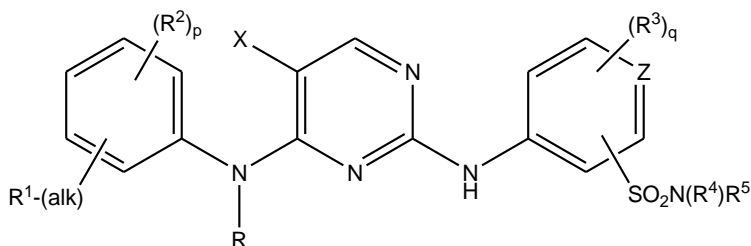
#	R ¹ -	-alk-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-1	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-2	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
III-3	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-4	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-5	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-піперазин-1-іл)
III-6	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-піперазин-1-іл)
III-7	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-8	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-9	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	3-OMe	4-SO ₂ NH ₂
III-10	4-NC-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
III-11	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-12	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-13	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-14	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-15	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-16	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
III-17	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-18	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ III



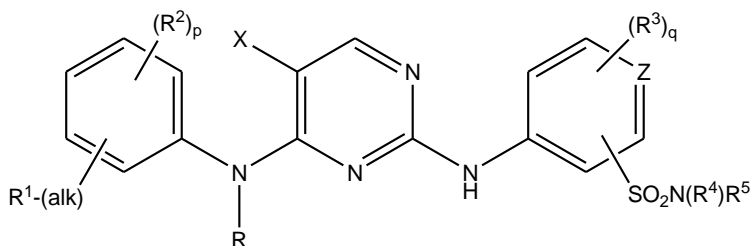
#	R ¹ -	-alk-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-19	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-20	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-21	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-22	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-23	3-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-24	3-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-25	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-26	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-MeO	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-27	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-28	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-29	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-30	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	4-CF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-31	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	4-CF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-32	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-33	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-34	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-35	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-36	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-37	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-38	3-циклопропіл-С(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-39	3-циклопропіл-С(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-40	3-циклопропіл-С(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-41	4-циклопропіл-С(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-42	4-циклопропіл-С(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-43	4-циклопропіл-С(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-44	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-45	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-46	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-47	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-48	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-49	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-50	4-(1-метил-(2H)-піразол-3-іл)- NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-51	4-(2-етил-(2H)-піразол-3)- NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-52	4-(2-етил-(2H)-піразол-3)- NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-53	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-54	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-55	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-56	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-57	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-58	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-59	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-60	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-61	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-62	феніл	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-63	феніл	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-64	феніл	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-65	феніл	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-66	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-OMe	3-SO ₂ NH ₂
III-67	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
III-68	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-69	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
III-70	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-71	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-72	4-піридин-4-іл-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂

ТАБЛИЦЯ III



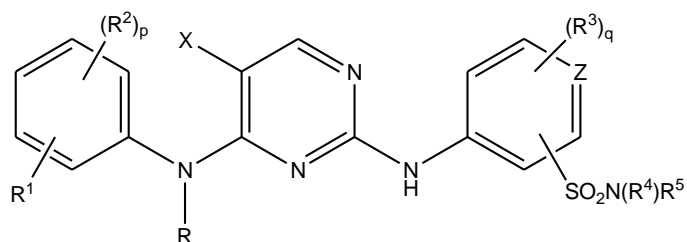
#	R¹	-alk-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
III-73	4-піридин-4-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-74	4-піридин-4-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-75	4-піридин-4-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-76	4-піридин-4-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-77	4-піридин-4-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-78	4-піридин-4-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-79	4-піридин-4-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-80	4-(N-гідрокси-піридин-4-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHC(O)Et
III-81	4-імідазол-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-82	4-імідазол-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-83	4-імідазол-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-84	4-імідазол-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂N(Et)₂
III-85	4-імідазол-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-86	4-імідазол-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-87	4-імідазол-1-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-88	4-імідазол-1-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-89	4-імідазол-1-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-90	4-імідазол-1-іл-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-91	4-(2-метил-імідазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-92	4-(2-метил-імідазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-93	4-(2-метил-імідазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-94	4-(2-метил-імідазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-95	4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-96	4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-97	4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-98	4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-99	4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-100	4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-101	4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-102	4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-103	4-морфолін-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-104	4-морфолін-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-105	4-морфолін-1-іл-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO₂NH₂
III-106	4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-107	4-(тіоморфолін-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-108	4-(тіоморфолін-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-109	4-(тіоморфолін-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO₂NH₂
III-110	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-111	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-112	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO₂NH₂
III-113	3-H₂NC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-114	3-H₂NC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-115	3-H₂NC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-116	3-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-117	3-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-118	3-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-119	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-120	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-121	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-122	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-123	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-124	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-125	4-H₂NC(O)N(CH₃CH₂CH₂)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂

ТАБЛИЦЯ III



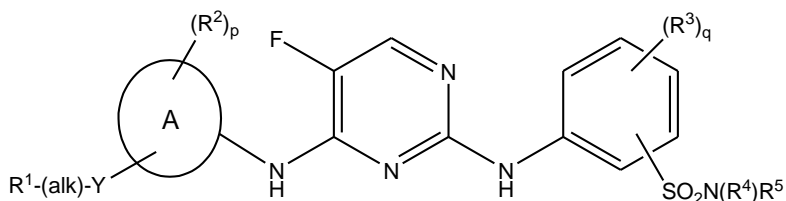
#	R ¹ -	-alk-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-126	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-127	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-128	4-піриндин-4-іл	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-129	4-піриндин-4-іл	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ IV



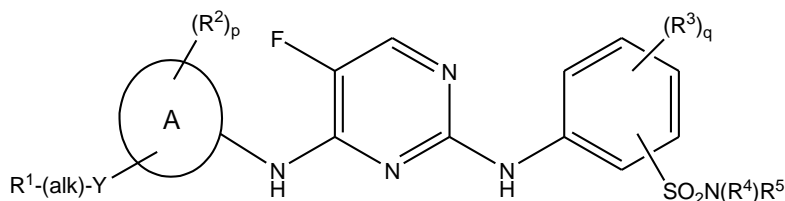
#	R ¹ -	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IV-1	3-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-2	3-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-3	3-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
IV-4	3-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IV-5	4-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-6	4-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-7	4-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IV-8	4-(оксазол-5-іл)	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
IV-9	4-(N, N-диметилсульфамоіл)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-10	4-(N, N-диметилсульфамоіл)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-11	4-(N-метилсульфамоіл)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-12	4-(N-метилсульфамоіл)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ V



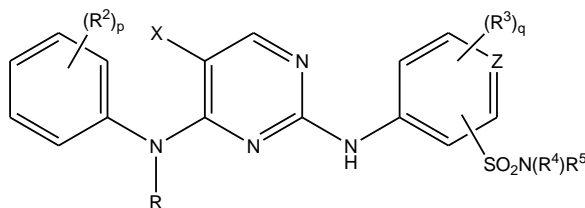
#	A	R ¹ -alk-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
V-1	піридин-3-іл	6-((5-метилізоксазол-3-іл)-CH ₂ O)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-2	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-((піридин-2-іл)-CH ₂ -)	3-оксо	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-3	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-(піридин-2-іл)-CH ₂ -	3-оксо	-	4-SO ₂ NH ₂
V-4	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-метоксибензил	2-Me, 3-оксо	-	4-SO ₂ NH ₂
V-5	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-метоксибензил	2-Me, 3-оксо	-	3-SO ₂ NH ₂
V-6	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	3-оксо	-	4-SO ₂ NH ₂
V-7	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	3-оксо	-	3-SO ₂ NH ₂
V-8	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	3-оксо	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ V



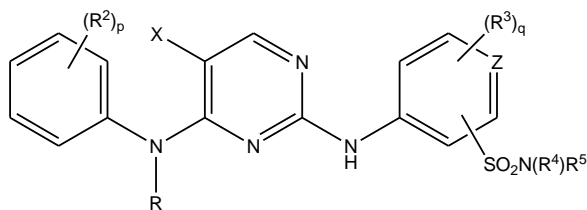
#		R¹-alk-Y	(R²) _p	(R³) _q	NR⁴R⁵
	іл				
V-9	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]тіазин-6-іл	4-метоксибензил	2-Ме, 3-оксо	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
V-10	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]тіазин-6-іл	4-метоксибензил	2-Ме, 3-оксо	-	4-SO ₂ NH ₂
V-11	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]тіазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	3-оксо	-	4-SO ₂ NH ₂
V-12	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]тіазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	3-оксо	-	3-SO ₂ NH ₂
V-13	3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]тіазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	3-оксо	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
V-14	3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2- b][1,4]оксазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	2,2,-диМе, 3- оксо	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
V-15	3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2- b][1,4]оксазин-6-іл	4-NC-CH ₂ -	2,2,-диМе, 3- оксо	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
V-16	бензо[б]тіофен-5-іл	2-NC-(CH ₂) ₂ -	-	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
V-17	4Н-піrido[1,4]оксазин-6-іл	-	2,2-диМе-3- оксо	-	3-SO ₂ NH ₂
V-18	4Н-піrido[1,4]оксазин-7-іл	-	2,2-диМе-3- оксо	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
V-19	піперидин-3-іл	1-NCCH ₂ C(O)-	4-Ме	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VI



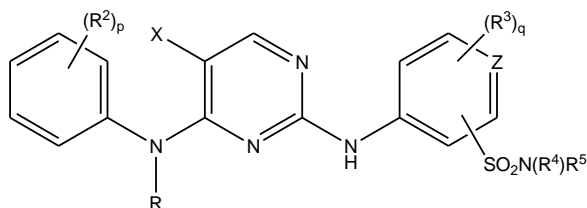
#	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	NR⁴R⁵
VI-1	3-OH	H	F	C	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
VI-2	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-3	3,4-ди-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-4	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-5	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-6	3,4-ди-Cl	H	F	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-7	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ COOMe
VI-8	3,4-ди-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ COOMe
VI-9	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO ₂ NH(1-Ме-піперидин- 4-іл)
VI-10	3,4-ди-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH(1-Ме-піперидин- 4-іл)
VI-11	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-12	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NHC(O)Me
VI-13	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Ме-5-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-14	3-Cl-4-OCF ₃	H	F	C	4-Ме-5-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-15	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-F-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-16	3-Cl-4-OCF ₃	H	F	C	4-F-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-17	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-18	3-Cl-4-OCF ₃	H	F	C	4-Cl-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-19	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-20	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-F-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-21	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Cl-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-22	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-23	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-F-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-24	3-Cl-4-OMe	CH ₂ C(O)OEt	C(O)OEt	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-25	3-Cl-4-OMe	CH ₂ C(O)OEt	C(O)OEt	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VI-26	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-27	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VI



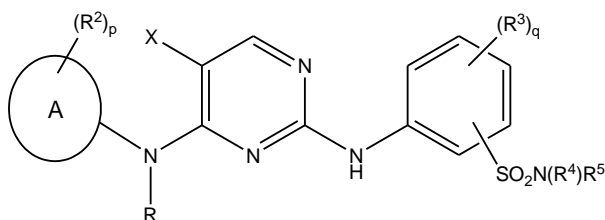
#	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	NR⁴R⁵
VI-28	3-Cl-4-OMe	H	Me ₃ SiC≡C-	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-29	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-OMe	3-SO ₂ NH ₂
VI-30	3-Cl-4-OMe	H	F	C	3-Me-4-OMe	3-SO ₂ NH ₂
VI-31	3-Cl-4-OMe	H	F	N	-	2-SO ₂ NH ₂
VI-32	4-OCF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-33	4-OCF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-34	4-OCF ₃	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-35	4-трет-бутил	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-36	4-трет-бутил	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-37	4-трет-бутил	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-38	3-CF ₃ , 4-Cl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-39	3-CF ₃ , 4-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-40	3-CF ₃ , 4-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-41	4-CF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-42	4-OCF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-43	4-трет-бутил	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-44	3-Cl-4-CF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-45	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-ізопропіл	3-SO ₂ NH ₂
VI-46	4-OCF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-47	4-OCF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-48	4-OCF ₃	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-49	3-CH ₂ -C(O)NHMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-50	4-CF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-51	4-CF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-52	4-CH ₂ OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-53	4-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-54	4-(CH ₂ =CH)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-55	4-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-56	4-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-57	3-HC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-58	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-59	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-60	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-61	4-MeC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-62	4-проп-2-інілокси	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-63	4-проп-2-інілокси	H	F	C	4-ізопропіл	3-SO ₂ NH ₂
VI-64	4-диМе-карбамат-Et	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-65	4-проп-2-ініламін	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-66	4-диМе-карбамат-Et	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-67	4-(ди-проп-2-ініл)амін	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-68	4-проп-2-інілокси	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
VI-69	4-проп-2-інілокси	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH(1-Ме-піперидин-4-іл)
VI-70	4-проп-2-інілокси	H	F	C	4-(1-Ме-піперизин-4-іл)	3-SO ₂ NH ₂
VI-71	4-етилуреа	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-72	4-етилуреа	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-73	4-HC≡C-CH ₂ -C(O)NHCH ₂	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-74	4-HC≡C-CH ₂ -C(O)NHCH ₂	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-75	4-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-76	4-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-77	4-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-78	4-HC≡C-CH ₂ O	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ C≡CH
VI-79	3-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-80	3-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-81	3-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-82	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-83	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-84	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VI



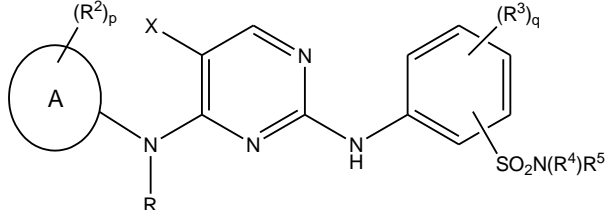

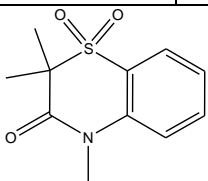
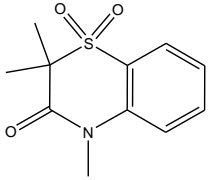
#	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
VI-85	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-86	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-87	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-88	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-89	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-90	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-91	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-92	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-93	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-94	4-HSCH ₂ C(O)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-95	4-HSCH ₂ C(O)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-96	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NHBU
VI-97	3-Cl-4-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NHBU
VI-98	3-CN-4-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-99	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-100	4-OH	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
VI-101	4-OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-102	4-OH	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-103	3-Me-4-CH ₂ CH ₂ CN	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-104	3-Me-4-CH ₂ CH ₂ CN	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
VI-105	3,4-ди-Cl	Me	F	C	6-Ome	3-SO ₂ NEt ₂
VI-106	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-107	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-108	3-Cl-4-OMe	H	F	C	6-Ome	3-SO ₂ NEt ₂
VI-109	3,4-ди-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-110	3,4-ди-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-111	4-OCH ₂ CH ₂ OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-112	4-OCH ₂ CH ₂ OMe	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-113	3-H ₂ NSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-114	3-H ₂ NSO ₂ -4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-115	3-H ₂ NSO ₂ -4-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-116	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-(4-Me-піперазин-1-іл)	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VII

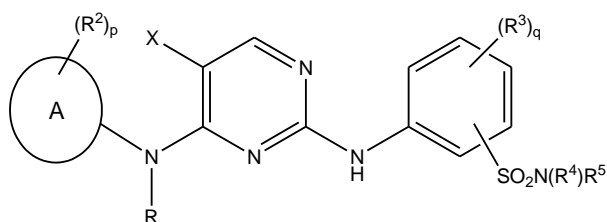


#	A	(R ²) _p	R	X	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
VII-1	(2S, 4R)-піролідин-4-іл	1-(CNCH ₂ C(O))-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-2	(2S, 4S)-піролідин-4-іл	1-(CNCH ₂ C(O))-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-3	піперидин-3-іл	1-бензил-4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-4	піперидин-3-іл	4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-5	піперидин-3-іл	1-C(O)CH ₂ CN-4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-6	піридин-5-іл	2-OMe	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-7	піридин-6-іл	2-NH ₂ -3-OMe	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-8	піридин-6-іл	2-NH ₂ -3-OMe	H	F	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VII-9	піридин-6-іл	2-NH ₂ -3-OMe	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VII

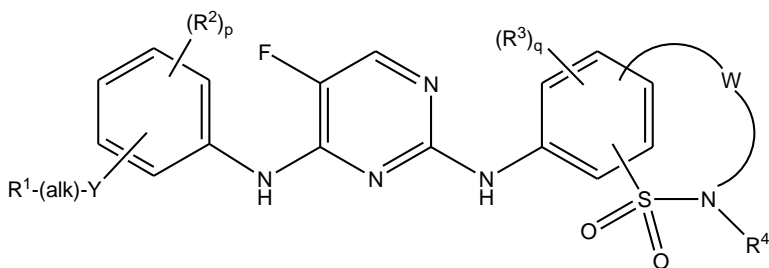
						
#		(R ²) _p	R	X	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
VII-10	піридин-6-іл	2-NH ₂ -3-OMe	H	F	4-Cl	3-SO ₂ NHCH ₂ COOEt
VII-11			H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-12			H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-13	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл	2-(етилсульфоніл)	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-14	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл	2-(етилсульфоніл)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-15	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл	2-(етилсульфоніл)	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-16	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-17	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл	2-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-18	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл	2-C(O)NMe ₂	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-19	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл	1-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-20	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл	1-C(O)NHMe	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-21	1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл	2-оксо	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-22	1H-індазол-5-іл	1-(3-метоксипропіл)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-23	1H-індазол-5-іл	1-(2-метоксиетил)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-24	2,3-дигідробензодіоксін-6-іл	-	H	F	-	4-SO ₂ N-(1-піролідиніл)
VII-25	2,3-дигідробензодіоксін-6-іл	-	H	F	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
VII-26	2,3-дигідробензофуран-5-іл	2-C(O)NMe ₂	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-27	2,3-дигідробензофуран-5-іл	2-C(O)NMe ₂	H	F	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VII-28	2,3-дигідробензопіран-6-іл	4-NH ₂	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-29	2,3-дигідробензопіран-6-іл	4-NH ₂	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-30	2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	-	H	Me	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-31	2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	-	H	Me	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-32	2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он	-	H	Me	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-33	2H-бензо[b][1,4]тіазин-3(4H)-он	Me (N)	H	Me	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-34	2H-бензо[b][1,4]тіазин-3(4H)-он	Me (N)	H	Me	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-35	2H-бензо[b][1,4]тіазин-3(4H)-он	Me (N)	H	Me	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-36	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	3-оксо	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-37	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	2,2-диMe, 3-оксо	H	F	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
VII-38	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	2,2-диF, 3-оксо	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-39	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	2,2-диMe, 3-оксо	H	NH ₂	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-40	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	3-оксо, 4-Me	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-41	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	3-оксо, 4-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-42	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	2,2-диMe, 3-оксо, 4-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-43	3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл	2,2-диMe, 3-оксо, 4-Me	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-44	3,4-дигідро-2H-	3-оксо	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VII



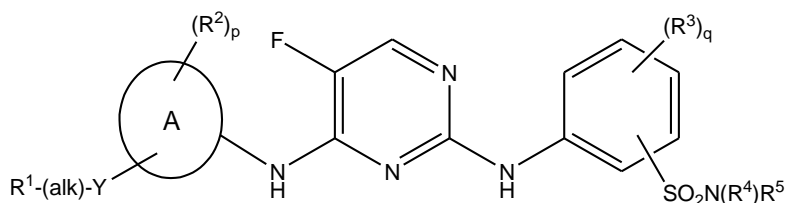
#	A	(R ²) _p	R	X	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
	бензо[b][1,4]тіазин-6-іл					
VII-45	3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл	3-оксо, 4-Ме	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-46	3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл	3-оксо, 4-Ме	NC-CH ₂ -	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-47	3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл	3-оксо, 4-Ме	NC-CH ₂ -	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-48	3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл	3-оксо, 4-Ме	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-49	3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл	3-оксо, 4-Ме	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-50	3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]тіазин-6-іл	3-оксо, 4-Ме	H	F	-	4-SO ₂ -піперидин-1-іл
VII-51	3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл	2,2,-диМе, 3-оксо	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-52	3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл	3-оксо	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-53	бензофуран-5-іл	2-CN	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-54	бензофуран-5-іл	2-C(O)NH ₂	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-55	бензоморфолін-6-іл	1-((піридин-3-іл)-CH ₂)-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-56	бензоморфолін-6-іл	1-((піридин-3-іл)-CH ₂)-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-57	бензотіофен-5-іл	-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-58	бензотіофен-5-іл	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-59	хроман-6-іл	4-NHAc	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-60	індолін-5-іл	1-(метилсульфоніл)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-61	індолін-5-іл	1-(метилсульфоніл)	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-62	індолін-5-іл	1-(метилсульфоніл)	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NHMe
VII-63	індолін-5-іл	1-(метилсульфоніл)	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-64	хінолін-2-іл	-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-65	хінолін-3-іл	-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-66	хінолін-3-іл	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-67	хінолін-5-іл	-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-68	хінолін-5-іл	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-69	хінолін-6-іл	-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-70	хінолін-6-іл	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-71	хінолін-6-іл	2-Ме	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-72	хінолін-6-іл	2-Ме	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-73	хінолін-6-іл	2-ОН-4-Ме	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-74	хінолін-6-іл	2-ОН-4-Ме	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-75	хінолін-6-іл	2-диметиламіно	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-76	хінолін-6-іл	2-диметиламіно	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-77	хінолін-8-іл	-	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-78	хінолін-8-іл	-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-79	хінолін-8-іл	-	H	F	4-F	3-SO ₂ NH ₂
VII-80	хінолін-8-іл	2-Ме	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-81	хінолін-8-іл	2-Ме	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-82	біцикло[2,2,1]гепт-1-ен-4-іл	5-C(O)NH ₂	H	F	4-Ме	3-SO ₂ NH ₂
VII-83	біцикло[2,2,1]гепт-1-ен-4-іл	5-C(O)NH ₂	H	F	4-OMe-5-Ме	3-SO ₂ NH ₂

ТАБЛИЦЯ VIII



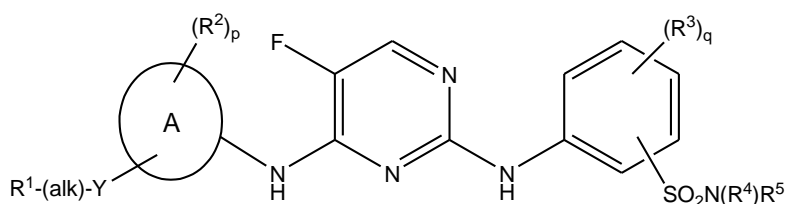
#	R¹-	-alk-Y-	(R²) _p	(R³) _q	SO ₂ по- ложення	R⁴	W	W по- ложення
VIII-1	4-(5-метилізоксазол-3-іл)-	-CH ₂ -O-	-	-	3	H	-C(O)-	4
VIII-2	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-F	5-Me	3	H	-CH=N-	4
VIII-3	-	-	3-Cl-4-MeO	5-Me	3	H	-CH=N-	4

ТАБЛИЦЯ IX



#	A	R¹-alk-Y	(R²) _p	(R³) _q	SO ₂ NR⁴R⁵
IX-1	1H-індол-5-іл	-	1-проп-2-ініл	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-2	1H-індол-5-іл	-	1-проп-2-ініл	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-3	1H-індол-6-іл	-	1-проп-2-ініл	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-4	1H-індол-6-іл	-	1-проп-2-ініл	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-5	індол-5-іл	1- (NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-6	індол-5-іл	1- (NC-CH ₂)-	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-7	індол-5-іл	1- (NC-CH ₂)-	-	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-8	індол-5-іл	1- (NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-9	1H-індол-6-іл	-	3-C(O)NH ₂	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-10	1H-індол-6-іл	-	3-C(O)NH ₂	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-11	1H-індол-6-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-12	1H-індол-6-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-13	1H-індол-5-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-14	1H-індол-5-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-15	1H-індол-7-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-16	1H-індол-7-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-17	1H-індол-6-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	4-(4-Ме-піперазин-1-іл)	3-SO ₂ NH ₂
IX-18	1H-індол-7-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	4-(4-Ме-піперазин-1-іл)	3-SO ₂ NH ₂
IX-19	1H-індол-6-іл	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH(1-метилпіперадин-4-іл)
IX-20	індол-5-іл	-	1-Ме-3-(NC-CH ₂)-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-21	бензофуран-5-іл	2-NC	-	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-22	бензофуран-5-іл	2-NC	-	4-ізопропіл	3-SO ₂ NH ₂
IX-23	феніл	4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-C°-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-24	феніл	4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-25	феніл	4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-26	феніл	4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-C°-	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-27	феніл	4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-28	феніл	4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)-C°-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-29	феніл	4-(4-метилсульфоніл-піперазин-1-іл)-C°-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-30	феніл	4-(4-метилсульфоніл-піперазин-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-31	феніл	4-(4-метилсульфоніл-піперазин-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe

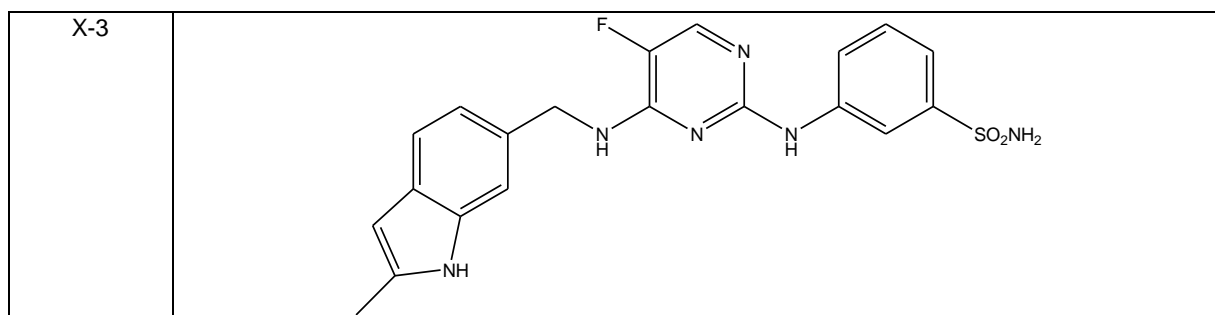
ТАБЛИЦЯ IX



#	A	R¹-alk-Y	(R²) _p	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
IX-32	феніл	4-(4-метилсульфоніл-піперазин-1-іл)-C°-	-	-	4-SO₂NH₂
IX-33	феніл	4-(тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO₂NHMe
IX-34	феніл	4-(тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	-	3-SO₂NH₂
IX-35	феніл	4-(тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO₂NH₂
IX-36	феніл	4-(тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	-	4-SO₂NH₂
IX-37	феніл	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	-	3-SO₂NH₂
IX-38	феніл	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO₂NH₂
IX-39	феніл	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	4-Me	3-SO₂NHMe
IX-40	феніл	4-(S, S-діоксо-тіоморфолін-1-іл)-C°-	-	-	4-SO₂NH₂
IX-41	феніл	4-CH₃C°SCH₂C°-	-	-	4-SO₂NH₂
IX-42	феніл	4-CH₃C°SCH₂C°-	-	-	3-SO₂NH₂
IX-43	феніл	4-CH₃C°SCH₂C°-	-	4-Me	3-SO₂NH₂
IX-44	феніл	4-(4-Ме-піперазин-1-іл)-	3,5-ди-Ме	-	4-SO₂NH₂
IX-45	піролідин-3-іл	1- -CH₂C°-	-	4-Me	3-SO₂NH₂
IX-46	тіофен-2-іл	5-МеOC°-	-	4-Me	3-SO₂NH₂
IX-47	тіофен-2-іл	5-МеOC°-	-	-	3-SO₂NH₂
IX-48	тіофен-2-іл	5-МеOC°-	-	4-F	3-SO₂NH₂
IX-49	тіофен-2-іл	5-МеOC°-	-	-	4-SO₂NH₂
IX-50	феніл	-	3,4-ди-ОМе	3-ОМе	4-SO₂NHMe
IX-51	феніл	-	3,5-ди-ОМе	3-ОМе	4-SO₂NHMe
IX-52	феніл	-	3-CF₃, 4-Cl	3-ОМе	4-SO₂NHMe
IX-53	феніл	-	3-Cl-4-OCF₃	3-ОМе	4-SO₂NHMe
IX-54	феніл	4-піридин-2-іл-CH₂-O-	3-Cl	4-Me	3-SO₂NHMe

ТАБЛИЦЯ X

#	Структура
X-1	
X-2	



ТАБЛИЦЯ XI

CAS Рег. №	Структура
845817-97-2	
841290-42-4	
841290-41-3	

D. Способи даного винаход

Даний винахід забезпечує 2,4-заміщені піримідинні сполуки та їх проліки, як розкрито у цьому описі, для застосування у терапії для станів, розкритих у цьому описі. Даний винахід додатково забезпечує застосування сполук даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування станів, при яких націлення на JAK шлях або інгібування JAK кіназ, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним. Вони включають стани, у які залучене функціонування лімфоцитів, макрофагів або мастоцитів. Стани, при яких націлення на JAK шлях або інгібування JAK кіназ, особливо JAK3, може бути терапевтично корисним, включають, лейкоз, лімфому, відторгнення трансплантату (наприклад, відторгнення трансплантованого панкреатичного острівця), введення трансплантованого кісткового мозку (наприклад, хвороба «трансплантат-проти-хазяїна»), аутоімунні хвороби (наприклад, ревматоїдний артрит, тощо), та запалення (наприклад, астма, тощо) та інші стани, описані більш детально нижче.

Як зазначено вище, численні стани можуть лікуватися, використовуючи 2,4-заміщені піримідинні сполуки, їх проліки, та способи лікування, розкриті у цьому описі. Як використано у цьому описі, та як добре зрозуміло, у даній галузі техніки, «лікування» являє собою підхід для одержання корисних або бажаних результатів, включаючи клінічні результати. Для цілей даного винаходу,

корисні або бажані результати можуть включати одне або більше, не обмежуючись наведеними, пом'якшення або полегшення одного або більше симптомів, зменшення ступеню розповсюдження стану, включаючи хворобу, стабілізоване (тобто не погіршення) положення стану, включаючи хвороби, запобігання розповсюдженню хвороби, відстрочення або уповільнення стану, включаючи хворобу, прогресування, пом'якшення або тимчасове полегшення стану, включаючи хворобу, стан, та ремісію (або часткову або повну), яка може бути визначена або не визначена. Кращими є сполуки, які є сильнодіючими, та можуть бути введені місцево у дуже низьких дозах, таким чином, зменшуючи до мінімуму системні побічні ефекти.

Сполуки, розкриті у цьому описі, являють собою сильнодіючі та селективні інгібітори JAK кіназ, та особливо селективні до цитокінових сигнальних шляхів, що містять JAK3. Як наслідок цієї активності, сполуки можуть бути використані у цілому ряді *in vitro*, *in vivo* та *ex vivo* випадках для регулювання або інгібування активності JAK кінази, каскадів сигналювання, у яких грають роль JAK кінази, та біологічних відповідей, на які впливають такі каскади сигналювання. Наприклад, у одному варіанті втілення, сполуки можуть бути використані для інгібування JAK кінази, або *in vitro* або *in vivo*, у фактично будь-якому типі клітин, що експресують JAK кіназу. Наприклад, у гематопоетичних клітинах, у яких, наприклад, переважно експресується

JAK3. Вони також можуть бути використані для регулювання каскадів сигнальної трансдукції, при яких грають роль JAK кінази, особливо JAK3. Такі JAK-залежні каскади сигнальної трансдукції включають, не обмежуючись наведеними, сигнальні каскади цитокінових рецепторів, які залучають загальний гама ланцюг, такий як, наприклад, IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 та IL-21, або IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 та IL-21 рецепторні сигнальні каскади. Сполуки також можуть бути використані *in vitro* або *in vivo* для регулювання, та зокрема інгібування, клітинних або біологічних відповідей, на які впливають такі JAK-залежні каскади сигнальної трансдукції. Такі клітинні або біологічні відповіді включають, не обмежуючись наведеними, IL-4/*ramos* CD23 апрегулювання, IL-2 опосередковану Т-клітинну проліферацію, тощо. Важливо, що сполуки можуть бути використані для інгібування JAK кіназ *in vivo* як терапевтичний підхід до лікування або запобігання хвороб, опосередкованих, або повністю або частково, активністю JAK кінази (у цьому описі називаються як «JAK кіназа опосередковані хвороби»). Не обмежуючі приклади JAK кіназа-опосередкованих хвороб, які можуть лікуватися або запобігатися сполуками, включають, не обмежуючись наведеними, алергії, астму, аутоімунні хвороби, такі як відторгнення трансплантату (наприклад, нирки, серця, легені, печінки, підшлункової залози, шкіри; реакція «хазяїн-проти-трансплантату» (HVGR), реакція «трансплантат-проти-хазяїна» (GVHR) тощо), ревматоїдний артрит, та бічний аміотрофічний склероз, Т-клітина-опосередковані аутоімунні хвороби, такі як розсіяний склероз, псоріаз та Синдром Гужеро - Шегрена, запальні хвороби типу II, такі як судинне запалення (включаючи васкуліт, артеріїт, атеросклероз та хворобу коронарної артерії), хвороби центральної нервової системи, такі як інсульт, легеневі хвороби, такі як облітеруючий бронхіт та первинна легенева гіпертензія, та відстрочені реакції гіперчутливості типу IV, солідні та гематологічні злякисні утворення, такі як лейкомія та лімфоми.

Приклади хвороб, які опосередковані, принаймні частково, JAK кіназами, які можуть лікуватися або запобігатися відповідно до способів, включають, не обмежуючись наведеними, алергії, астму, аутоімунні хвороби, такі як відторгнення трансплантату (наприклад, нирки, серця, легені, печінки, підшлункової залози, шкіри; реакція «хазяїн-проти-трансплантату» (HVGR) тощо), ревматоїдний артрит, та бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, псоріаз та синдром Гужеро - Шегрена, запальну хворобу типу II, таку як судинне запалення (включаючи васкуліт, артеріїт, атеросклероз та хворобу коронарної артерії), хвороби центральної нервової системи, такі як інсульт, легеневі хвороби, такі як облітеруючий бронхіт та первинна легенева гіпертензія, відстрочена або клітина-опосередкована, гіперчутливість типу IV та солідні та гематологічні злякисні утворення, такі як лейкомія та лімфоми.

JAK кіназа-опосередковані хвороби включають, наприклад, клітинні проліферативні розлади, такі як гематопоеичні неоплазми, включаючи лімфоїдні неоплазми, та мієлоїдні неоплазми. «Клі-

тинний проліферативний розлад» відноситься до розладу, що характеризується аномальною проліферацією клітин. Проліферативний розлад не включає будь-якого обмеження по відношенню до швидкості росту клітин, а тільки показує втрату нормального контролю, який впливає на ріст та ділення клітин. Таким чином, у деяких варіантах втілення, клітини проліферативного розладу можуть мати такі ж швидкості ділення клітин, що і нормальні клітини, але не відповідають на сигнали, які обмежують такий ріст. У межі терміну «клітинний проліферативний розлад» входить неоплазм або пухлина, яка являє собою аномальний ріст тканини. Рак відноситься до будь-якого з різних злякисних неоплазмів, що характеризуються проліферацією клітин, які мають здатність уражати розташовані поряд тканини та/або метастазувати у нові місця колонізації.

«Гематопоеичний неоплазм» відноситься до клітинного проліферативного розладу, що походить з клітин гематопоеичного походження. В основному, гематопоез являє собою фізіологічний процес, у відповідності з яким недиференційовані клітини або ствові клітини розвиваються у різні клітини, що знаходяться у периферичній крові. У початковій фазі розвинення, гематопоеичні ствові клітини, що, як правило, знаходяться у кістковому мозку, піддаються серії ділень клітин з утворенням мультипотентних клітин-попередників, які піддаються двом основним шляхам розвинення: лімфоїдна лінія та мієлоїдна лінія. Комітовані клітини-попередники мієлоїдної лінії диференціюються у три основні підвідгалуження, що включають еритроїдний, мегакаріоцитний та гранулоцитний/моноцитний шляхи розвинення. Додатковий шлях веде до утворення дендритних клітин, які залучені у презентацію антигену. Еритроїдна лінія дає початок червоним кров'яним клітинами, в той час як мегакаріоцитна лінія дає початок кров'яним тромбоцитам. Комітовані клітини гранулоцитної/моноцитної лінії розділяються на гранулоцитний або моноцитний шляхи розвинення, перший шлях веде до утворення нейтрофілів, еозинофілів, та базофілів та другий шлях дає початок кров'яним моноцитам та макрофагам.

Комітовані клітини-попередники лімфоїдної лінії розвиваються у В клітинний шлях, Т клітинний шлях, або не-Т/В клітинний шлях. Подібно до мієлоїдної лінії, додатковий лімфоїдний шлях здається приводить до одержання дендритних клітин, залучених у презентацію антигену. В клітина-попередник розвивається у прекурсор В клітини (пре-В), який диференціюється у В клітини, що відповідають за вироблення імуноглобулінів. Клітини-попередники Т клітинної лінії диференціюються у прекурсор Т клітин (пре-Т), який, базуючись на впливі певних цитокінів, розвивається у цитотоксичні або хелперні/супресорні Т клітини, залучені у клітина-опосередкований імунітет. Не-Т/В клітинний шлях веде до генерування природних клітин-кілерів (NK). Неоплазми гематопоеичних клітин можуть залучати клітини будь-якої фази гематопоезу, включаючи гематопоеичні ствові клітини, мультипотентні клітини-попередники, олігопотентні комітовані клітини-попередники, кліти-

ни-прекурсори, та зрілі диференційовані клітини. Категорії гематопоетичних неоплазмів в основному можуть відповідати описам та діагностичним критеріям, що використовуються спеціалістами, кваліфікованими у даній галузі техніки (дивись, наприклад, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003)). Гематопоетичні неоплазми також можуть бути охарактеризовані, базуючись на молекулярних особливостях, таких як маркери клітинної поверхні та профілі генної експресії, фенотип клітини, показаний аберантними клітинами, та/або хромосомними аберациями (наприклад, делеції, транслокації, вставки, тощо), що характеризуються певними гематопоетичними неоплазмами, такими як Філадельфійська хромосома, знайдена при хронічній мієлогенній лейкемії. Інші класифікації включають National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49:2112-2135) та Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

"Лімфоїдний неоплазм" відноситься до проліферативного розладу, що залучає клітини лімфоїдної лінії гематопоезу. Лімфоїдні неоплазми можуть виникати з гематопоетичних стоволових клітин, а також лімфоїдних комітованих клітин-попередників, клітин-прекурсорів, та кінцево диференційованих клітин. Зазначені неоплазми можуть бути субподілені, базуючись на фенотипових ознаках аберантних клітин або диференційованому стані, з якого виникають аберантні клітини. Субділення включають, серед інших, В клітинні неоплазми, Т клітинні неоплазми, NK клітинні неоплазми, та ходжкінівську лімфому.

"Мієлоїдний неоплазм" відноситься до проліферативного розладу клітин мієлоїдної лінії гематопоезу. Неоплазми можуть виникати з гематопоетичних стоволових клітин, мієлоїдних комітованих клітин-попередників, клітин-прекурсорів, та кінцево диференційованих клітин. Мієлоїдні неоплазми можуть бути субподілені, базуючись на фенотипових ознаках аберантних клітин або диференційованому стані, з якого виникають аберантні клітини. Субділення включають, серед інших, мієлопроліферативні хвороби, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні хвороби, мієлодиспластичні синдроми, гостру мієлоїдну лейкемію, та гостру біфенотипову лейкемію.

В основному, клітинні проліферативні розлади, які можуть лікуватися сполуками, розкритими у цьому описі, відносяться до будь-якого розладу, що характеризується проліферацією аберантних клітин. Вони включають різні пухлини та ракові утворення, доброякісні або злоякісні утворення, метастатичні або неметастатичні. На специфічні властивості ракових утворень, таких як тканина інвазивність або метастазування, можна впливати, використовуючи способи, розкриті у цьому описі. Клітинні проліферативні розлади включають цілий ряд ракових утворень, включаючи, серед інших, рак молочної залози, рак яєчника, ренальний рак, рак шлунково-кишкового тракту, рак нирки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, плоскоклітинну карциному легені та аденокарциному.

У деяких варіантах втілення, клітинний пролі-

феративні розлад, що лікують, являє собою гематопоетичний неоплазм, який являє собою аберантний ріст клітин гематопоетичної системи. Гематопоетичні злоякісні утворення можуть мати походження з плюрипотентних стоволових клітин, мультипотентних клітин-попередників, олігопотентних комітованих клітин-попередників, клітин-прекурсорів, та кінцево диференційованих клітин, залучених у гематопоез. Вважають, що деякі гематологічні злоякісні утворення виникають з гематопоетичних стоволових клітин, які мають здатність до самовідновлення. Наприклад, клітини, здатні розвивати специфічні підтипи гострої мієлоїдної лейкемії (AML) при трансплантації, показують маркери клітинної поверхні гематопоетичних стоволових клітин, залучаючи гематопоетичні стоволові клітини як джерело лейкемічних клітин. Здається, що бластні клітини, які не мають характеристики клітинного маркера гематопоетичних стоволових клітин, не здатні утворювати пухлини при трансплантації (Blair et al., 1997, Blood 89: 3104-3112). Джерело стоволових клітин певних гематологічних злоякісних утворень також знаходить підтримку у спостереженні, що специфічні хромосомальні патології, пов'язані з певними типами лейкемії, можуть бути знайдені у нормальних клітинах гематопоетичної лінії, а також лейкемічних бластних клітинах. Наприклад, реципрокна транслокація t(9q34;22q11), пов'язана з приблизно 95% хронічної мієлогенної лейкемії, здається, є присутньою у клітинах мієлоїдної, еритроїдної та лімфоїдної лінії, передбачаючи, що хромосомна аберация виникає у гематопоетичних стоволових клітинах. Підгрупа клітин у певних типах CML показує фенотип клітинного маркера гематопоетичних стоволових клітин.

Хоча гематопоетичні неоплазми часто походять з стоволових клітин, комітовані клітини-попередники або більш кінцево диференційовані клітини лінії диференціювання також можуть бути джерелом деяких видів лейкемії. Наприклад, примусова експресія злитого білку Bcr/Abl (пов'язаного з хронічною мієлогенною лейкемією) у загальному мієлоїдному попереднику або гранулоцит/макрофаг клітинах-попередників приводить до лейкемія-подібного стану. Крім того, деякі хромосомальні аберации, пов'язані з підтипами лейкемії, не знайдені у популяції клітин з маркерним фенотипом гематопоетичних стоволових клітин, але знайдені у популяції клітин, що показує маркери більш диференційованого стану гематопоетичного шляху (Turhan et al., 1995, Blood 85: 2154-2161). Таким чином, в той час як комітовані клітини-попередники та інші диференційовані клітини можуть мати тільки обмежений потенціал для ділення клітин, лейкемічні клітини можуть набувати здатності рости нерегульовано, у деяких випадках імітуючи само-оновлюючі характеристики гематопоетичних стоволових клітин (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100: 11842-9).

У деяких варіантах втілення, гематопоетичний неоплазм, що лікують, являє собою лімфоїдний неоплазм, у якому аномальні клітини походять з та/або показують характеристичний фенотип клітин лімфоїдної лінії диференціювання. Лімфоїдні

неоплазми можуть бути підрозділені на В-клітинні неоплазми, Т та NK-клітинні неоплазми, та ходжкінівську лімфому. В-клітинні неоплазми можуть бути додатково підрозділені на прекурсор В-клітинний неоплазм та зрілий/периферичний В-клітинний неоплазм. Приклади В-клітинних неоплазмів включають прекурсор В-лімфобластної лейкоїї/лімфоми (прекурсор В-клітинної гострої лімфобластної лейкоїї), в той час як приклади зрілих/периферичних В-клітинних неоплазмів включають В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз/лімфому з невеликих лімфоцитів, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазмацитарну лімфому, селезінкову крайову В-клітинну лімфому, волосатоклітинний лейкоз, плазмоклітинну мієлому/плазмацитому, нефолікулярну крайову В-клітинну лімфому MALT типу, вузлову крайову В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, лімфому клітин мантийної тканини, дифузну велику В-клітинну лімфому, медіастинальну велику В-клітинну лімфому, первинну екссудатну лімфому, та лімфому Бюркіта/клітинну лейкоїю Бюркіта. Т-клітинні та Nk-клітинні неоплазми додатково підрозділяють на прекурсорний Т-клітинний неоплазм та зрілі (периферичні) Т-клітинні неоплазми. Приклади прекурсорного Т-клітинного неоплазму включають прекурсорну Т-лімфобластичну лімфому/лейкемію (прекурсорна Т-клітинна гостра лімфобластна лейкоїя), а приклади зрілих (периферичних) Т-клітинних неоплазмів включають Т-клітинну пролімфоцитарну лейкоїю, Т-клітинну гранулярну лімфоцитарну лейкоїю, агресивну NK-клітинну лейкоїю, Т-клітинну лімфому /лейкемію дорослих (HTLV-1), нефолікулярну NK/Т-клітинну лімфому, назального типу, Т-клітинну лімфому ентеропатійного типу, гепатоспленічну гама-дельта Т-клітинну лімфому, підшкірну панікуліто-подібну Т-клітинну лімфому, фунгоїдний мікоз/синдром Сезаря, анапластичну великоклітинну лімфому, Т/нуль-клітинну, первинну шкірного типу, периферичну Т-клітинну лімфому, що не характеризується іншим чином, ангіоімунобластичну Т-клітинну лімфому, анапластичну великоклітинну лімфому, Т/нуль-клітинну, первинну системного типу. Третім членом лімфоїдних неоплазмів є ходжкінівська лімфома, що також називається як ходжкінівська хвороба. Приклади діагнозу цього класу, який може лікуватися цими сполуками, включають, серед інших, нодозну лімфоцит-домінуючу ходжкінівську лімфому, та різні класичні форми ходжкінівської хвороби, приклади членів якої включають атеросклерозну ходжкінівську лімфому (стадії 1 та 2), лімфоцит-збагачену класичну ходжкінівську лімфому, змішаноклітинну ходжкінівську лімфому та лімфопенічну ходжкінівську лімфому. У різних варіантах втілення, будь-який з лімфоїдних неоплазмів, який пов'язаний з аберантною Syk активністю, може лікуватися Syk інгібіторними сполуками.

У деяких варіантах втілення, гематопоетичний неоплазм, який лікують, являє собою мієлоїдний неоплазм. Ця група включає великий клас клітинних проліферативних розладів, що залучають або показують характеристичний фенотип клітин дієлоїдної лінії диференціювання. Мієлоїдні неоплаз-

ми можуть бути підрозділені на мієлопроліферативні хвороби, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні хвороби, мієлодиспластичні синдроми, та гострі мієлоїдні лейкоїї. Приклади мієлопроліферативних хвороб включають такі як: хронічна мієлогенна лейкоїя (наприклад, філадельфійська хромосома позитивна (t(9;22)(qq34;q11)), хронічна нейтрофільна лейкоїя, хронічна еозинофільна лейкоїя/гіпереозинофільний синдром, хронічний ідіопатичний мієлофіброз, справжнє поліцітемія та есенціальна промбоцитемія. Приклади мієлодиспластичних/мієлопроліферативних хвороб включають хронічну мієломоноцитарну лейкоїю, атипову хронічну мієлогенну лейкоїю, та підпіткову мієломоноцитарну лейкоїю. Приклади мієлодиспластичних синдромів включають рефрактерну анемію, з кільцевими сидеробластами та без кільцевих сидеробластів, рефрактерну цитопенію (мієлодиспластичний синдром) з лінієспецифічною дисплазією, рефрактерну анемію (мієлодиспластичний синдром) з надлишком бластів, 5q- синдром, та мієлодиспластичний синдром з t(9;12)(q22;p12) (TEL-Syk злиття; дивись, наприклад, Kuno et al., 2001, Blood 97:1050). У різних варіантах втілення, будь-який з мієлоїдних неоплазмів, які пов'язані з аберантною Syk активністю, може лікуватися Syk інгібіторними сполуками.

У деяких варіантах втілення, Syk інгібіторні сполуки можуть бути використані для лікування гострих мієлоїдних лейкоїй (AML), які являють собою великий клас мієлоїдних неоплазмів, що мають їх власні підрозділення розладів. Зазначені підрозділення включають, серед інших, AML з періодичними цитогенними транслокаціями, AML з лінієспецифічною дисплазією, та інші AML, які не класифіковані іншим чином. Приклади AML з періодичними цитогенними транслокаціями включають, серед інших, AML з t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-альфа)/ETO, гостру промієлоцитарну лейкоїю (AML з t(15;17)(q22;q11-12) та варіанти, PML/RAR-альфа), AML з аномальними еозинофілами кісткового мозку (inv(16)(p13q22) або t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), та AML з 11q23 (MLL) аномаліями. Приклади AML з лінієспецифічною дисплазією включають ті, які пов'язані з або без попереднього мієлодиспластичного синдрому. Інші гострі мієлоїдні лейкоїї, не класифіковані у межах будь-якої певної групи, включають, AML мінімально диференційована, AML без дозрівання, AML з дозріванням, гостру мієломоноцитарну лейкоїю, гостру моноцитарну лейкоїю, гостру еритроїдну лейкоїю, гостру мегакаріоцитарну лейкоїю, гостру базофільну лейкоїю та гострий панмієлоз з мієлофіброзом.

Як опосередковані хвороби також включають цілий ряд аутоімунних хвороб. Такі аутоімунні хвороби включають, не обмежуючись наведеними, ті аутоімунні хвороби, які часто визначають як аутоімунні розлади одного органу або одного типу клітин, та ті аутоімунні хвороби, які часто визначають як залучений системний аутоімунний розлад. Не обмежуючі приклади хвороб, часто визначених як аутоімунні розлади одного органу або одного типу клітин, включають такі як: тиреоїдит Хашимото,

аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунний атрофічний гастрит перніціозної анемії, аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний орхіт, хвороба Гудпасчера, аутоімунна тромбоцитопенія, симпатична офтальмія, міастенія gravis, хвороба Грейвса, біліарний первинний цероз печінки, хронічний агресивний гепатит, виразковий коліт та мембранна гломерулопатія. Не обмежуючі приклади хвороб, що часто позначають як ті, що залучають системний аутоімунний розлад, включають такі як: системна червона вовчанка, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, Синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, склеродермія, нодозний поліартеріт, розсіяний склероз та бульозний пемфігоїд. Додаткові аутоімунні хвороби, які можуть бути основані на β -клітинах (гуморальна) або Т-клітинах, включають Синдром Когана, анкілозуючий спондилоартрит, гранулематоз Вегенера, аутоімунна алопеція, початок діабету типу I або підліткового діабету та тиреоїдит.

Типи аутоімунних хвороб, які можуть лікуватися або запобігатися за допомогою JAK інгібіторних сполук, як розкрито у цьому описі, в основному включають ті розлади, що залучають ураження тканини, яке відбувається як результат гуморальної та/або клітина-опосередкованої відповіді на імунотени або антигени ендogenous та/або екзогенного походження. Такі хвороби часто називаються як хвороби, що включають неанафілактичні (тобто типу II, типу III та/або типу IV) реакції гіперчутливості.

Реакції гіперчутливості типу I в основному відбуваються з вивільнення фармакологічно активних речовин, таких як гістамін, з мастоцитів та/або базофілів клітин, що супроводжується контактом з специфічним екзогенним антигеном. Такі реакції типу I грають роль у численних хворобах, включаючи такі як: алергічна астма, алергічний риніт, тощо. Реакції гіперчутливості типу II (що також називаються як цитотоксичні, цитолітичні комплемент-залежні або клітина-стимулюючі реакції гіперчутливості) відбуваються, коли імуноглобуліни взаємодіють з антигенними компонентами клітин або тканини, або з антигеном або гаптеном, який став близько сполученим з клітинами або тканиною. Хвороби, які зазвичай пов'язані з реакціями гіперчутливості типу II, включають, не обмежуючись наведеними, аутоімунну гемолітичну анемію, несумісність крові матері та плоду та хворобу Гудпасчера. Реакції гіперчутливості типу III, (що також називаються як реакції гіперчутливості токсичного комплексу, розчинного комплексу або імунного комплексу) походять з відкладення розчинних циркулюючих антиген-імуноглобулінових комплексів у судинах або у тканинах, що супроводжується гострими запальними реакціями у місці відкладення імунного комплексу. Не обмежуючі приклади прототипічних реакційних хвороб типу III включають феномен Артуса, ревматоїдний артрит, сироваткову хворобу, системний червоний вовчак, певні типи гломерулонефриту, розсіяний склероз та бульозний пемфігоїд. Реакції гіперчутливості типу IV (що часто називають клітинними, клітина-опосередкованими, відстроченими або туберкульового типу реакціями гіперчутливості) спричинені

сенсibilізованими Т-лімфоцитами, які є результатом контактування зі специфічним антигеном. Не обмежуючі приклади хвороб, що називаються як ті, що включають реакції типу IV, включають контактний дерматит та відторгнення алотрансплантату.

Аутоімунні хвороби, пов'язані з будь-якою з описаних вище неанафілактичних реакцій гіперчутливості, можуть лікуватися або запобігатися інгібіторами JAK кінази відповідно до винаходу, розкритого у цьому описі. Зокрема, способи можуть бути використані для лікування або запобігання тих аутоімунних хвороб, які часто характеризуються як аутоімунні розлади одного органу або одного типу клітин, включаючи, не обмежуючись наведеними, такі як: тиреоїдит Хашимото, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунний атрофічний гастрит перніціозної анемії, аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний орхіт, хвороба Гудпасчера, аутоімунна тромбоцитопенія, симпатична офтальмія, міастенія gravis, хвороба Грейвса, біліарний первинний цероз печінки, хронічний агресивний гепатит, виразковий коліт та мембранна гломерулопатія, а також ті аутоімунні хвороби, які часто характеризуються залученням системного аутоімунного розладу, які включають, не обмежуючись наведеними, такі як: системна червона вовчанка (SLE), ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, поліміозит-дерматоміозит, склеродермія, нодозний поліартеріт, розсіяний склероз та бульозний пемфігоїд.

Спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі техніки, слід розуміти, що багато з описаних вище аутоімунних хвороб пов'язані з важкими симптомами, полегшення яких являє собою важливу терапевтичну користь, навіть у випадках, коли основна аутоімунна хвороба не може бути полегшена.

JAK опосередковані хвороби також включають запалення та запальні хвороби (наприклад, остеoarтрит, запальна хвороба кишок, виразковий коліт, хвороба Крона, ідіопатична запальна хвороба кишок, синдром подразнення кишок, спастична товста кишка, тощо), низькоякісне рубцювання (наприклад, склеродерма, підвищений фіброз, келоїди, шрами після операцій, легеневий фіброз, судинні спазми, мігрень, реперфузійне ураження та після інфаркту міокарда), та сухий комплекс (sicca complex) або синдром. Всі з цих хвороб можуть лікуватися або запобігатися у відповідності зі способами, розкритими у цьому описі.

У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб інгібування активності JAK кінази, що включає приведення у контакт JAK кінази з кількістю сполуки, ефективною для інгібування активності JAK кінази, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб інгібування активності JAK кінази, що включає приведення у контакт *in vitro* JAK3 кінази з кількістю сполуки, ефективною для інгібування активності JAK кінази, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі (включаючи сполуки, розкриті у Таблицях

I-X), та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3). У певних варіантах втілення способів, розкритих у цьому описі, спосіб проводять *in vivo*.

У специфічному варіанті втілення, сполуки можуть бути використані для лікування та/або запобігання відторгненню у реципієнтів з трансплантатом органу та/або тканини (тобто лікування та/або запобігання відторгненню алотрансплантату). Алотрансплантати можуть бути відторгнені через або клітина-опосередковану або гуморальну імунну реакцію реципієнту проти антигенів трансплантату (гістосумісність), присутніх на мембранах клітин донору. Найсильніші антигени управляються комплексом генетичних локусів, названих антигенами лейкоцитної групи А людини (HLA). Разом з антигенами АВО кров'яної групи, вони являють собою основні антигени трансплантації, що визначаються у людей. Переважно, сполуки даного винаходу використовують у зв'язку з трансплантацією нирки, серця, легені, печінки, підшлункової залози, тонкого кишковика, великого кишковика, шкіри, для того, що запобігти або зменшити реакцію «хазяїн проти трансплантату» (HVGR) або реакцію «трансплантат проти хазяїна» (GVHR).

Відторгнення після трансплантації в основному може бути розділене на три категорії: гостре, що відбувається впродовж від годин до днів після трансплантації; гостре, що відбувається впродовж від днів до місяців після трансплантації; та хронічне, що відбувається впродовж від місяців до років після трансплантації.

Гіпергостре відторгнення спричинене, головним чином, виробленням антитіл хазяїна, які впливають на трансплантовану тканину. При гіпергострій реакції відторгнення, антитіла спостерігаються у судинах трансплантату дуже часто після трансплантації. Невдовзі після цього у судинах відбувається коагуляція крові, що веде до ішемії, можливого некрозу та смерті. Інфаркт трансплантата є несприйнятливим до відомих імунопригнічуючих терапій. Так як HLA антигени можуть бути визначені *in vitro*, перед-трансплантаційний скринінг використовують для значного зниження гіпергострого відторгнення. Як наслідок цього скринінгу, сьогодні гіпергостре відторгнення є відносно рідкісним.

Вважають, що гостре відторгнення опосередковане накопиченням антиген специфічних клітин у тканині трансплантата. Т-клітина-опосередкована імунна реакція проти цих антигенів (тобто HVGR або GVHR) являє собою основний механізм гострого відторгнення. Накопичення цих клітин веде до ураження тканини трансплантата. Припускають, що як CD4⁺ хелперні Т-клітини, так і CD8⁺ цитотоксичні Т-клітини залучені у зазначений процес, та що антиген надаються донорськими та хазяйськими дендритними клітинами. CD4⁺ хелперні Т-клітини допомагають залучати інші ефекторні клітини, такі як макрофаги та еозинофіли, до трансплантату. Також залучається підключення Т-клітинної активації каскадів сигнальної трансдукції (наприклад, CD28, CD40L та CD2 каскади).

Клітина-опосередковане гостре відторгнення може бути обернене у багатьох випадках шляхом інтенсифікації імунотерапії. Після успішного обернення, важко уражені елементи трансплантату загоюються фіброзом та інші елементи трансплантату виявляються нормальними. Після припинення гострого відторгнення, дози імунопригнічуючих лікарських засобів можуть бути знижені до дуже низьких рівнів.

Хронічне відторгнення, яке являє собою певну проблему при трансплантації нирок, часто прогресує приховано, незважаючи на збільшену імунопригнічуючу терапію. Вважають, що це відбувається, в значному ступені, через клітина-опосередковану гіперчутливість типу IV. Патологічний профіль відрізняється від профілю гострого відторгнення. Головним чином, залучається артеріальний ендотелій, з екстенсивною проліферацією, яка може поступово закупорювати просвіт судини, що веде до ішемії, фіброзу, ущільненої інтими та атеросклеротичних змін. Хронічне відторгнення в основному відбувається через прогресивне знищення судинної сітки трансплантату, та нагадує повільний процес васкуліту.

При гіперчутливості типу IV, CD8 цитотоксичні Т-клітини та CD4 хелперні Т-клітини розпізнають або внутрішньоклітинно або позаклітинно синтезований антиген, коли від комплексується, відповідно, з МНС молекулами або Класу I або Класу II. Макрофаги функціонують як антиген-презентуючі клітини та вивільняють IL-1, який промотує проліферацію хелперних Т-клітин. Хелперні Т-клітини вивільняють інтерферон гама та IL-2, які разом регулюють відстрочення реакцій гіперактивності, опосередкованих активацією макрофагу, та імунітет, опосередкований Т-клітинами. У випадку трансплантації органу, цитотоксичні Т-клітини руйнують клітини трансплантату при контактуванні.

Так як JAK кінази грають критичну роль у активації Т-клітин, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі, можуть бути використані для лікування та/або запобігання багатьох аспектів відторгнення трансплантату, та є особливо корисними у лікуванні та/або запобіганні реакцій відторгнення, які опосередковані, принаймні частково, Т-клітинами, такими як HVGR або GVHR. 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки також можуть бути використані для лікування та/або запобігання хронічного відторгнення у реципієнтів трансплантатів, та зокрема у реципієнтів трансплантату нирки.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування Т-клітина-опосередкованої аутоімунної хвороби, що включає введення пацієнту, що страждає від такої аутоімунної хвороби, кількості сполуки, ефективною для лікування аутоімунної хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3). У певних варіантах втілення способів аутоімунна хвороба являє собою розсіяний склероз (MS), псоріаз, або синдром Шегрена.

Терапія, використовуючи 2,4-заміщені піримі-

диндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі, може бути застосована окремо, або вона може бути застосована у комбінації з або додатково до інших звичайно застосовуваних імунопригнічуючих терапій, таких як, наприклад, меркаптопурин, кортикостероїди, такі як преднізон, метилпреднізолон та преднізолон, алкілюючі агенти, такі як циклофосфамід, інгібітори кальцинейрину, такі як циклоспорин, сіролімус та такролімус, інгібітори інозинмонофосфат дегідрогенази (IMPDH), такі як мікофенолат, мікофенолат мофетіо та азатіоприн, та агенти, розроблені для пригнічення клітинного імунітету, при цьому залишаючи неушкодженою гуморальну імунологічну відповідь реципієнта, включаючи різні антитіла (наприклад, антилімфоцитарний глобулін (ALG), антитимоцитарний глобулін (ATG), моноклональні анти-Т-клітинні антитіла (OKT3)) та опромінення. Зазначені різні агенти можуть бути використані у відповідності з їх стандартними або звичайними дозами, як зазначено у вказівках щодо застосування препарату, що супроводжують комерційно доступні форми лікарських засобів (дивись також, вказівки щодо застосування препарату у виданні 2006 року The Physician's Desk Reference), розкриття яких включене у даний опис шляхом посилання. Азатіоприн наразі доступний з Salix Pharmaceuticals, Inc. під торгівельною назвою AZASAN; меркаптопурин наразі доступний з Gate Pharmaceuticals, Inc. під торгівельною назвою PURINETHOL; преднізон та преднізолон наразі доступні з Roxane Laboratories, Inc.; метил-преднізолон наразі доступний з Pfizer; сіролімус (рапаміцин) наразі доступний з Wyeth-Ayerst під торгівельною назвою RAPAMUNE; такролімус наразі доступний з Fujisawa під торгівельною назвою PROGRAF; циклоспорин наразі доступний з Novartis під торгівельною назвою SANDIMMUNE та Abbott під торгівельною назвою GENGRAF; IMPDH інгібітори, такі як мікофенолат мофетил та мікофенолова кислота, наразі доступні з Roche під торгівельною назвою CELLCEPT та Novartis під торгівельною назвою MYFORTIC; азатіоприн наразі доступний з Glaxo Smith Kline під торгівельною назвою IMURAN; та антитіла наразі доступні з Ortho Biotech під торгівельною назвою ORTHOCLONE, Novartis під торгівельною назвою SIMULECT (басіліксимаб) та Roche під торгівельною назвою ZENAPAX (даклізумаб).

У іншому варіанті втілення, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть вводитися або у комбінації або додатково до інгібітору Syk кінази. Syk кіназа являє собою тирозин кіназу, що, як відомо, грає критичну роль у Fc γ рецептора сигналюванні, а також у інших сигнальних каскадах, таких як ті, що залучають передачу сигналу через B-клітинний рецептор (Tumer et al., (2000), Immunology Today 21:148-154) та інтегрини бета (1), бета (2) та бета (3) у нейтрофілах (Mocsavi et al., (2002), Immunity 16: 547-558). Наприклад, Syk кіназа грає головну роль у передачі сигналу через високо-афінний IgE рецептор у мастоцитах, що веде до активації та наступного вивільнення множинних хімічних медіаторів, які викликають алергічні реакції. Однак, на відміну від JAK кіназ, які допомагають регулювати шляхи, що залучені у

відстрочені, або клітина-опосередковані реакції гіперчутливості типу IV, Syk кіназа допомагає регулювати шляхи, що залучені у негайні IgE-опосередковані, реакції гіперчутливості типу I. Певні сполуки, які впливають на Syk шлях, можуть також впливати або не впливати на JAK шляхи.

Прийнятні Syk інгібіторні сполуки описані, наприклад, у серійн. № 10/355,543, поданий 31 січня 2003 року (публікація № 2004/0029902); WO 03/063794; серійн. № 10/631,029, поданий 29 липня 2003 року; WO 2004/014382; серійн. № 10/903,263, поданий 30 липня 2004 року; PCT/US2004/24716, поданий 30 липня 2004 року (WO005/016893); серійн. № 10/903,870, поданий 30 липня 2004 року; PCT/US2004/24920, поданий 30 липня 2004 року; серійн. № 60/630,808, поданий 24 листопада 2004 року; серійн. № 60/645,424, поданий 19 січня 2005 року; та серійн. № 60/654,620, поданий 18 лютого 2005 року, розкриття яких включене у даний опис шляхом посилання. 2,4-заміщений піримідиндіамін, розкритий у цьому описі, та Syk інгібіторні сполуки можуть бути використані окремо, або у комбінації з одним або більше звичайно використовуваними лікуваннями відторгнення трансплантату, як описано вище.

У специфічному варіанті втілення, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути використані для лікування або запобігання цих хвороб у пацієнтів, які або є відразу нечутливими до (стійкими), або стали нечутливими до лікування за допомогою Syk інгібіторних сполук, або одного з інших наразі використовуваних лікувань для певної хвороби. 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки також можуть бути використані у комбінації з Syk інгібіторними сполуками у пацієнтів, які є стійкими або нечутливими до Syk-сполуки. Прийнятні Syk інгібіторні сполуки, з якими можуть бути введені 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, описані вище.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування Т-клітина-опосередкованої аутоімунної хвороби, що включає введення пацієнту, що страждає від такої аутоімунної хвороби, кількості сполуки, ефективною для лікування аутоімунної хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3) та сполуку вводять у комбінації з, або додатково до, сполуки, що інгібує Syk кіназу з IC₅₀ у інтервалі принаймні 10 мкМ.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення аlogenного трансплантату у реципієнту трансплантату, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення аlogenного трансплантату у реципієнту трансплантату, у якого відторгнення являє собою

гостре відторгнення, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення алогенного трансплантату у реципієнту трансплантату, у якого відторгнення являє собою хронічне відторгнення, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення алогенного трансплантату у реципієнту трансплантату, у якого відторгнення опосередковане HVGR або GVHR, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення алогенного трансплантату у реципієнту трансплантату, у якого алогенний трансплантат вибирають з нирки, серця, печінки та легені, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення алогенного трансплантату у реципієнту трансплантату, у якого алогенний трансплантат вибирають з нирки, серця, печінки та легені, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3), де сполуку вводять у комбінації з, або додатково до, іншого імунодепресанту.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання відторгнення алогенного трансплантату у реципієнту трансплантату, у якого алогенний трансплантат вибирають з нирки, серця, печінки та легені, що включає введення реципієнту трансплантату кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання відторгнення, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No.

841290-41-3), де сполуку вводять у комбінації з, або додатково до, іншого імунодепресанту, де імунодепресант вибирають з циклоспорину, такролімусу, сіролімусу, інгібітору IMPDH, мікофенолату, мікофенолату мофетилу, анти-Т-клітинного антитіла та OKT3.

2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі, являють собою цитокинові уповільнювачі IL-4 сигналювання. Як наслідок, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть уповільнювати відповідь реакції гіперчутливості типу I. Таким чином, у специфічному варіанті втілення, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути використані для лікування таких реакцій, і, тому, хвороб, пов'язаних з, опосередкованих або спричинених такими реакціями гіперчутливості (наприклад, алергії), профілактично. Наприклад, пацієнти, що страждають від алергії, могли б приймати одну або більше JAK селективних сполук, розкритих у цьому описі, перед очікуваним піддаванням дії алергенів для відстрочення початку або прогресування або загалом усунення алергічної відповіді.

При використанні для лікування або запобігання таких хвороб, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути введені окремо, як суміші однієї або більше 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук або у суміші або комбінації з іншими агентами, корисними для лікування таких хвороб та/або симптомів, пов'язаних з такими хворобами. 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки також можуть бути введені у суміші або у комбінації з агентами, корисними для лікування інших розладів або захворювань, серед інших, такими як стероїди, мембранні стабілізатори, інгібітори 5-ліпоксигенази (5LO), інгібітори лейкотрієнового синтезу та рецептору, інгібітори IgE ізотипу переключення або IgE синтезу, IgG ізотипу переключення або IgG синтезу, β-агоністи, інгібітори триптази, аспірин, інгібітори циклооксигенази (COX), метатрексат, анти-TNF лікарські засоби, ретуксин, PD4 інгібітори, p38 інгібітори, PDE4 інгібітори, та антигістамінні засоби. 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути введені per se у формі проліків або як фармацевтичні композиції, що включають активну сполуку або проліки.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання реакції гіперчутливості типу IV, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання реакції гіперчутливості, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання реакції гіперчутливості типу IV, який є практично профілактичним, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективної для лікування або запобігання реакції гіперчутливості, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3) та вводять перед піддаванням дії

алергену.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб інгібування каскаду сигнальної трансдукції, у якому JAK3 кіназа грає роль, що включає приведення у контакт клітини, що експресує рецептор, залучений у такий сигнальний каскад, зі сполукою, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, у якому JAK-опосередкована хвороба являє собою HVGR або GVHR, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, де JAK-опосередкована хвороба являє собою гостре відторгнення алотрансплантату, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, у якому JAK-опосередкована хвороба являє собою хронічне відторгнення алотрансплантату, що включає введення суб'єкту кількості сполуки, ефективною для лікування або запобігання JAK кіназа-опосередкованої хвороби, де сполуку вибирають зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3).

Активні сполуки даного винаходу, як правило, інгібують JAK/Stat шлях. Активність специфічної сполуки як інгібітору JAK кінази, може бути оцінена *in vitro* або *in vivo*. У деяких варіантах втілення, активність специфічної сполуки може бути протестована у клітинному дослідженні. Прийнятні дослідження включають дослідження, які визначають інгібування або активності фосфорилювання або АТФази активності JAK кінази. Таким чином, сполуку називають такою, що інгібує активність

JAK кінази, якщо вона інгібує активність фосфорилювання або АТФази JAK кінази з IC₅₀ приблизно 20 мкМ або менше.

Одним засобом дослідження такого інгібування є визначення ефекту 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук на апрегулювання нижніх генних продуктів. У Ramos/IL4 дослідженні, В-клітини стимулюють за допомогою цитокінового Інтерлейкіну-4 (IL-4), що веде до активації JAK/Stat шляху через фосфорилювання JAK сімейства кіназ, JAK1 та JAK3, які у свою чергу фосфорилюють та активують фактор транскрипції Stat-6. Один з генів, апрегульованих активованим Stat-6, являє собою низько-афінний IgE рецептор, CD23. Для дослідження ефекту інгібіторів (наприклад, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі) на JAK1 та JAK3 кіназах, Ramos В клітини людини стимулюють за допомогою IL-4 людини. Від двадцяти до 24 годин після стимуляції, клітини забарвлюють для апрегулювання CD23 та аналізують, використовуючи цитометрію у потоці (FACS). Зменшення кількості присутніх CD23 у порівнянні з контрольними умовами показує, що тестова сполука активно інгібує JAK кіназний шлях. Приклад дослідження цього типу більш детально описаний у Прикладі 41.

Активність активних сполук даного винаходу може бути додатково охарактеризована шляхом дослідження ефекту 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, розкритих у цьому описі, на проліферативну відповідь первинних Т-клітин людини. У цьому дослідженні, первинні Т-клітини людини, одержані з периферичної крові та попередньо активовані шляхом стимуляції Т-клітинного рецептору та CD28, проліферуються у культурі у відповідь на цитокіновий Інтерлейкін-2 (IL-2). Зазначена проліферативна відповідь залежить від активації JAK1 та JAK3 тирозин-кіназ, які фосфорилюють та активують транскрипційний фактор Stat-5. Первинні Т-клітини людини інкубують з 2,4-заміщеними піримідиндіамінними сполуками у присутності IL-2 впродовж 72 годин та у кінцевій точці дослідження внутрішньоклітинні АТФ концентрації вимірюють для оцінки життєздатності клітини. Зниження у проліферації клітин у порівнянні з контрольними умовами показує інгібування JAK кіназного шляху. Приклад дослідження цього типу більш детально описаний у Прикладі 42.

Активність сполук даного винаходу додатково може бути охарактеризована дослідженням впливу 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, розкритих у цьому описі, на A549 легеневої епітеліальні клітини та U937 клітини. A549 легеневої епітеліальні клітини та U937 клітини апрегулюють ICAM-1 (CD54) поверхневу експресію у відповідь на цілий ряд різних стимулювань. Тому, використовуючи ICAM-1 експресію для зняття показників, впливи тестової сполуки на різні сигнальні шляхи можуть бути оцінені на тому ж типі клітин. Стимулювання за допомогою IL-1 β через IL-1 β рецептор активує TRAF6 / NF κ B шлях, що приводить до апрегулювання ICAM-1, IFN γ викликає ICAM-1 апрегулювання шляхом активації JAK1/JAK2 шляху. Апрегулювання ICAM-1 може бути визначено кількісно шляхом цитиметрії у потоці за допомогою

кривої дози сполуки та EC_{50} значення розраховують. Приклад дослідження цього типу більш детально описаний у Прикладах 43 та 44.

Активні сполуки, як розкрито у цьому описі, в основному інгібують JAK кіназний шлях з IC_{50} у межах приблизно 1 мМ або менше, що вимірюють у дослідженнях, розкритих у цьому описі. Звичайно, спеціаліст, кваліфікований у даній галузі техніки, зрозуміє, що сполуки, які показують нижчі IC_{50} , наприклад, приблизно 100 мкМ, 75 мкМ, 50 мкМ, 40 мкМ, 30 мкМ, 20 мкМ, 15 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ, або навіть нижче, можуть бути особливо корисними у терапевтичних застосуваннях. У випадках, коли активність, специфічна до певного типу клітин, є бажаною, сполука може бути досліджена на активність з бажаним типом клітин та відсіяна через недостатню активність проти інших типів клітин. Бажаний ступінь "неактивності" у таких протискринінгах, або бажане співвідношення активності до неактивності може змінюватися для різних випадків та може бути вибране користувачем.

Як правило, 2,4-заміщені піримідиндіамінні активні сполуки також інгібують IL-4 стимульовану експресію CD23 у В-клітинах з IC_{50} у межах приблизно 20 мкМ або менше, як правило, у межах приблизно 10 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ, або навіть нижче. Прийнятне дослідження, яке може бути використане, являє собою дослідження, описане у Прикладі 41 "Дослідження Ramos В-клітинної лінії, стимульованої за допомогою IL-4." У певних варіантах втілення, активні 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки мають IC_{50} менше ніж або рівне 5 мкМ, більше ніж 5 мкМ, але менше ніж 20 мкМ, більше ніж 20 мкМ, або більше ніж 20 мкМ, але менше ніж 50 мкМ, у дослідженні, описаному у Прикладі 41.

Крім того, як правило, 2,4-заміщені піримідиндіамінні активні сполуки також інгібують активність первинних Т-клітин людини з IC_{50} у межах приблизно 20 мкМ або менше, як правило, у межах приблизно 10 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ, або навіть менше. IC_{50} проти первинних Т-клітин людини може бути визначене у стандартному *in vitro* дослідженні з виділеними первинними Т-клітинами людини. Прийнятне дослідження, яке може бути використане, являє собою дослідження, описане у Прикладі 42 "Дослідження проліферації первинних Т-клітин людини, стимульованих за допомогою IL-2." У певних варіантах втілення, активні 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки мають IC_{50} менше ніж або рівне 5 мкМ, більше ніж 5 мкМ, але менше ніж 20 мкМ, більше ніж 20 мкМ, або більше ніж 20 мкМ, але менше ніж 50 мкМ у дослідженні, описаному у Прикладі 42.

Як правило, 2,4-заміщені піримідиндіамінні активні сполуки також інгібують експресію ICAM1 (CD54), викликану піддаванням дії IFN γ □ □ у U937 або A549 клітинах з IC_{50} у межах приблизно 20 мкМ або менше, як правило, у межах приблизно 10 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ, або навіть нижче. IC_{50} проти експресії ICAM (CD54) у IFN γ стимульованих клітинах може бути визначене у функціональному клітинному дослідженні з виділеною A549 або U937 клітинною лінією. При-

йнятні дослідження, які можуть бути використані, являють собою дослідження, описані у Прикладах 43 та 44 "A549 епітеліальна лінія, стимульована за допомогою IFN γ □" або "U937 IFN γ ICAM1 FACS дослідження," відповідно. У певних варіантах втілення, активні 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки мають IC_{50} менше ніж або рівне 20 мкМ, більше ніж 20 мкМ, або більше ніж 20 мкМ, але менше ніж 50 мкМ, у дослідженнях, описаних у Прикладі 43 або Прикладі 44.

Е. Фармацевтичні композиції даного винаходу

Фармацевтичні композиції, що включають 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі (або їх проліки), можуть бути одержані шляхом звичайних процесів змішування, розчинення, гранулювання, подрібнення з одержанням драже, емульгування, капсулювання, включення або ліофілізування. Композиції можуть бути сформульовані звичайним способом, використовуючи один або більше фізіологічно прийнятних носіїв, розріджувачів, наповнювачів або допоміжних речовин, які полегшують обробку активних сполук у композиціях, які можуть бути використані фармацевтично.

2,4-заміщена піримідиндіамінна сполука або проліки можуть бути сформульовані у фармацевтичних композиціях *per se*, або у формі гідрату, сольвату, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі. Як правило, такі солі є більш розчинними у водних розчинах, ніж відповідні вільні кислоти та основи, але також можуть бути утворені солі, що мають нижчу розчинність, ніж відповідні вільні кислоти та основи.

У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що включає сполуку, вибрану зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3) або їх проліків, та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, консервант або стабілізатор або їх суміші.

У іншому варіанті втілення, способи можуть бути здійснені на практиці як терапевтичний підхід до лікування станів, розкритих у цьому описі. Таким чином, у специфічному варіанті втілення, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки (та різні форми, розкриті у цьому описі, включаючи фармацевтичні композиції, що включають сполуки (у різних формах)) можуть бути використані для лікування станів, розкритих у цьому описі, у тваринних суб'єктів, включаючи людей. В основному способи включають введення суб'єкту кількості сполуки даного винаходу, або її солі, проліків, гідрату або N-оксиду, ефективною для лікування цього стану. У одному варіанті втілення, суб'єкт являє собою ссавця, включаючи, не обмежуючись наведеними, корів, коней, кішок, собак, гризунів або проматів. У іншому варіанті втілення, суб'єкт являє собою людину.

Сполуки можуть бути забезпечені у різних композиціях та дозах. Сполуки можуть бути забезпечені у фармацевтично прийнятній формі, включаючи ті, де сполука або проліки можуть бути сформульовані у фармацевтичних композиціях *per*

se, або у формі гідрату, сольвату, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі, як розкрито у цьому описі. Як правило, такі солі є більш розчинними у водних розчинах, ніж відповідні вільні кислоти та основи, але також можуть бути утворені солі, що мають нижчу розчинність, ніж відповідні вільні кислоти та основи. Слід розуміти, що посилення на сполуку, 2,4-заміщену піримідиндіамінну сполуку, або "активну" у обговореннях композицій також включає, де прийнятно, як відомо спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки, композицію проліків 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук.

У одному варіанті втілення, сполуки забезпечуються як нетоксичні фармацевтично прийнятні солі, як зазначено вище. Придатні фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу включають солі приєднання кислоти, такі як ті, що утворені з соляною кислотою, фумаровою кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, малеїною кислотою, бурштиною кислотою, оцтовою кислотою, лимонною кислотою, винною кислотою, карбоною кислотою або фосфорною кислотою. Солі аміних груп також можуть включати четвертинні амонійні солі, у яких атом азоту аміно групи несе прийнятну органічну групу, таку як алкільний, алкенільний, алкінільний або аралкільний залишок. Більш того, коли сполуки даного винаходу несуть кислотний залишок, їх придатні фармацевтично прийнятні солі можуть включати металічні солі, такі як солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; та солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути утворені звичайно використовуваними засобами, такими як введення у реакцію вільної основної форми продукту з одним або більше еквівалентами відповідної кислоти у розчиннику або середовищі, у якому сіль є нерозчинною, або у розчиннику, такому як вода, який видаляють у вакуумі або шляхом сушки замороженням або шляхом обміну аніонів існуючої солі на інший аніон на прийнятній іонообмінній смолі.

Даний винахід включає у свій обсяг сольвати 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук та їх солі, наприклад, гідрати.

2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть мати один або більше асиметричних центрів, та відповідно можуть існувати і як енантіомери і як діастереоізомери. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші включені у обсяг даного винаходу.

2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути введені пероральним, парентеральним шляхом (наприклад, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревинним, внутрішньовенним шляхом, ICV, інтрацестернальною ін'єкцією або інфузією, підшкірною ін'єкцією або імплантатом), за допомогою спрею для інгаляції, назальним, вагінальним, ректальним, під'язичним, уретральним (наприклад, уретральною супозиторією) або місцевим шляхом введення (наприклад, гель, мазь, крем, аерозоль, тощо) та можуть бути сформульовані, окремо або разом, у прийнятних лікарських одиничних композиціях, що містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти, наповню-

вачі та середовища, прийнятні для кожного шляху введення. Окрім лікування теплокровних тварин, таких як миші, щури, коні, велика рогата худоба, вівці, собаки, коти, мавпи, тощо, сполуки даного винаходу можуть бути ефективними у людей.

Фармацевтичні композиції для введення 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук можуть бути зручно присутніми у одиничній лікарській формі та можуть бути одержані за будь-яким зі способів, добре відомих у галузі фармації. Фармацевтичні композиції можуть бути одержані, наприклад, шляхом гомогенного та близького приведення активного інгредієнту у поєднання з рідким носієм або тонко подрібненим твердим носієм або обома, та потім, якщо необхідно, формування продукту у бажану композицію. У фармацевтичну композицію активний об'єкт - сполуку включають у кількості, достатній для створення бажаного терапевтичного ефекту. Наприклад, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть прийняти форму, що підходить для фактично будь-якого способу введення, включаючи, наприклад, місцевий, очний, пероральний, зацічний, системний, назальний, ін'єкційний, трансдермальний, ректальний, вагінальний шлях введення, тощо, або форму, що підходить для введення шляхом інгаляції або інсуфляції.

Для місцевого введення, JAK-селективна(i) сполука(и) або проліки можуть бути сформульовані як розчини, гелі, мазі, креми, суспензії, тощо, як добре відомо у даній галузі техніки.

Системні композиції включають ті, що розроблені для введення шляхом ін'єкції, наприклад, підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, інтратекальної або внутрішньочеревинної ін'єкції, а також ті, що розроблені для трансдермального, трансмукозального перорального або легеневого введення.

Корисні ін'єкційні препарати включають стерильні суспензії, розчини або емульсії активної(их) сполуки(сполук) у водному або масляному наповнювачах. Композиції також можуть містити композиційні агенти, такі як суспендуєчий, стабілізуєчий та/або диспергуючий агент. Композиції для ін'єкції можуть бути у одиничній лікарській формі, наприклад, у ампулах або у багатодозних контейнерах, та можуть містити додані консерванти.

Альтернативно, ін'єкційна композиція може бути забезпечена у порошковій формі для відновлення за допомогою прийнятного наповнювача, включаючи не обмежуючись наведеними, стерильну апірогенну воду, буфер, розчин декстрази, тощо, перед застосуванням. При цьому, активна(i) сполука(и) можуть бути висушені за будь-яким відомим у даній галузі техніки способом, таким як ліофілізація, та відновлені перед застосуванням.

Для трансмукозального введення, у композиції використовують зволожуючі агенти, прийнятні для змочування бар'єру. Такі зволожуючі агенти відомі у даній галузі техніки.

Для перорального введення, фармацевтичні композиції можуть бути взяті у формі, наприклад, лікарських льодяників, таблеток або капсул, одержаних за допомогою загально використовуваних способів, з фармацевтично прийнятними напов-

новачами, такими як зв'язуючі агенти (наприклад, пептизований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропіл-метилцелюлоза); наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або гідрофосфат кальцію); лібриканти (наприклад, стеарат магнію, тальк або кремнезем); дезінтегранти (наприклад, картопляний крохмаль або натрію крохмалю гліколят); або зволожуючі агенти (наприклад, натрію лаурил-сульфат). Таблетки можуть бути покриті за способами, добре відомими у даній галузі техніки, наприклад, цукрами, плівками або ентросоліюльними покриттями. Крім того, фармацевтичні композиції, що містять 2,4-заміщений піримідиндіамін як активний інгредієнт або його проліки у формі, прийнятній для перорального застосування, також можуть включати, наприклад, пастилки, лікарські льодяники, водні або масляні суспензії, дисперсійні порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули або сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування можуть бути одержані відповідно до будь-якого способу, відомого у даній галузі техніки, для вироблення фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, що включає підсолоджуючі агенти, ароматизуючі агенти, забарвлюючі агенти та консерванти для того, щоб забезпечити фармацевтично найкращі та смачні препарати. Таблетки містять активний інгредієнт (включаючи проліки) у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, які підходять для вироблення таблеток. Зазначені наповнювачі можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі та дезінтегруючі агенти (наприклад, кукурудзяний крохмаль, або альгінова кислота); зв'язуючі агенти (наприклад, крохмаль, желатин або гуміарабік); та замаслювачі (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк). Таблетки можуть бути непокріті або вони можуть бути покриті відомими способами для відстрочення дезінтеграції та абсорбції у шлунково-кишковому тракті і, таким чином, забезпечують постійну дію протягом довшого періоду часу. Наприклад, може бути використаний матеріал уповільнення у часі, такий як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат. Вони також можуть бути покриті за способами, розкритими у Патентах США №№ 4,256,108; 4,166,452; та 4,265,874, з утворенням осмотичних терапевтичних таблеток для контролювання вивільнення. Фармацевтичні композиції даного винаходу також можуть бути у формі емульсій масло-у-воді.

Рідкі препарати для перорального введення можуть приймати форму, наприклад, еліксирів, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути присутніми у вигляді сухого продукту відновлення водою або іншим прийнятним наповнювачем перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть бути одержані звичайними засобами з фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспендуючі агенти (наприклад, сироп сорбіту, похідні целюлози або гідрогеновані харчові жири); емульгуючі агенти (наприклад, лецитин або гуміа-

рабік); неводні наповнювачі (наприклад, мигдальне масло, масляні складні ефіри, етиловий спирт, stearophoreTM або фракціоновані рослинні масла); та консерванти (наприклад, метил або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота). Зазначені препарати також можуть містити буферні солі, консерванти, ароматизатори, барвники та підсолоджуючі агенти, якщо прийнятно.

Препарати для перорального введення можуть бути прийнятно сформульовані, що приводить до одержання контрольованого вивільнення активної сполуки або проліків, як добре відомо.

Для захічного введення, композиції можуть приймати форму таблеток або лікарських льодяників, сформульованих звичайним способом.

Для ректального та вагінального шляхів введення, активна(і) сполука(и) можуть бути сформульовані як розчини (для утримуючих клізм), супозиторії або мазі, що містять звичайні основи для супозиторій, такі як масло какао або інші гліцериди.

Для назального введення або введення інгаляцією або інсуфляцією, активна(і) сполука(и) або проліки можуть бути зручно доставлені у формі аерозольного спрею з упакувань під тиском або розпилювачу з використанням прийнятної пропеллянта, наприклад, такого як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, фторвуглець, діоксид вуглецю або інший прийнятний газ. У випадку аерозолі під тиском, одинична доза визначається шляхом забезпечення клапану для доставки визначеної кількості. Капсули та картриджі для застосування у інгаляторі або інсуфляторі (наприклад капсули та картриджі, що включають желатин) можуть бути сформульовані таким чином, що містять порошкову суміш сполуки та прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії. Ця суспензія може бути сформульована відповідно до відомих у даному рівні техніки способів, використовуючи ті прийнятні диспергуючі або зволожуючі агенти та суспендуючі агенти, які описані вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію у нетоксичному парентерально-прийнятному розріджувачі або розчиннику. У ряді прийнятних наповнювачів та розчинників, які можуть бути використані, знаходиться вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки також можуть бути введені у формі супозиторій для ректального або уретрального введення лікарського засобу. У певних варіантах втілення, сполуки можуть бути сформульовані як уретральні супозиторії, наприклад, для застосування у лікуванні станів безпліддя, особливо у чоловіків, наприклад, для лікування дисфункції яєчків.

Відповідно до винаходу, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути використані для одержання композиції або лікарського засобу, включаючи лікарські засоби, прийнятні для ректального або уретрального введення. Даний винахід також відноситься до способів виробництва ком-

позиції, що включає 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки у формі, яка є прийнятною для уретрального або ректального введення, включаючи супозиторії.

Для місцевого застосування можуть бути використані креми, мазі, желе, гелі, розчини або суспензії, тощо, що містять 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки. У певних варіантах втілення, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути сформульовані для місцевого введення з поліетилен-гліколем (PEG). Зазначені композиції можуть необов'язково включати додаткові фармацевтично прийнятні інгредієнти, такі як розріджувачі, стабілізатори та/або ад'юванти. У певних варіантах втілення, місцеві композиції сформульовані для лікування алергічних станів та/або станів шкіри, включаючи псоріаз, контактний дерматит та atopічний дерматит, серед інших, розкритих у цьому описі.

Відповідно до винаходу, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути використані для одержання композиції або лікарського засобу, включаючи лікарські засоби, прийнятні для місцевого застосування. Даний винахід також відноситься до способів виробництва композиції, що включає 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки у формі, яка є прийнятною для місцевого введення.

Відповідно до даного винаходу, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки також можуть бути доставлені за допомогою будь-якого з цілого ряду пристосувань для інгаляцій та способів, відомих у даній галузі техніки, включаючи, наприклад: Патент США № 6,241,969; Патент США № 6,060,069; Патент США № 6,238,647; Патент США № 6,335,316; Патент США № 5,364,838; Патент США № 5,672,581; WO96/32149; WO95/24183; Патент США № 5,654,007; Патент США № 5,404,871; Патент США № 5,672,581; Патент США № 5,743,250; Патент США № 5,419,315; Патент США № 5,558,085; WO98/33480; Патент США № 5,364,833; Патент США № 5,320,094; Патент США № 5,780,014; Патент США № 5,658,878; 5,518,998; 5,506,203; Патент США № 5,661,130; Патент США № 5,655,523; Патент США № 5,645,051; Патент США № 5,622,166; Патент США № 5,577,497; Патент США № 5,492,112; Патент США № 5,327,883; Патент США № 5,277,195; Патентна заявка США № 20010041190; Патентна заявка США № 20020006901; та Патентна заявка США № 20020034477.

Включеними у ряд пристосувань, які можуть бути використані для введення певних прикладів 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, є ті, що добре відомі у даній галузі техніки, такі як, дозовані інгалятори, розпилювачі рідини, інгалятори з сухим порошком, спреї, теплові інгалятори та подібні. Інша прийнятна технологія для введення певних 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, включає електрогідродинамічні аерозолі.

Крім того, інгаляційні пристрої є переважно практичними, у сенсі легкого застосування, достатньо малі для зручного перенесення, здатні забезпечувати дагато доз, та придатні для тривалого застосування. Деякі специфічні приклади комерційно доступних інгаляційних пристроїв являють

собойо Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Ultravent розпилювач (Mallinckrodt), Acorn II розпилювач (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) Ventolin дозований інгалятор (Glaxo, Research Triangle Park, NC), або подібні. У одному варіанті втілення, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути доставлені за допомогою інгалятора з сухим порошком або спрею.

Як визнає спеціаліст, кваліфікований у даній галузі техніки, композиція 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, кількість композиції, що доставляється, та тривалість введення однієї дози залежить від типу інгаляційного пристрою, що використовується, а також інших факторів. Для деяких аерозольних систем доставки, таких як розпилювачі, частота введення та тривалість часу, за який система активується, буде залежати в основному від концентрації 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук у аерозолі. Наприклад, коротші періоди введення можуть бути використані при вищих концентраціях 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук у розчині розпилювача. Пристрої, такі як дозовані інгалятори, можуть створювати вищі концентрації у аерозолі, та можуть працювати впродовж коротших періодів для доставки бажаної кількості 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук у деяких варіантах втілення. Пристрої, такі як інгалятори з сухим порошком, доставляють активний агент поки даний заряд агенту виштовхується з пристрою. У цьому типі інгалятору, кількість 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук у даній кількості порошку вимірює дозу, що доставляється за одне введення. Композицію 2,4-заміщеного піримідиндіаміну вибирають з одержанням бажаного розміру часток у вибраному інгаляційному пристрої.

Композиції 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук для введення з інгалятором з сухим порошком, як правило, можуть включати тонко подрібнений сухий порошок, що містить 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, але порошок також може включати агент для створення об'єму, буфер, носій, наповнювач, іншу добавку або подібні. Добавки можуть бути включені у суху порошкову композицію 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, наприклад, для розведення порошку, якщо необхідно, для доставки з певного порошкового інгалятора, для полегшення процесу формулювання, для забезпечення кращих порошкових властивостей для композиції, для полегшення розсіювання порошку з інгаляційного пристрою, для стабілізування композиції (наприклад, антиоксиданти або буфери), для забезпечення смаку композиції, або подібних. Типові добавки включають моно-, ди-, та полісахариди; цукрові спирти та інші поліоли, такі як, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелітоза, лактитол, мальтитол, трегалоза, сукроза, манітол, крохмаль, або їх комбінації; поверхнево-активні речовини, такі як сорбіти, дифосфатидил холін, або лецитин; або подібні.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, включаючи 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, прийнятні для введення

шляхом інгаляції. Відповідно до винаходу, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки можуть бути використані для одержання композиції або лікарського засобу, включаючи лікарські засоби, прийнятні для введення шляхом інгаляції. Даний винахід також відноситься до способів вироблення композиції, що включає 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки у формі, яка є прийнятною для введення, включаючи введення шляхом інгаляції. Наприклад, суха порошкова композиція може бути одержана декількома шляхами, використовуючи загальновідомі технології, такі як описані у будь-яких публікаціях, зазначених вище, та певно включені у даний опис шляхом посилання, та наприклад, Baker, et al., Патент США № 5,700,904, повне розкриття якого певно включене у даний опис шляхом посилання. Частки у інтервалі розмірів, прийнятному для максимального осадження у нижчих дихальних шляхах, можуть бути одержані шляхом мікронізування, подрібнення або подібними, та рідка композиція може бути вироблена шляхом розчинення 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук у прийнятному розчиннику, такому як вода, при прийнятному pH, включаючи буфери або інші наповнювачі.

Фармацевтичні композиції, що включають 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі (або їх проліки), можуть бути вироблені шляхом процесів звичайного змішування, розчинення, гранулювання, відмюлювання з одержанням драже, емульгування, інкапсулювання, включення або ліофілізації. Композиції можуть бути сформульовані звичайним способом, використовуючи один або більше фізіологічно прийнятних носіїв, розріджувачів, наповнювачів або допоміжних речовин, які полегшують перетворення активних сполук у препарати, які можуть бути використані фармацевтично.

Для очного введення, 2,4-заміщена(i) піримідиндіаміна(i) сполука(и) або проліки може(уть) бути сформульована(и) у вигляді розчину, емульсії, суспензії, тощо, прийнятної для введення у око. Цілий ряд носіїв, прийнятних для введення сполук у око, відомий у даній галузі техніки. Специфічні не обмежуючі приклади описані у Патенті США № 6,261,547; Патенті США № 6,197,934; Патенті США № 6,056,950; Патенті США № 5,800,807; Патенті США № 5,776,445; Патенті США № 5,698,219; Патенті США № 5,521,222; Патенті США № 5,403,841; Патенті США № 5,077,033; Патенті США № 4,882,150; та Патенті США № 4,738,851.

Для пролонгованої доставки, 2,4-заміщена(i) піримідиндіаміна(i) сполука(и) або проліки може(уть) бути сформульована(и) у вигляді депо-препарату для введення за допомогою імплантату або внутрішньом'язової ін'єкції. Активний інгредієнт може бути сформульований з прийнятними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії у прийнятному маслі) або іонообмінними смолами, або у вигляді важкорозчинних похідних, наприклад, у вигляді важкорозчинної солі. Альтернативно, можуть бути використані системи трансдермальної доставки, одержані у вигляді клійкого диску або пластирю, який повільно вивільнює активну(i) сполуку(и) для

черезшкірної абсорбції. З цією метою, посилювачі проникнення можуть бути використані для полегшення трансдермального проникнення активної(их) сполуки(сполук). Прийнятні трансдермальні пластирі описані, наприклад, у Патенті США № 5,407,713; Патенті США № 5,352,456; Патенті США № 5,332,213; Патенті США № 5,336,168; Патенті США № 5,290,561; Патенті США № 5,254,346; Патенті США № 5,164,189; Патенті США № 5,163,899; Патенті США № 5,088,977; Патенті США № 5,087,240; Патенті США № 5,008,110; та Патенті США № 4,921,475.

Альтернативно, можуть бути використані інші фармацевтичні системи доставки. Ліпосоми та емульсії являють собою добре відомі приклади засобів доставки (носіїв), які можуть бути використані для доставки активної(их) сполуки(сполук) або проліків. Можуть бути використані певні органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид (DMSO), хоча зазвичай ціною більшої токсичності.

При бажанні, фармацевтичні композиції можуть бути присутніми в упакованні або пристрої-дозаторі, який може містити одну або більше одиничних лікарських форм, що містять активну(i) сполуку(и). Наприклад, упаковання може містити металічну або пластикову фольгу, таке як блістерне упаковання. Упакування або пристрій-дозатор може доповнюватися інструкціями для введення.

2,4-заміщена(i) піримідиндіаміна(i) сполука(и) або проліки, розкриті у цьому описі, або їх композиції, в основному будуть використовуватися у кількості, ефективній для досягнення передбачуваного результату, наприклад у кількості, ефективній для лікування або запобігання певного стану, що лікують. Сполука(и) може(уть) бути застосована(i) терапевтично для досягнення терапевтичної користі або профілактично для досягнення профілактичної користі. Під терапевтичною користю розуміють усунення або полегшення основного розладу, що лікують, та/або усунення або полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з основним розладом, таким чином, що пацієнт доповідає про поліпшення у відчутті або стані, незважаючи на те, що пацієнта може все ще турбувати основний розлад. Наприклад, введення сполуки пацієнту, що страждає від алергії, забезпечує терапевтичну користь не тільки коли основна алергічна відповідь усунена або полегшена, але також коли пацієнт доповідає про зменшення у серйозності або тривалості симптомів, пов'язаних з алергією після піддавання дії алергену. Як інший приклад, терапевтична користь у контексті астми включає полегшення у диханні після початку астматичного нападу, або зниження у частоті або серйозності астматичних нападів. Як інший терапевтичний приклад, терапевтична користь у контексті відторгнення трансплантації включає здатність полегшувати випадки гострого відторгнення, таких як, наприклад, HVGR або GVHR, або здатність подовжувати період часу до початку явища гострого відторгнення та/або початку хронічного відторгнення. Терапевтична користь також включає зупинення або уповільнення прогресування хвороби, незалежно від того, чи було здійснене покращення.

Кількість сполуки, що вводять, буде залежати від цілого ряду факторів, включаючи, наприклад, певний стан, що лікують, шлях введення, серйозність стану, що лікують, та вік та масу пацієнта, біодоступність певної активної сполуки, тощо. Визначення ефективної дози знаходиться у межах компетенції спеціалістів, кваліфікованих у даній галузі техніки.

Як відомо спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки, кращі дози 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук також будуть залежати від віку, маси, загального стану здоров'я та серйозності стану особи, яку лікують. Доза також може потребувати адаптування до статі особи та/або, при введенні за допомогою інгаляцій, життєвої ємкості легені особи. Доза також може бути адаптована до осіб, що страждають від більше, ніж одного стану, або тих осіб, що мають додаткові стани, які впливають на життєву ємкість легені та здатність дихати нормально, наприклад, такі як емфізема, бронхіт, запалення легень, інфекції дихальних шляхів, тощо. Доза та частота введення сполук або їх проліків, також буде залежати від того, чи сформульовані сполуки для лікування гострих нападів стану або для профілактичного лікування розладу. Наприклад, гострі напади алергічних станів, включаючи пов'язану з алергією астму, відторгнення трансплантату, тощо. Кваліфікований прокитуючий лікар буде здатний визначити оптимальну дозу для певної особи.

Для профілактичного введення, сполука може бути введена пацієнту при ризику розвинення одного з описаних вище станів. Наприклад, якщо невідомо, чи має пацієнт алергію до певного лікарського засобу, сполука може бути введена перед введенням лікарського засобу для уникнення або полегшення алергічної відповіді на лікарський засіб. Альтернативно, профілактичне введення може бути застосоване для уникнення появи симптомів у пацієнта, у якого діагностували основний розлад. Наприклад, сполука може бути застосована до особи, що страждає на алергію, перед очікуваним піддаванням дії алергену. Сполуки також можуть бути введені профілактично здоровим індивідам, які бараторазово піддаються дії агенту, що, як відомо, викликає одне з описаних вище захворювань, для запобігання появи розладу. Наприклад, сполука може бути введена здоровому індивіду, який бараторазово піддається дії алергену, що, як відомо, викликає алергії, такого як латекс, для того, щоб захистити індивіда від розвинення алергії. Альтернативно, сполука може бути введена пацієнту, що страждає від астми, перед прийманням участі у активностях, які ініціюють напади астми для зменшення серйозності, або повного уникнення, нападу астми.

У контексті відторгнення трансплантату, сполука може бути введена в той час, коли пацієнт не має реакції гострого відторгнення, для уникнення появи відторгнення та/або перед появою клінічних проявів хронічного відторгнення.

Кількість сполуки, що вводять, буде залежати від цілого ряду факторів, включаючи, наприклад, певний симптом, що лікують, шлях введення, те, чи є бажана користь профілактичною чи терапевти-

чною, серйозність симптому, що лікують, та вік та масу пацієнта, біодоступність певної активної сполуки, тощо. Визначення ефективної дози знаходиться у межах компетенції спеціалістів, кваліфікованих у даній галузі техніки.

Ефективні дози можуть бути оцінені на початку з *in vitro* досліджень. Наприклад, початкова доза для застосування тваринам, може бути сформульована для досягнення концентрації активної сполуки у кровотоку або сироватці, яка дорівнює або вище IC_{50} певної сполуки, що вимірюють у *in vitro* дослідженні. Розрахування доз для досягнення таких концентрацій у кровотоку або сироватці, приймаючи до уваги біодоступність певної сполуки, знаходиться у межах компетенції спеціалістів, кваліфікованих у даній галузі техніки. Для керівництва, читач звертається до Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, розділ 1, стор. 1-46, останнє видання, Pergamagon Press, та посилань, процитованих у ньому.

Початкові дози також можуть бути оцінені з *in vivo* даних, таких як тваринні моделі. Тваринні моделі, корисні для тестування ефективності сполук для лікування або запобігання різних хвороб, описаних вище, добре відомі у даній галузі техніки. Прийнятні тваринні моделі гіперчутливості або алергічних реакцій описані у Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, обговорення 34-38 та Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6): 1025-1033. Прийнятні тваринні моделі алергічного риніту описані у Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50 (11): 1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3): 238-244 та Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1): 1-7. Прийнятні тваринні моделі алергічного кон'юнктивіту описані у Carreras et al., (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8): 509-514; Saiga et al., (1992), Ophthalmic Res. 24(1): 45-50; та Kunert et al., (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11): 2483-2489. Прийнятні тваринні моделі системного мастоцитозу описані у O'Keefe et al., (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2): 75-80 та Bean-Knudsen et al., (1989), Vet. Pathol. 26(1): 90-92. Прийнятні тваринні моделі гіпер IgE синдрому описані у Claman et al., (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1): 46-53. Прийнятні тваринні моделі В-клітинної лімфоми описані у Hough et al., (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 13853-13858 та Hakim et al., (1996), J. Immunol. 157(12): 5503-5511. Прийнятні тваринні моделі atopічних розладів, такі як atopічний дерматит, atopічна екзема та atopічна астма, описані у Chan et al., (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4): 977-983 та Suto et al., (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75. Прийнятні тваринні моделі відторгнення трансплантату, такі як моделі HVGR, описані у O'Shea et al., (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3: 555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10: 1767-1784; та Chengelian et al., (2003), Science 302: 875-878. Кваліфіковані у даній галузі техніки спеціалісти можуть легко адаптувати таку інформацію для визначення доз, прийнятних для введення людині.

Кількості доз, як правило, будуть знаходитися у інтервалі від приблизно 0,0001 або 0,001 або

0,01 мг/кг/день до приблизно 100 мг/кг/день, але можуть бути вищими або нижчими в залежності від, серед інших факторів, активності сполуки, її біодоступності, шляху введення та різних факторів, розкритих вище. Кількість дози та інтервал можуть бути пристосовані індивідуально для забезпечення рівнів сполуки(сполук) у плазмі, які достатні для підтримання терапевтичного або профілактичного ефекту. Наприклад, сполуки можуть вводитися один раз на тиждень, кілька разів на тиждень (наприклад, через день), один раз на день або багато разів на день, в залежності від, серед інших факторів, способу введення, специфічного симптому, що лікують, та судження лікаря, що прописує даний лікарський засіб. У випадках місцевого введення або селективного поглинання, такого як локальне місцеве введення, ефективна локальна концентрація активної(их) сполуки(сполук) може бути не пов'язана з концентрацією у плазмі. Кваліфіковані у даній галузі техніки спеціалісти будуть здатні оптимізувати ефективні місцеві дози без надмірного експериментування.

Переважно, сполуку(и) будуть забезпечувати терапевтичну або профілактичну користь без спричинення суттєвої токсичності. Токсичність сполуки(сполук) може бути визначена, використовуючи стандартні фармацевтичні процедури. Дозове співвідношення між токсичним та терапевтичним (або профілактичним) ефектом являє собою терапевтичний показник. Кращою(ими) є сполука(и), яка(і) показує(ють) високі терапевтичні показники.

Описане вище розкриття, що стосується вимог до дози 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, відноситься до доз, які необхідні для проліків, з розумінням, очевидним спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі техніки, що кількість проліків, що вводять, також буде залежати від цілого ряду факторів, включаючи, наприклад, біодоступність певних проліків, швидкість та ефективність перетворення у активну сполуку при вибраному шляху введення, тощо. Визначення ефективної дози проліків для певного застосування та способу введення знаходиться у межах компетенції спеціалістів, кваліфікованих у даній галузі техніки.

Ефективні дози можуть бути оцінені спочатку у дослідженнях *in vitro* активності та метаболізму. Наприклад, початкова доза проліків для застосування до тварин може бути сформульована для досягнення концентрації метаболіту активної сполуки у кровотоку або сироватці, яка дорівнює або вище IC_{50} певної сполуки як визначено у *in vitro* дослідженні, такому як *in vitro* CHMC або BMMC та інших *in vitro* дослідженнях, описаних у Заявці США серійн. № 10/355,543, поданій 31 січня 2003 року (US2004/0029902A1), Міжнародній заявці серійн. № PCT/US03/03022, поданій 31 січня 2003 року (WO 03/063794), Заявці США серійн. № 10/631,029, поданій 29 липня 2003 року, Міжнародній заявці серійн. № PCT/US03/24087 (WO2004/014382), Заявці США серійн. № 10/903,263, поданій 30 липня 2004 року, та Міжнародній заявці серійн. № PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Розрахунок доз для досягнення таких концентрацій у циркулюючій крові або сиро-

ватці, приймаючи до уваги біодоступність певних проліків, за допомогою бажаного шляху введення знаходиться у межах компетенції спеціалістів, кваліфікованих у даній галузі техніки. Для керівництва, читач звертається до Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman та Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, розділ 1, стор. 1-46, останнє видання, Pergamagon Press, та посилань, процитованих у ньому.

Також забезпечуються набори введення 2,4-заміщеного піримідиндіаміну, його проліків або фармацевтичних композицій, що включають сполуку, яка може включати кількість дози принаймні одного 2,4-заміщеного піримідиндіаміну або композицію, що включає принаймні один 2,4-заміщений піримідиндіамін, як розкрито у цьому описі. Набори можуть додатково включати прийнятне упакування та/або інструкції для застосування сполуки. Набори також можуть включати засоби для доставки принаймні одного 2,4-заміщеного піримідиндіаміну або композиції, що включає принаймні один 2,4-заміщений піримідиндіамін, такі як інгалятор, розпилювач-дозатор (наприклад, назальний спрей), шприц для ін'єкції або ізобаричну упаковку для капсул, таблеток, супозиторій, або інший пристрій, як розкрито у цьому описі.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть бути укомплектовані у формі наборів. Набір забезпечує сполуку та реагенти для одержання композиції для введення. Композиція може бути у сухій або ліофілізованій формі, або у розчині, особливо стерильному розчині. Коли композиція знаходиться у сухій формі, реагент може включати фармацевтично прийнятний розріджувач для одержання рідкої композиції. Набір може містити пристрій для введення або дозування композиції, включаючи, не обмежуючись наведеними, шприц, піпетку, кризьшкірний пластр або інгалятор.

Набори можуть включати інші терапевтичні сполуки для застосування у поєднанні зі сполуками, розкритими у цьому описі. У одному варіанті втілення, терапевтичні агенти являють собою імунодепресанти або протиалергенні сполуки. Зазначені сполуки можуть бути забезпечені у окремій формі, або змішані зі сполуками даного винаходу.

Набори будуть включати відповідні інструкції для одержання та введення композиції, побічні ефекти композицій та будь-яку іншу суттєву інформацію. Інструкції можуть бути у прийнятному форматі, включаючи, не обмежуючись наведеними, друковану продукцію, відеоплівку, диск, що зчитується комп'ютером, або відеодиск.

У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує набір, що включає сполуку, вибрану зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-3) або їх проліків, упакування та інструкції для застосування.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує набір, що включає фармацевтичну композицію, що включає сполуку, вибрану зі сполук даного винаходу, як розкрито у цьому описі, та сполук Таблиці XI (CAS Reg. No. 845817-97-2, CAS Reg. No. 841290-42-4, та CAS Reg. No. 841290-41-

3) або їх проліків, та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач, розріджувач, консервант або стабілізатор, або їх суміші, упакування, та інструкції для застосування.

У іншому аспекті даного винаходу, забезпечуються набори для лікування індивіда, який страждає від або є сприйнятливим до станів, розкритих у цьому описі, що включають контейнер, що включає кількість дози 2,4-заміщеного піримідиндіаміну або композицію, як розкрито у цьому описі, та інструкції для застосування. Контейнер може бути будь-яким з тих, що відомі у даній галузі техніки, та прийнятним для зберігання та доставки пероральної, внутрішньовенної, місцевої, ректальної, уретральної або інгаляційної композиції.

Набори також можуть містити достатні дози 2,4-заміщеного піримідиндіаміну або композицію для забезпечення ефективного лікування індивіду протягом тривалого періоду часу, такого як тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 6 тижнів або 8 тижнів або більше.

Ф. Загальний синтез сполук даного винаходу

2,4-піримідиндіамінні сполуки та проліки даного винаходу можуть бути синтезовані за допомогою цілого ряду різних синтетичних шляхів, використовуючи комерційно доступні вихідні матеріали та/або вихідні матеріали, одержані за звичайними способами синтезу. Прийнятні способи синтезу, які можуть бути звичайно адаптовані для синтезу 2,4-піримідиндіамінних сполук та проліків даного винаходу, описані у Патенті США № 5,958,935, розкриття якого включене у даний опис шляхом посилання. Специфічні приклади, що описують синтез численних 2,4-піримідиндіамінних сполук та проліків, а також їх проміжних сполук, описані у Заявці США серійн. № 10/355,543, поданої 31 січня 2003

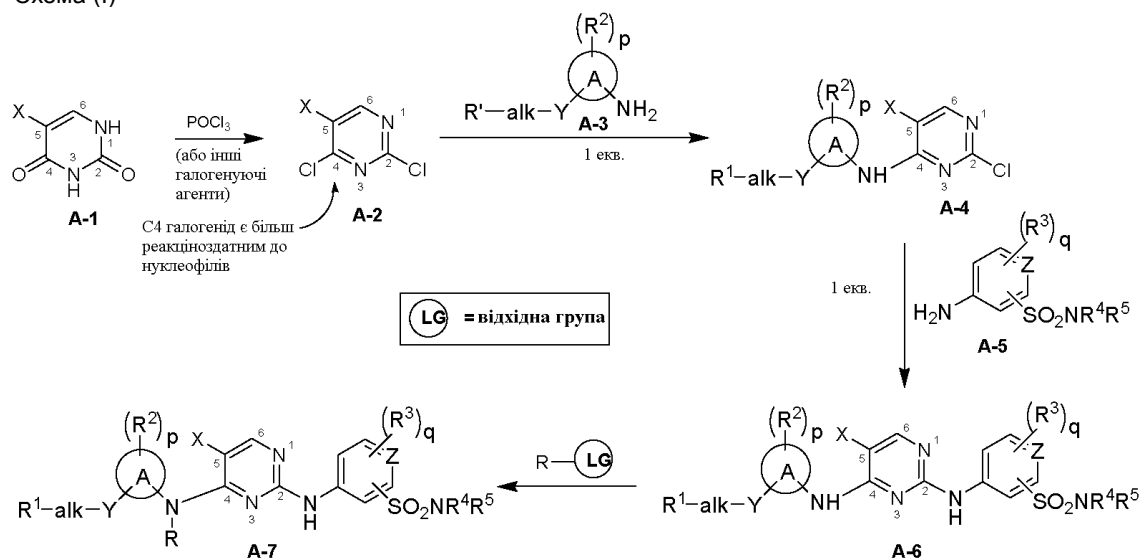
року (US2004/0029902A1), що знаходиться на одночасному розгляді, зміст якої включений у даний опис шляхом посилання. Прийнятні способи синтезу, які можуть бути звичайно використані та/або адаптовані для синтезування активних 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, також можуть бути знайдені у Міжнародній заявці серійн. № PCT/US03/03022, поданій 31 січня 2003 року (WO 03/063794), заявці США серійн. № 10/631,029, поданій 29 липня 2003 року, Міжнародній заявці серійн. № PCT/US03/24087 (WO2004/014382), заявці США серійн. № 10/903,263, поданій 30 липня 2004 року, та Міжнародній заявці серійн. № PCT/US2004/24716 (WO05/016893), розкриття яких включене у даний опис шляхом посилання. Всі з цих сполук, розкритих у цьому описі (включаючи проліки) можуть бути одержані шляхом звичайного адаптування цих способів.

Специфічні приклади способів синтезу для 2,4-заміщених піримідиндіамінів, розкритих у цьому описі, також описані у Прикладах 1-40, описаних нижче. Спеціалісти, кваліфіковані у даній галузі техніки, також будуть здатні легко адаптувати ці приклади для синтезу додаткових 2,4-заміщених піримідиндіамінів, як розкрито у цьому описі.

Цілий ряд прикладів шляхів синтезу, які можуть бути використані для синтезу 2,4-піримідиндіамінних сполук даного винаходу, описаний у Схемах (I)-(VII), представлених нижче. Зазначені способи можуть бути звичайно адаптовані для синтезування 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук та проліків, розкриті у цьому описі.

У одному прикладі варіанту втілення, сполуки можуть бути синтезовані з заміщених або незаміщених урацилів, як показано у Схемі (I), представлений нижче:

Схема (I)



У Схемі (I), кільце A, R¹, (R²)_p, alk, (R³)_q, R⁴, R⁵, X, Y та Z приймають значення, розкриті у цьому описі. Відповідно до Схеми (I), урацил A-1 дигалогенують у 2- та 4-положення, використовуючи стандартний галогенуючий агент, такий як POCl₃ (або інший стандартний галогенуючий агент) за стан-

дартних умов, що приводить до одержання 2,4-дихлорпіримідину A-2. В залежності від X замісника, у піримідиндіаміні A-2, хлорид у C4 положенні є більш реакціоздатним до нуклеofilів, ніж хлорид у C2 положенні. Ця відмінна реактивність може бути використана для синтезу 2,4-

піримідиндіамінів А-7 шляхом спочатку введення у реакцію 2,4-дихлорпіримідину А-2 з одним еквівалентом аміну А-3, що приводить до одержання 4N-заміщеного-2-хлор-4-піримідинаміну А-4, а потім з аміном А-5, що приводить до одержання 2,4-піримідиндіамінної похідної А-6, де N4 азот може бути селективно алкільований, що приводить до одержання сполуки формули А-7.

Як правило, С4 галогенід є більш реакціоздатним до нуклеофілів, як показано у Схемі. Однак, як буде визнано спеціалістами, кваліфікованими у даній галузі техніки, особливість Х замісника може змінювати цю реакційну здатність. Наприклад, коли Х являє собою трифторметил, отримують 50:50 суміш 4N-заміщеного-4-піримідинаміну А-4 та відповідного 2N-заміщеного-2-піримідинаміну. Регіоселективність реакції також може контролюватися регулюванням розчинника та іншими умовами синтезу (такими як температура), як добре відомо у даній галузі техніки.

Реакції, показані у Схемі (I), можуть перебігати швидше, коли реакційну суміш нагрівають за допомогою мікрохвильового опромінення. При нагріванні цим способом, можуть бути використані наступні умови: нагрівання до 175°C у етанолі впродовж 5-20 хвил. у реакторі Сміта (Personal Chemistry, Uppsala, Sweden) у герметично закритій пробірці (при тиску 20 бар).

Урацильні 1 вихідні матеріали можуть бути замовлені з комерційних джерел або одержані, використовуючи стандартні технології органічної хімії. Комерційно доступні урацили, які можуть бути використані як вихідні матеріали у Схемі (I), включають, як приклад та без обмеження, урацил (Aldrich #13,078-8; CAS Registry 66-22-8); 5-бромурацил (Aldrich #85,247-3; CAS Registry 51-20-7; 5-фторурацил (Aldrich #85,847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-йодурацил (Aldrich #85,785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-нітроурацил (Aldrich #85,276-7; CAS Registry 611-08-5); 5-(трифторметил)-урацил (Aldrich #22,327-1; CAS Registry 54-20-6). Додаткові 5-заміщені урацили доступні з General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA та/або Interchim, Cedex, France, або можуть бути одержані, використовуючи стандартні технології. Нижче забезпечені посилання на багато посібників, що навчають прийнятним способом синтезу.

Аміни А-3 та А-5 можуть бути замовлені з комерційних джерел або, альтернативно, можуть бути синтезовані, використовуючи стандартні технології. Наприклад, прийнятні аміни можуть бути

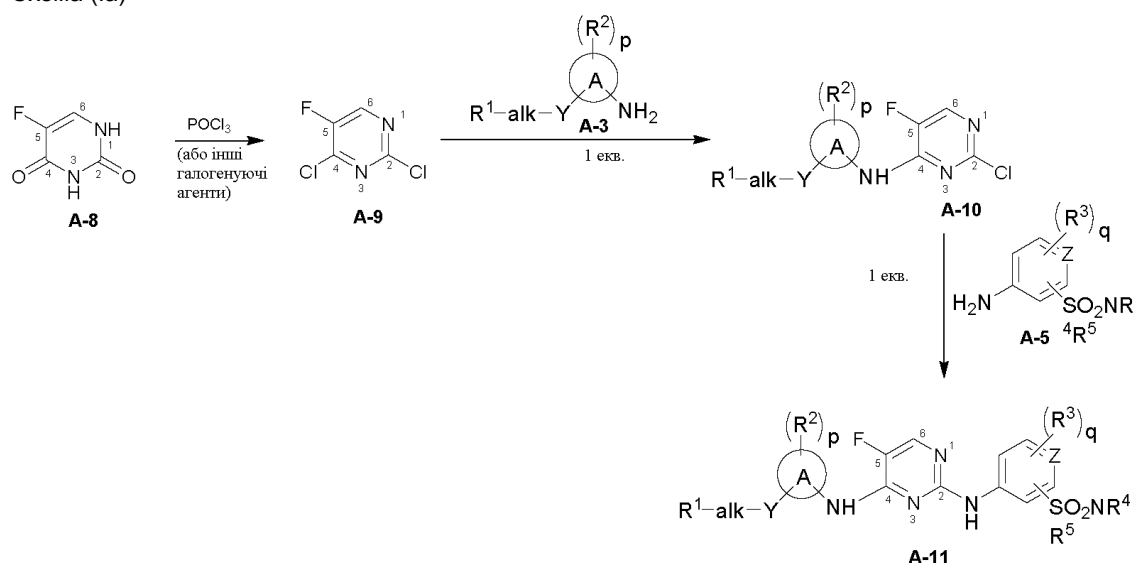
синтезовані з нітро прекурсорів, використовуючи стандартну хімію. Приклади специфічних реакцій забезпечені у розділі Приклади. Дивись також Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. та John Wiley & Sons, Inc.

Кваліфіковані у даній галузі техніки спеціалісти визнають, що у деяких випадках, аміни А-3 та А-5 та/або замісник Х на урацилі А-1 можуть включати функціональні групи, які необхідні для захисту протягом синтезу. Точна ідентичність будь-якої(их) захисної(их) групи(груп), що використовують, буде залежати від особливості функціональної групи, яку захищають, та буде зрозуміла спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки. Настанова для вибору відповідних захисних груп, а також стратегій синтезу для їх прикріплення та видалення, може бути знайдена, наприклад, у Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-тє видання, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999) та посиланнях, розкритих у ньому (нижче у цьому описі "Greene & Wuts").

Таким чином, захисна група відноситься до групи атомів, які при прикріпленні до реакціоздатної функціональної групи у молекулі, маскують, зменшують або попереджають реакційну здатність функціональної групи. Як правило, при бажанні захисна група може бути селективно видалена протягом синтезу. Приклади захисних груп можуть бути знайдені у Greene та Wuts, як описано вище, та додатково, у Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, том 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Типові аміно захисні групи включають, не обмежуючись наведеними, форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), трет-бутоксикарбоніл ("Boc"), триметилсиліл ("TMS"), 2-триметилсиліл-етансульфоніл ("TES"), тритил та заміщені тритильні групи, алілоксикарбоніл, 9-флуоренілметилоксикарбоніл ("FMOC"), нітро-вератрилоксикарбоніл ("NVOC") та подібні. Типові гідроксильні захисні групи включають, не обмежуючись наведеними, ті, у яких гідроксильну групу або ацилюють з утворенням ацетатного та бензоатного складних ефірів або алкілюють з утворенням бензильного та тритильного ефіру, а також алкільних ефірів, тетрагідропіранільних ефірів, триалкілсилільних ефірів (наприклад, TMS або TIPPS групи) та алільних ефірів.

Специфічний варіант втілення Схеми (I), що використовує 5-фторурацил (Aldrich #32,937-1), як вихідний матеріал, показаний у Схемі (Ia), представлений нижче:

Схема (Ia)



У Схемі (Ia), кільце A, R¹, (R²)_p, alk, (R³)_q, R⁴, R⁵, Y та Z приймають значення, визначені для Схеми (I). Асиметричний 2N,4N-дизаміщений-5-фтор-2,4-піримідиндіамін A-11 може бути одержаний шляхом введення у реакцію 2,4-дихлор-5-фторпіримідину A-9 з одним еквівалентом аміну A-3 (що приводить до одержання 2-хлор-N4-заміщеного-5-фтор-4-піримідинаміну A-10), що

супроводжують одним або більше еквівалентами аміну A-5.

У одному прикладі варіанту втілення, 2,4-піримідиндіамінні сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані з заміщених або незаміщених цитозинів, як показано у Схемах (IIa) та (IIb), представлених нижче:

Схема (IIa)

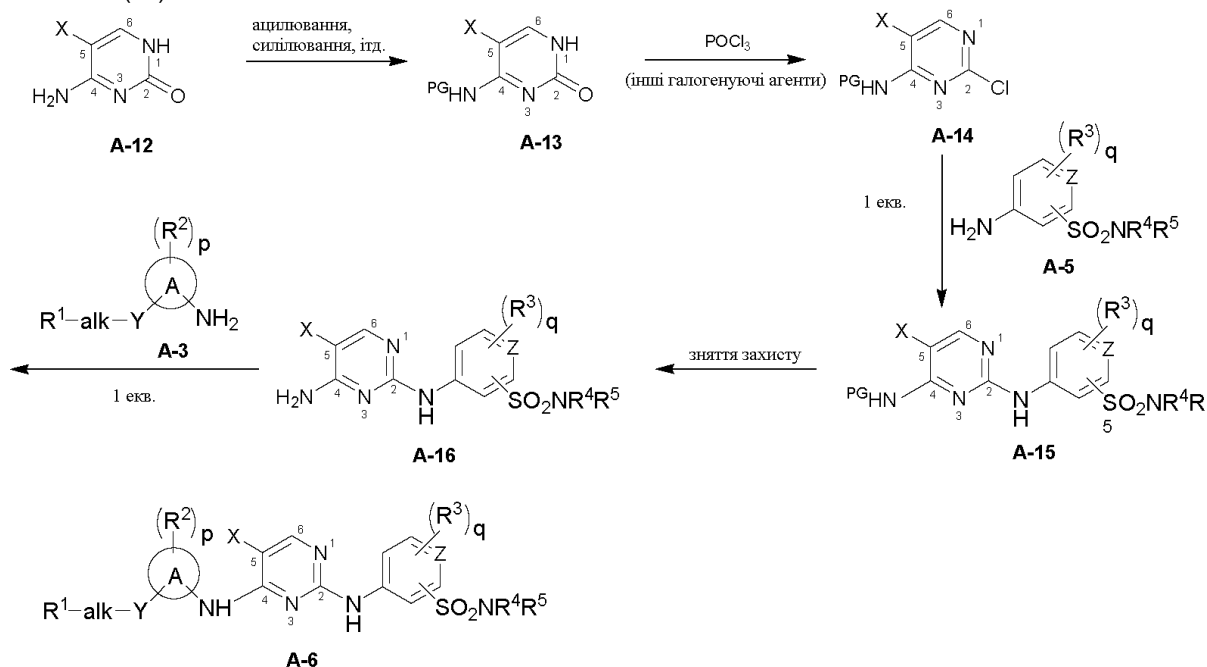
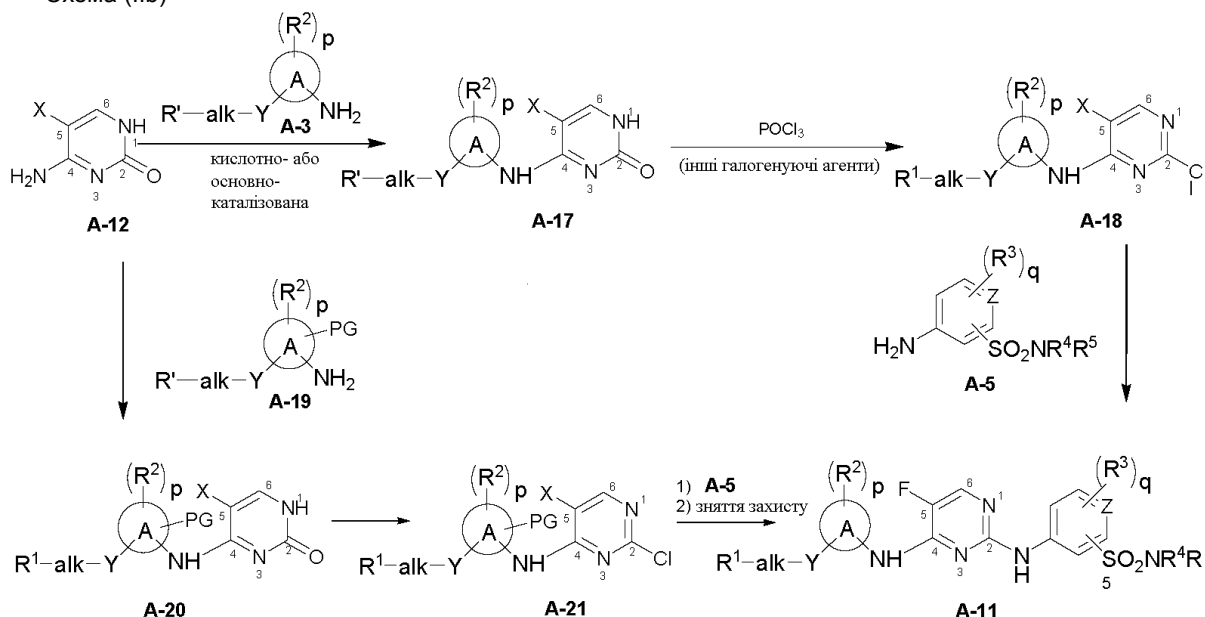


Схема (IIb)



У Схемах (IIa) та (IIb), кільце A, R¹, (R²)_p, alk, (R³)_q, R⁴, R⁵, X, Y та Z приймають значення, визначені для Схеми (I) та PG являє собою захисну групу. Стосовно Схеми (IIa), C4 екзоциклічний амін цитозину A-12 спочатку захищають за допомогою прийнятної захисної групи PG, що приводить до одержання N4-захисного цитозину A-13. Для специфічного опису стосовно захисних груп, корисних у цьому випадку, дивись Vorbrüggen та Ruh-Pohlenz, 2001, Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, NY, стор. 1-631 ("Vorbrüggen"). Захищений цитозин A-13 галогенують у C2 положенні, використовуючи стандартний реагент галогенування за стандартних умов, що приводить до одержання 2-хлор-4N-захисного-4-піримідинаміну A-14. Реакція з аміном A-5 приводить до одержання сполуки A-15, яка при знятті захисту C4 екзоциклічного аміну, приводить до одержання сполуки A-16. Реакція сполуки A-16 з аміном A-3 приводить до одержання 2,4-піримідиндіаміної похідної A-6.

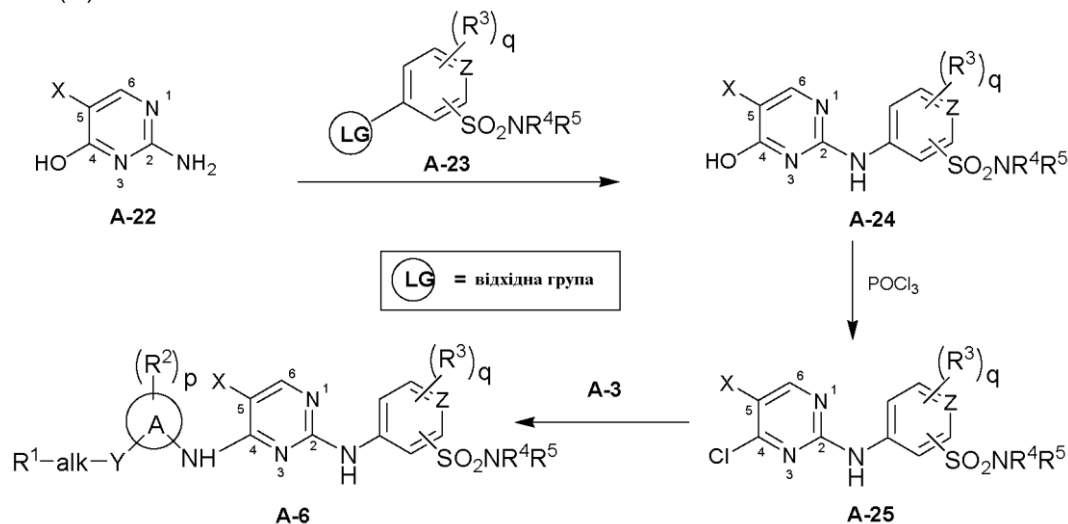
Альтернативно, стосовно Схеми (IIb), цитозин A-12 може бути введений у реакцію з аміном A-3 або захищеним аміном A-19, що приводить до одержання N4-заміщеного цитозину A-17 або A-20,

відповідно. Зазначені заміщені цитозини потім можуть бути галогеновані як описано вище, з них може бути знятий захист (у випадку N4-заміщеного цитозину A-20) та вони можуть бути введені у реакцію з аміном A-5, що приводить до одержання 2,4-піримідиндіаміну A-11.

Комерційно-доступні цитозини, які можуть бути використані як вихідні матеріали у Схемах (IIa) та (IIb), включають, не обмежуючись наведеними, 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); та 5-(трифторметил)-цитозин. Інші прийнятні цитозини, корисні як вихідні матеріали у Схемах (IIa), є доступними з General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA та/або Interchim, Cedex, France, або можуть бути одержані, використовуючи стандартні технології. Нижче забезпечено багато посилань на посібники, що описують прийнятні способи синтезу.

У ще одному іншому варіанті втілення, 2,4-піримідиндіамінні сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані з заміщених або незаміщених 2-аміно-4-піримідинолів, як показано у Схемі (III), представлений нижче:

Схема (III)

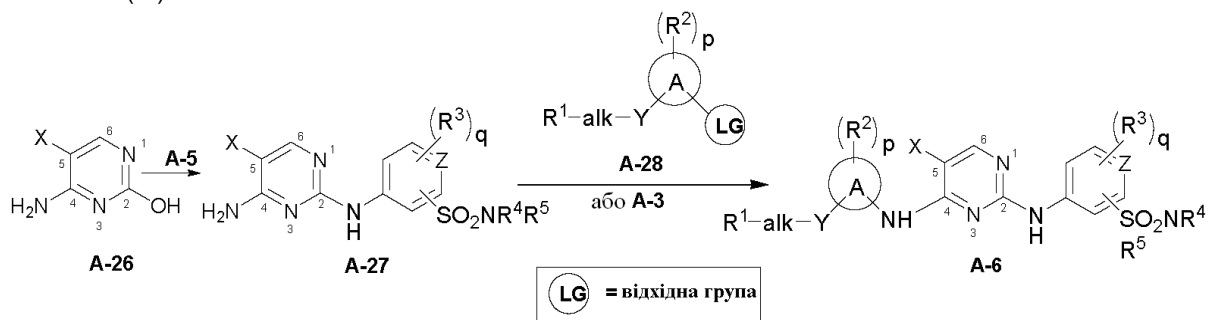


У Схемі (III), кільце A, R^1 , $(\text{R}^2)_p$, alk, $(\text{R}^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y та Z приймають значення, визначені для Схеми (I) та LG являє собою відхідну групу, як розкрито більш детально у зв'язку зі Схемою IV, представленою нижче. Стосовно Схеми (III), 2-аміно-4-піримідинолу A-22 вводять у реакцію з арилюючим агентом A-23, що приводить до одержання N2-заміщеного-4-піримідину A-24, який далі галогенують, як описано вище, що приводить до одержання N2-заміщеного-4-гало-2-піримідину A-25. Подальша реакція з аміном A-3 забезпечує одержання 2,4-піримідиндіамінної похідної A-6.

Прийнятні комерційно-доступні 2-аміно-4-піримідиноли A-22, які можуть бути використані як вихідні матеріали у Схемі (III), доступні з General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA та/або Interchim, Cedex, France, або можуть бути одержані, використовуючи стандартні технології. Нижче забезпечено багато посилань на посібники, що описують прийнятні способи синтезу.

Альтернативно, 2,4-піримідиндіамінні сполуки даного винаходу можуть бути одержані з заміщених або незаміщених 4-аміно-2-піримідинолів, як показано у Схемі (IV), представлений нижче:

Схема (IV)



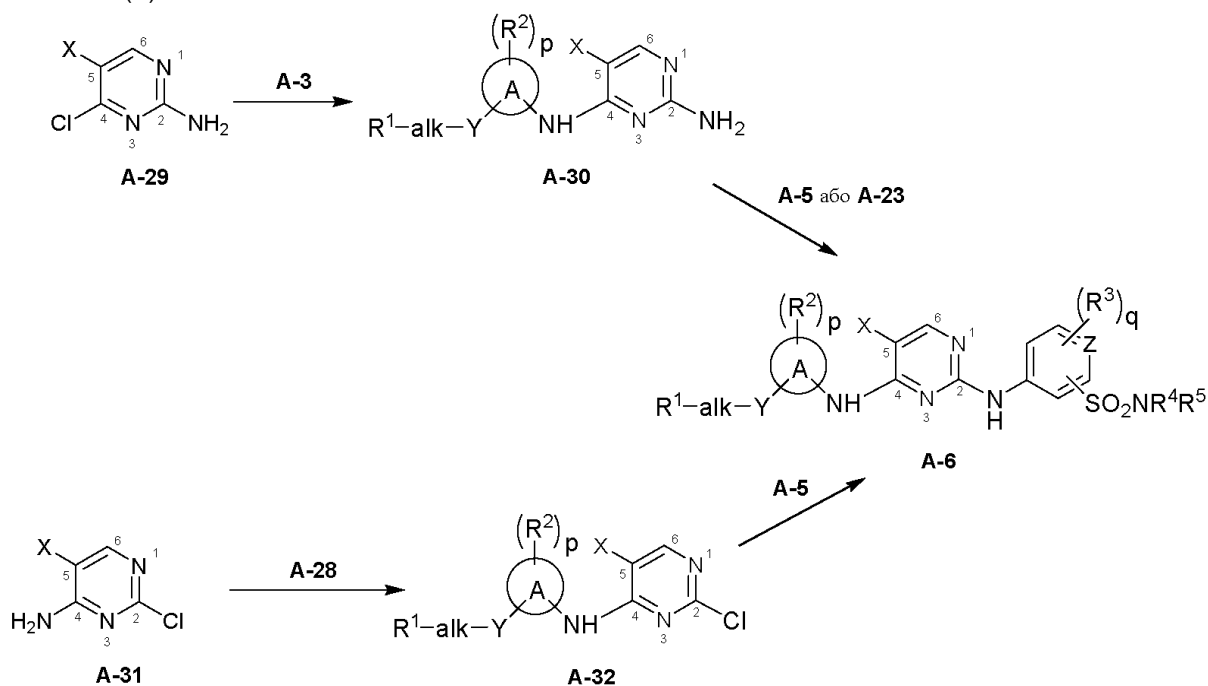
У Схемі (IV), кільце A, R^1 , $(\text{R}^2)_p$, alk, $(\text{R}^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y та Z приймають значення, визначені для Схеми (I). Стосовно Схеми (IV), C2-гідроксил 4-аміно-2-піримідину A-26 є більш реакційноздатним по відношенню до нуклеofilів, ніж C4-аміно таким чином, що реакція з аміном A-5 приводить до одержання N2-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну A-27. Наступна реакція зі сполукою A-28, яка включає прийнятну відхідну групу або амін A-3, приводить до одержання 2,4-піримідиндіамінної похідної A-6. Сполука A-28 може включати фактично будь-яку відхідну групу, яка може бути замінена C4-аміно групою N2-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну A-27. Прийнятні відхідні групи включають, не обмежуючись наведеними, галогени, метансульфонілокси (мезилокси; "OMs"), трифторметансульфонілокси ("OTf") та п-

толуолсульфонілокси (тозилокси; "OTs"), бензолсульфонілокси ("безилат") та м-нітро-бензолсульфонілокси ("нозилат"). Інші прийнятні відхідні групи будуть зрозумілими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

Заміщені 4-аміно-2-піримідинольні вихідні матеріали можуть бути одержані комерційним шляхом або синтезовані, використовуючи стандартні технології. Нижче забезпечено багато посилань на посібники, що описують прийнятні способи синтезу.

У ще одному іншому прикладі варіантів втілення, 2,4-піримідиндіамінні сполуки даного винаходу можуть бути одержані з 2-хлор-4-амінопіримідинів або 2-аміно-4-хлорпіримідинів, як показано у Схемі (V), представлений нижче:

Схема (V)



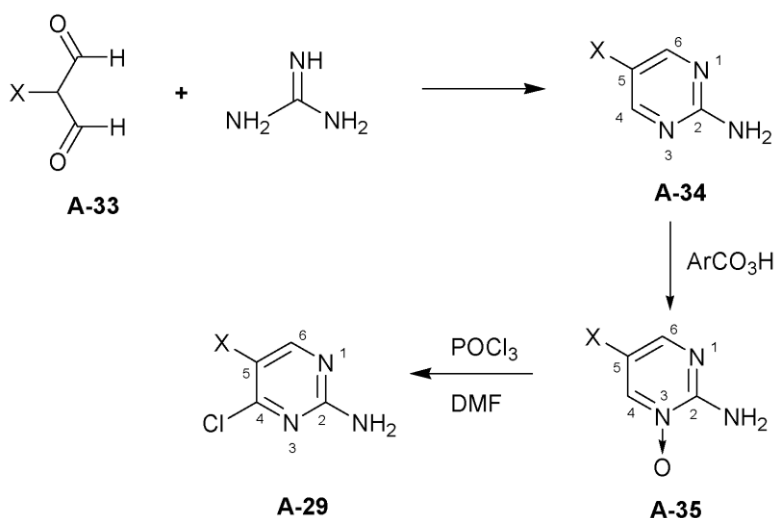
У Схемі (V), кільце A, R¹, (R²)_p, alk, (R³)_q, R⁴, R⁵, X, Y та Z приймають значення, описані для Схеми (I), та відхідна група приймає значення, описані для Схеми (IV). Стосовно Схеми (V), 2-аміно-4-хлорпіримідин A-29 вводять у реакцію з аміном A-3, що приводить до одержання 4N-заміщеного-2,4-піримідиндіаміну A-30, який, після реакції зі сполукою A-23 або аміном A-5, приводить до одержання N2,N4-2,4-піримідиндіамінної похідної A-6. Альтернативно, 2-хлор-4-аміно-піримідин A-31 може бути введений у реакцію зі сполукою A-28, що приводить до одержання сполуки A-32, яка при

реакції з аміном A-5 приводить до одержання сполуки A-6.

Багато піримідинів A-29 та A-31, прийнятних для застосування як вихідні матеріали у Схемі (V), є комерційно доступними з General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA та/або Interchim, Cedex, France, або можуть бути одержані, використовуючи стандартні технології. Нижче забезпечено багато посилань на посібники, що описують прийнятні способи синтезу.

Альтернативно, 4-хлор-2-піримідинаміни A-29 можуть бути одержані як показано у Схемі (Va):

Схема (Va)

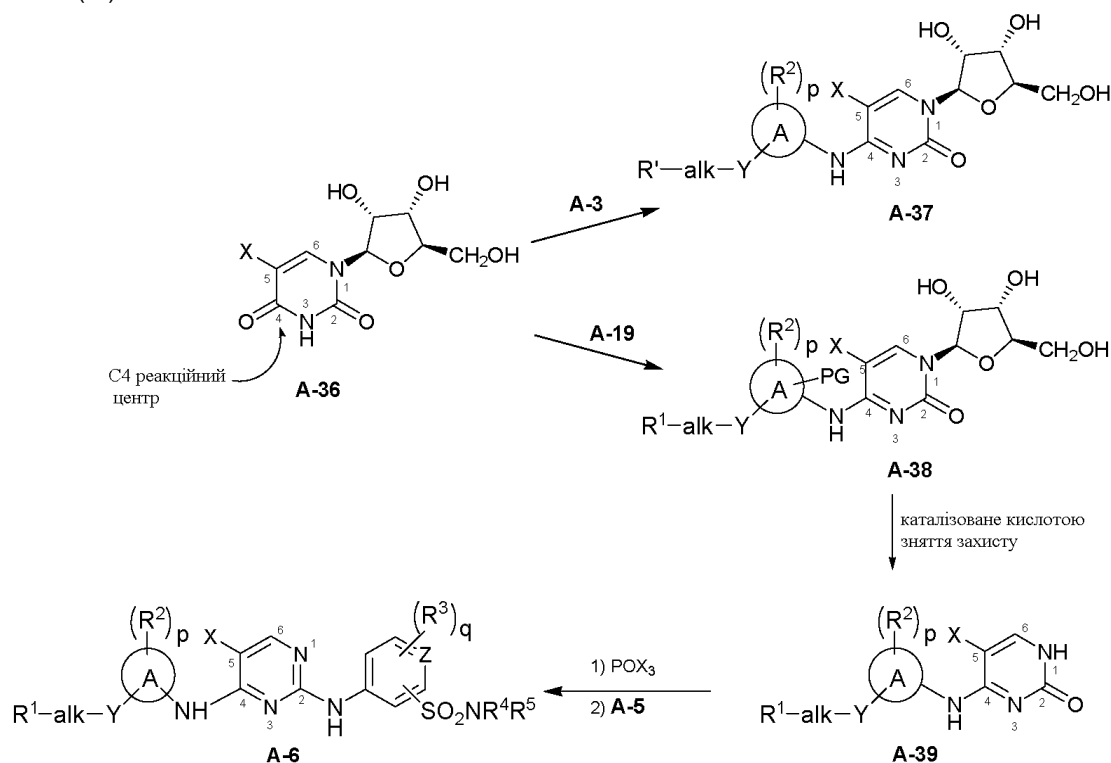


У Схемі (Va), X приймає значення, описані для Схеми I. У Схемі (Va), діальдегід A-33 вводять у реакцію з гуанідином, що приводить до одержання

2-піримідинаміну A-34. Реакція з перкислотою, такою як м-хлорпербензойна кислота, комплекс трифторпероцтової кислоти або пероксиду сечо-

вини, приводить до одержання N-оксиду A-35, який потім галогенують, що приводить до одержання 4-хлор-2-піримідинаміну A-29. Відповідні 4-гало-2-піримідинаміни можуть бути одержані шляхом застосування прийнятних реагентів галогенування.

Схема (VI)



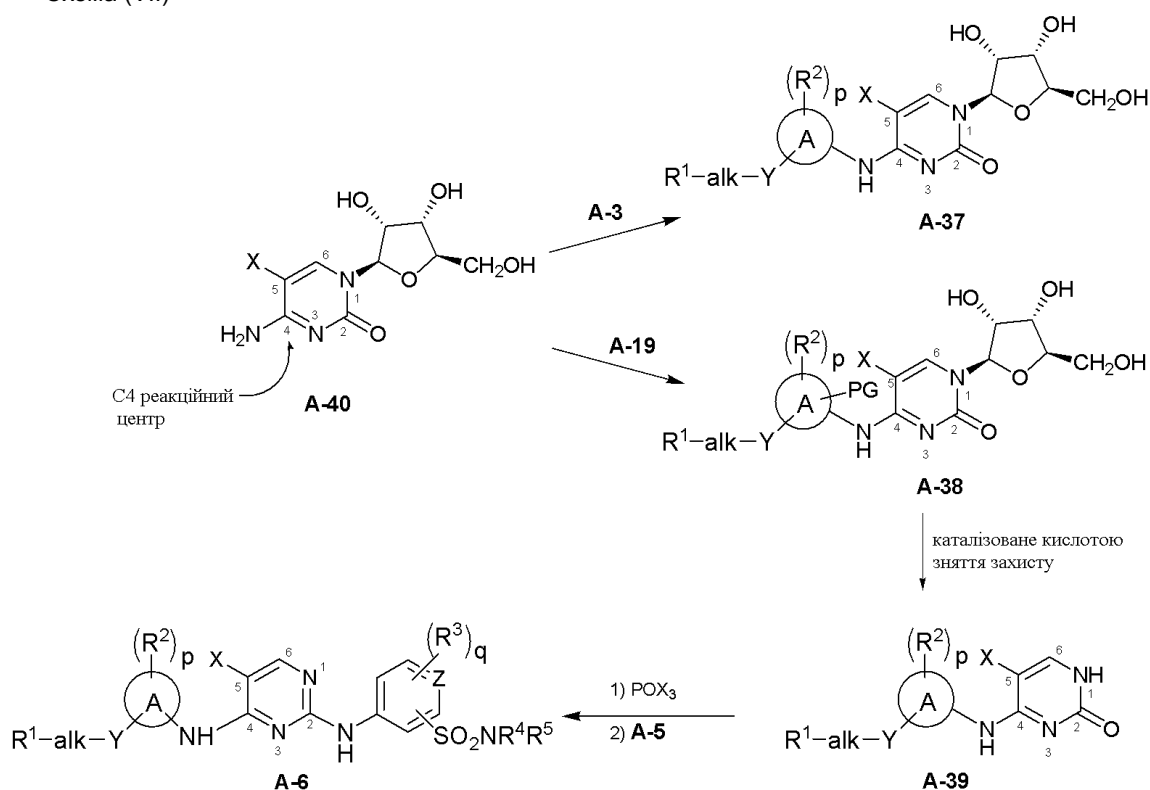
У Схемі (VI), кільце A, R^1 , $(\text{R}^2)_p$, alk, $(\text{R}^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y та Z приймають значення, визначені для Схеми (I) та PG являє собою захисну групу, як розкрито у зв'язку зі Схемою (IIb). Відповідно до Схеми (VI), уридин A-36 має С4 реакційний центр, таким чином, що реакція з аміном A-3 або захищеним аміном A-19 приводить до одержання N4-заміщеного цитидину A-37 або A-38, відповідно. Каталізоване кислотою зняття захисту з N4-

У ще одному іншому прикладі варіантів втілення, 2,4-піримідиндіамінні сполуки даного винаходу можуть бути одержані з заміщених або незаміщених уридинів, як показано у Схемі (VI), представлений нижче:

заміщеного A-37 або A-38 (коли "PG" являє собою кислота-нестійку захисну групу) приводить до одержання N4-заміщеного цитозину A-39, який може бути далі галогенований у С2-положенні та введений у реакцію з аміном, A-5 що приводить до одержання 2,4-піримідиндіамінової похідної A-6.

Цитидини також можуть бути використані як вихідні матеріали аналогічним способом, як показано у Схемі (VII), представленим нижче:

Схема (VII)



У Схемі (VII), кільце A, R^1 , $(\text{R}^2)_p$, alk, $(\text{R}^3)_q$, R^4 , R^5 , X, Y та Z приймають значення, описані у Схемі (I) та PG являє собою захисну групу, як розкрито вище. Стосовно Схеми (VII), подібно уридину A-36, цитидин A-40 має С4 реакційний центр, таким чином, що реакція з аміном A-3 або захищеним аміном A-19 приводить до одержання N4-заміщеного цитидину A-37 або A-38, відповідно. Зазначені цитидини A-37 та A-38 потім обробляють як описано вище для Схеми (VI), що приводить до одержання 2,4-піримідиндіамінної похідної A-6.

Хоча Схеми (VI) та (VII) показані з рибозилнуклеозидами, кваліфіковані у даній галузі техніки спеціалісти зрозуміють, що аналогічно також можуть діяти відповідні 2'-деоксирибо та 2',3'-дидеоксирибо нуклеозиди, а також нуклеозиди, включаючи цукри або цукрові аналоги, що відрізняються від рибози.

Численні уридини та цитидини, корисні як вихідні матеріали у Схемах (VI) та (VII), відомі у даній галузі техніки, та включають, як приклад та без обмеження, 5-трифторметил-2'-деоксцитидин (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'-деоксиурин (Aldrich #1-775-6; CAS Registry 54-42-2); 5-фторуридин (Aldrich #32,937-1; CAS Registry 316-46-1); 5-йодуридин (Aldrich #85,259-7; CAS Registry 1024-99-3); 5-(трифторметил)уридин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8); 5-трифторметил-2'-деоксиуридин (Chem. Sources Int'l 2000; CAS Registry 70-00-8). Додаткові уридини та цитидини, які можуть бути використані як

вихідні матеріали у Схемах (VI) та (VII), є доступними з General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA та/або Interchim, Cedex, France, або можуть бути одержані, використовуючи стандартні технології. Нижче забезпечено багато посилань на посібники, що описують прийнятні способи синтезу.

Хоча багато з Схем синтезу, розкритих вище, не показують застосування захисних груп, кваліфіковані у даній галузі техніки спеціалісти визнають, що у деяких випадках певні замісники, такі як, наприклад, R^2 та/або R^4 , можуть включати функціональні групи, що потребують захищення. Точна ідентичність захисної групи, що використовують, буде залежати, серед інших речей, від ідентичності функціональної групи, яку захищають, та умов реакції, що використовують у певній Схемі синтезу, та буде зрозуміла спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки. Опис для вибору захисних груп, їх прикріплення та видалення, прийнятих для певного застосування, може бути знайдений, наприклад, у Greene & Wuts, описаному вище.

Проліки, як розкрито у цьому описі, можуть бути одержані шляхом звичайної модифікації описаних вище способів. Альтернативно, такі проліки можуть бути одержані шляхом введення у реакцію прийнятно захищеного 2,4-піримідиндіаміну 6 з прийнятною прогруппою. Умови для проведення таких реакцій та для зняття захисту з продукту, що приводить до одержання проліків, як розкрито у цьому описі, є добре відомими.

У даній галузі техніки відома велика кількість посилань, що розкривають способи, корисні для синтезування в основному піримідинів, а також

вихідних матеріалів, описаних у Схемах (I)-(VII), відомі у даній галузі техніки. Для одержання специфічної настанови, читачу слід звернутися до Brown, D. J., "The Pyrimidines", у *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, том 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", у *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, том 16, додаток I (Weissberger, A. та Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown II); Brown, D. J., "The Pyrimidines", у *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, том 16, додаток II (Weissberger, A. та Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" у *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, том 52 (Weissberger, A. та Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, стор. 1-1509 (Brown IV); Kenner, G. W. та Todd, A., у *Heterocyclic Compounds*, том 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, розділ 7 (піримідини); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, стор. 1 - 401 (синтез урацилу стор. 313, 315; синтез піримідиндіаміну стор. 313-316; синтез аміно-піримідиндіаміну стор. 315); Joule, J. A., Mills, K. та Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3^{тє} видання, 1995, Chapman та Hall, London, UK, стор. 1 - 516; Vorbrüggen, H. та Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, стор. 1-631 (захист піримідинів шляхом ацилювання стор. 90-91; силілювання піримідинів стор. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. та Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4^{тє} видання, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, стор. 1 - 589; та *Comprehensive Organic Synthesis*, том 1-9 (Trost, B. M. та Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Спеціалісти, кваліфіковані у даній галузі техніки, розуміють, що 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, розкриті у цьому описі, можуть включати функціональні групи, які можуть бути замасковані прогруппами для створення проліків. Такі проліки, як правило, але не обов'язково, є фармакологічно неактивними до перетворення їх у активну лікарську форму. Справді, багато з 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук, розкритих у даному винаході, включають прозалишки, які можуть бути гідролізовані або іншим чином розщеплені в умовах застосування. Наприклад, складноефірні групи зазвичай піддають каталізованому кислотою гідролізу з одержанням вихідної карбонової кислоти при піддаванні кислотним умовам шлунку, або каталізованому основою гідролізу при піддаванні основним умовам кишковика або крові. Таким чином, при введенні суб'єкту перорально, 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, які включають складноефірні залишки, можуть розглядатися як проліки їх відповідної карбонової кислоти, незважаючи на те, чи є складноефірна форма фармакологічно активною.

Механізм, за яким прогруппа(и) метаболізується(ються), не є критичним, та може бути спричиненим, наприклад, гідролізом у кислотних умовах

шлунку, як описано вище, та/або ферментами, присутніми у травному тракті та/або тканинах або органах тіла. Справді, прогруппа(и) може(уть) бути вибрана(и) для метаболізування у певному місці у організмі. Наприклад, багато складних ефірів розщеплюються у кислотних умовах, що знаходяться у шлунку. Проліки, розроблені для хімічного розщеплення у шлунку до активного 2,4-заміщеного піримідиндіаміну, можуть використовувати прогруппи, включаючи такі складні ефіри. Альтернативно, прогруппи можуть бути розроблені для метаболізування у присутності ферментів, таких як естерази, амідази, ліполази, фосфатази, включаючи АТРази та кіназу тощо. Прогруппи, включаючи зв'язки, здатні метаболізуватися *in vivo*, добре відомі, та включають, як приклад та без обмеження, ефіри, тіоефіри, силілефіри, силілтіоефіри, складні ефіри, тіоскладні ефіри, карбонати, тіокарбонати, карбамати, тіокарбамати, сечовини, тіосечовини, карбоксаміди, тощо. У деяких випадках, може бути вибрана група "прекурсор", яку окислюють окисними ферментами, такими як, наприклад, цитохром Р450 печінки, до групи, що може бути метаболізована.

У проліках, будь-який доступний функціональний залишок може бути замаскований прогруппою з одержанням проліків. Функціональні групи у 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполуках, які можуть бути замасковані прогруппами для включення у прозалишок, включають, не обмежуючись наведеними, аміни (первинний та вторинний), гідроксильні, сульфаніли (тіоли), карбоксильні, тощо. Широкий ряд прогрупп, прийнятних для маскування функціональних груп з одержанням прозалишків, які можуть бути розщеплені у бажаних умовах застосування, добре відомі у даній галузі техніки. Всі з цих прогрупп, окремо або у комбінаціях, можуть бути включені у проліки.

У деяких варіантах втілення 2,4-заміщених піримідиндіамінних сполук та способів застосування сполук, прогруппа(и) може(уть) бути прикріплена(и) до будь-якого прийнятного первинного або вторинного аміну, включаючи, наприклад, N2 атом азоту 2,4-піримідиндіамінного залишку, N4 атом азоту 2,4-піримідиндіамінного залишку, та/або первинний або вторинний атом азоту, включений у замісник на 2,4-піримідиндіамінній сполуці.

У певних варіантах втілення 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки та способів застосування сполук, проліки, розкриті у цьому описі, являють собою 2,4-заміщені піримідиндіамінні сполуки, які заміщені на N4 азоті 2,4-піримідиндіамінного залишку заміщенням або незаміщенням азот-вмісним біциклічним кільцем, яке включає принаймні одну прогруппу на одному або більше з таких як: атом(и) азоту біциклічного кільця, N2 азот 2,4-піримідиндіамінного залишку та/або N4 азот 2,4-піримідиндіамінного залишку.

Як зазначено вище, особливість прогруппи не є критичною, за умови, що вона може бути метаболізована у бажаних умовах застосування, наприклад, у кислотних умовах, що знаходяться у шлунку, та/або ферментами, знайденими *in vivo*, з одержанням біологічно активної групи, наприклад, 2,4-заміщених піримідиндіамінів, як розкрито у

цьому описі. Таким чином, кваліфіковані у даній галузі спеціалісти розуміють, що прогрупа може включати фактично будь-яку відому або пізніше відкриту гідроксильну, амінну або тіольну захисну групу. Необмежуючі приклади прийнятих захисних груп можуть бути знайдені, наприклад, у *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (особливо сторінки 10-142 (спирти, 277-308 (тіоли) та 309-405 (аміни)), розкриття яких включене у даний опис шляхом посилання).

Крім того, особливість прогрупи(прогруп) також може бути вибрана таким чином, щоб надати пролікам бажаних характеристик. Наприклад, ліпофільні групи можуть бути використані для зниження розчинності у воді та гідрофільні групи можуть бути використані для збільшення розчинності у воді. Таким чином, можуть бути одержані проліки, специфічно розроблені для селективних способів застосування. Прогрупа також може бути розроблена для надання пролікам інших властивостей, таких як, наприклад, покращена пасивна кишкова абсорбція, покращена транспорт-опосередкована кишкова абсорбція, захист проти швидкого метаболізму (проліки повільного вивільнення), тканин-селективна доставка, пасивне збагачення у цільових тканинах, мішень-специфічні транспортери, тощо. Групи, здатні надавати пролікам ці характеристики, добре відомі та описані, наприклад, у Etmayer et al., 2004, J. Med. Chem. 47(10): 2393-2404, розкриття якого включене у даний опис шляхом посилання. Всі з цих різних груп, описаних у зазначених посиланнях, можуть бути використані у проліках, розкритих у цьому описі.

Як зазначено вище, прогрупа(и) також можуть бути вибрані для підвищення розчинності проліків у воді у порівнянні з активним лікарським засобом. Таким чином, прогрупа(и) може(уть) включати або може(уть) являти собою групу(и), прийнятну(і) для надання молекулам лікарського засобу покращеної розчинності у воді. Такі групи добре відомі та включають, як приклад та без обмеження, ліпофільні групи, такі як алкільні, арилні, арилалкільні або циклогетероалкільні групи, заміщені одним або більше з таких як: амін, спирт, карбонова кислота, фосфорна кислота, сульфоксид, цукор, амінокислота, тіол, поліол, ефір, тіоефір та четвертинна амінна сіль.

Придатність будь-якої певної прогрупи для бажаного способу застосування може бути підтверджена у біохімічних дослідженнях. Наприклад, якщо проліки не повинні вводитися шляхом ін'єкції у певну тканину або орган, та особливості різних ферментів, експресованих у тканині або органі, відомі, певні проліки можуть бути протестовані на метаболізм у біохімічних дослідженнях з виділенням(и) ферментом(ами). Альтернативно, певні проліки можуть бути протестовані на метаболізм до активної 2,4-заміщеної піримідиндіаміної сполуки з екстрактами тканини та/або органу. Використання екстрактів тканини та/або органу може бути особливо зручним, коли особливість(ості) ферментів, експресованих у цільових тканинах або органах, не відома, або у випадках, коли виділені ферменти не є легко доступними. Кваліфіковані у

даній галузі спеціалісти будуть здатні легко вибрати прогрупи, що мають метаболічні властивості (такі як кінетика), прийнятні для певних застосувань, використовуючи такі *in vitro* тести. Значайно, специфічні проліки також могли б бути протестовані на прийнятний метаболізм у *in vitro* тваринних моделях.

Численні посилання описують застосування та синтез проліків, включаючи, наприклад, Etmayer et al., *ibid* та Bungaard et al., (1989) J. Med. Chem. 32(12): 2503-2507, Крім того, одержання та застосування проліків 2,4-піримідиндіамінів специфічно розкриті у Попередній патентній заявці США 60/654,620, поданій 18 лютого 2005 року, озаглавленої "Піримідиндіамінові проліки та їх застосування," розкриття якої включене у даний опис шляхом посилання у її повноті.

V. Приклади

Даний винахід стає більш зрозумілим за допомогою посилання на наступні приклади, які призначені тільки для ілюстрації даного винаходу. Даний винахід не обмежується у обсягу приведеними для прикладу варіантами втілення, які призначені для ілюстрації тільки одного аспекту даного винаходу. Будь-які способи, які є функціонально еквівалентними, попадають у обсяг даного винаходу. Різні модифікації даного винаходу, окрім тих, що розкриті у цьому описі, стануть зрозумілими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки, з представленого вище опису та супутніх фігур. Такі модифікації попадають у обсяг прикладеної Формули винаходу.

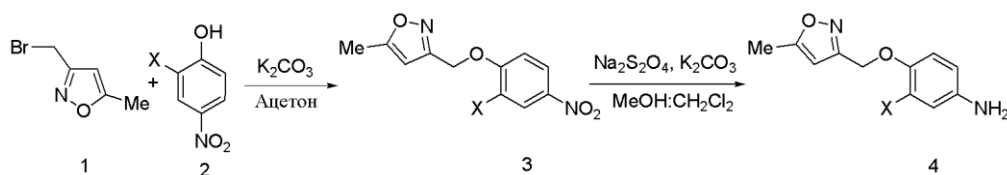
У прикладах, представлених нижче, а також у контексті заявки, наступні аббревіатури приймають наступні значення. Якщо не визначено, терміни приймають їх загальноприйняті значення.

TFA	=	Трифтороцтова кислота
MeOH	=	Метанол
EtOH	=	Етанол
мл	=	мілілітр
ммоль	=	мілімоль
DCM	або	метилен-хлорид
CH ₂ Cl ₂		
M	=	молярний
DMSO	=	диметилсульфоксид
s	=	синглет
d	=	дублет
t	=	триплет
q	=	квартет
m	=	мультиплет
dd	=	дублет дублетів
br	=	широкий
MS	=	мас-спектр
LC	=	рідинна хроматографія
Pd/C	=	паладій на вуглі
HCl	=	соляна кислота
мкл	=	мікролітр
год.	=	година
K ₂ CO ₃	=	карбонат калію
г	=	грам
дн.	=	дні
RT (КТ)	або	кімнатна температура
кг		
мг	=	міліграм

водн.	= водний
THF	= тетрагідрофуран
NaOH	= гідроксид натрію
EtOAc	= етил-ацетат
NH ₃	= амоній
DMF	= диметилформамід
DMAP	= диметиламінопіридин
TEA	= триетиламін
tBuOH	= трет-бутанол
Cs ₂ CO ₃	= карбонат цезію
iPrOH	= ізопропанол
H ₂ O ₂	= пероксид водню
HPLC	= високо ефективна рідинна хро-

Na ₂ SO ₄	= сульфат натрію
Psi (psi)	= фунтів на квадратний дюйм
NH ₄ Cl	= хлорид амонію
Cu ₂ O	= оксид міді
N	= нормальний
NH ₄ OH	= гідроксид амонію
POCl ₃	= оксихлорид фосфору
H ₂ O	= вода
NaOMe	= метоксид натрію
NaHCO ₃	= бікарбонат натрію
мкМ	= мікромолярний

Приклад 1



5-метил-3-(4-нітрофеноксиметил)ізоксазол (3, X = H)

До сухої реакційної колби, оснащеної дефлегматором, магнітною мішалкою та прокладкою, що закриває вхід у колонку, з N₂ вхідним отвором поміщають 4-нітрофенол (2, X = H) (1,57 г, 11,36 ммоль), безводний K₂CO₃ (1,58 г, 12 ммоль) та тетрабутиламоній йодид (200 мг) у сухому ацетоні (100 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. До цієї гетерогенної суміші додають 3-(бромметил)-5-метилізоксазол (2,0 г, 11,36 ммоль) при кімнатній температурі та потім реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж ночі. Після охолодження її до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтровують, промивають ацетоном (50 мл) та об'єднані фільтрати концентрують при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищують на силікагелевій колонці, елюючи гексанами, потім полярність підвищують поступово до 40% EtOAc у гексанах, що приводить до одержання 2,59 г (97%) бажаного 5-метил-3-(4-нітрофеноксиметил)ізоксазолу (3, X = H). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,19 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,04 (d, 2H, J = 9,6 Гц), 6,18 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 235 (MH⁺).

3-(4-Амінофеноксиметил)-5-метилізоксазол (4, X = H)

5-Метил-3-(4-нітрофеноксиметил)ізоксазол (3, X = H) (2,59 г, 11,07 ммоль) розчиняють у MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, 600 мл). Водний розчин (77 мл) гідросульфату натрію (11,93 г, 68,5 ммоль) та K₂CO₃ (9,55 г, 69 ммоль) додають краплинним способом у атмосфері азоту впродовж 30 хвилин.

Реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 2 годин, та органічні розчинники видаляють при зниженому тиску, розбавляють водою (200 мл), екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (3 x 300 мл), сушать над безводним Na₂SO₄ та розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий продукт на кінець сушать у високому вакуумі, що дозволяє одержати 1,03 г (46%) 5-метил-3-(4-амінофеноксиметил)ізоксазолу (4, X = H). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,78 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,61 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,07 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 205 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 1.

5-Метил-3-(2-метил-4-нітрофеноксиметил)ізоксазол (3, X = CH₃)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,08 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,04 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,08 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 249 (MH⁺).

3-(2-Фтор-4-нітрофеноксиметил)-5-метилізоксазол (3, X = F)

LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 254 (MH⁺).

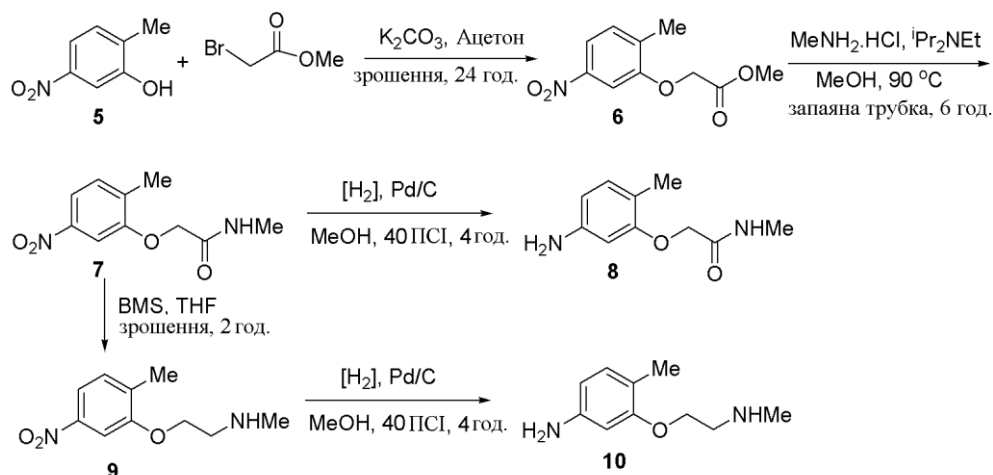
3-(4-Аміно-2-метилфеноксиметил)-5-метилізоксазол (4, X = CH₃)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,70 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,52 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 6,45 (dd, 1H, J = 2,7 та 8,4 Гц), 6,07 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 219 (MH⁺).

3-(4-Аміно-2-фторфеноксиметил)-5-метилізоксазол (4, X = F)

LCMS: чистота: 89%; MS: 224 (MH⁺).

Приклад 2



4-Метил-3-метоксикарбонілметиленоксинітробензол (6)

Реакційну колбу, оснащену дефлегматором, магнітною мішалкою та вхідним отвором для подачі азоту завантажують 2-метил-5-нітрофенолом (5) (5,0 г, 32,6 ммоль), K_2CO_3 (4,51 г, 32,6 ммоль) та ацетоном (35 мл). До цієї гетерогенної суміші додають метил-бромацетат (2,7 мл, 29,34 ммоль) при кімнатній температурі та потім нагрівають при зрошенні впродовж 24 годин. Після охолодження, реакційну суміш виливають у льодяну воду (200 мл). Тверда речовина випадає в осад, її відфільтровують, промивають за допомогою води (3 x 50 мл) та сушать у високому вакуумі, що приводить до одержання 7,0 г 4-метил-3-метоксикарбонілметиленоксинітробензолу (6). LCMS: чистота: 95%; MS (m/z): 226 (MH^+).

4-Метил-3-метиламінокарбонілметиленоксинітробензол (7)

Суміш 4-метил-3-метоксикарбонілметиленоксинітробензолу (6) (7,0 г, 31 ммоль), метиламіну гідрохлориду (20,93 г, 310 ммоль) та діізопропілетиламіну (DIPEA) (28 мл, 155 ммоль) у метанолі (100 мл) перемішують у трубці високого тиску при 90°C впродовж 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та розбавляють водою (1 літр). Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають за допомогою води (3 x 150 мл) та сушать, що приводить до одержання 6 г 4-метил-3-метиламінокарбонілметиленоксинітробензолу (7). LCMS: чистота: 98%; MS (m/z): 225 (MH^+).

4-Метил-3-метиламінокарбонілметиленоксианілін (8)

Гідрогенування 4-метил-3-метиламінокарбонілметиленоксинітробензолу (7) (1,0 г) проводять, використовуючи 10% Pd/C (100 мг) у метанолі (50 мл) при 40 псі впродовж 4 годин, що приводить до одержання 0,8 г 4-метил-3-метиламінокарбонілметиленоксианіліну (8), після відфільтровування каталізатору та видалення розчинника при зниженому тиску. LCMS: чистота:

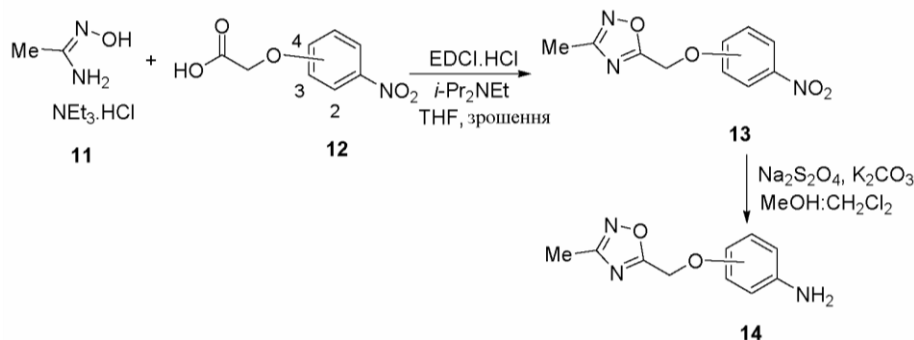
93%; MS (m/e): 195 (MH^+).

4-Метил-3-(2-метиламіно)етилноксинітробензол (9)

Суху реакційну колбу, оснащену дефлегматором, магнітною мішалкою та вхідним отвором для подачі азоту завантажують 4-метил-3-метиламінокарбонілметиленокси-нітробензолом (7) (0,5 г, 2,23 ммоль) та THF (5 мл). Отриману суспензію охолоджують до 0°C та до неї додають боран-метилсульфідний комплекс (3,3 мл, 2M) протягом періоду 5 хвилин та потім реакційну суміш доводять до кімнатної температури та потім нагрівають при зрошенні впродовж 2 годин. Після видалення розчинника у вакуумі, обережно проводять додавання метанолу (ПОПЕРЕДЖЕННЯ! метанол енергійно вступає у реакцію з залишковим/непрореагованим боран-метилсульфідним комплексом). Отриманий метанольний розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та метанол та леткі компоненти видаляють при зниженому тиску. Описаний процес повторюють двічі. Метанольний розчин потім обробляють за допомогою 4N HCl у діоксані (4,4 ммоль, 1,1 мл) та потім нагрівають при 60°C впродовж 2,5 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Суміш обробляють за допомогою 2M NH_3 /метанол (8,8 ммоль, 4,4 мл) та розчинник потім видаляють при зниженому тиску. Залишковий продукт хроматографують (силікагель, елюючи гексанами, потім 20% етил-ацетату у гексанах), що приводить до одержання 0,350 г 4-метил-3-(2-метиламіно)етилноксинітробензолу (9). LCMS: чистота: 92%; MS (m/z): 211 (MH^+).

4-Метил-3-(2-метиламіно)етилноксианілін (10)
Гідрогенування 4-метил-3-(2-метиламіно)етилноксинітробензолу (9) (0,5 г) проводять, використовуючи 10% Pd/C (50 мг) у метанолі (20 мл) при 40 псі впродовж 4 годин, що приводить до одержання 0,350 г 4-метил-3-(2-метиламіно)етилноксианіліну (10). LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 181 (MH^+).

Приклад 3



Ацетамід-оксим-триетиламіну гідрохлоридна сіль (11)

Гідроксиламіну гідрохлорид (3,38 г, 48,64 ммоль) та триетил-амін (NEt_3) (5,1 г, 7,0 мл, 50,4 ммоль) додають до перемішаного розчину ацетонітрилу (2,0 г, 2,54 мл, 48,72 ммоль) у MeOH (10 мл) при кімнатній температурі та потім нагрівають при зрошенні впродовж 3 днів. Розчинник видаляють при зниженому тиску та потім сушать у високому вакуумі, що забезпечує одержання бажаної ацетамід-оксим-триетиламіну гідрохлоридної солі (11) у вигляді білої кристалічної речовини.

3-Метил-5-(4-нітрофеноксиметил)-1,2,4-оксадіазол (13a)

Суміш 4-нітрофеноксиоцтової кислоти (12) (2,25 г, 11,4 ммоль), ацетамід-оксим-триетиламіну гідрохлоридної солі (11, 5,85 г, 27,62 ммоль), EDCI.HCl (4,37 г, 22,79 ммоль) та діізопропілетиламіну (7,42 г, 10 мл, 57,40 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (THF) (250 мл) нагрівають при зрошенні впродовж 18 годин. Гетерогенну коричневу реакційну суміш потім гасять водою та екстрагують за допомогою EtOAc (3 x 300 мл). Об'єднані органічні шари промивають послідовно за допомогою водного бікарбонату натрію (NaHCO_3) та сольового розчину. Отриману органічну фазу сушать над безводним Na_2SO_4 та розчинник видаляють шляхом використання ротормного випаровувача. Отриманий залишок очищують на силікагелевій колонковій хроматографії, що приводить до одержання 1,62 г (60%) бажаного

продукту, 3-метил-5-(4-нітрофеноксиметил)-1,2,4-оксадіазолу (13a) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,24 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,08 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 5,36 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH^+).

5-(4-Амінофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазол (14a)

Отримують, слідуючи процедурі, описаній у Прикладі 1, ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,82 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 6,63 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 5,15 (s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 3.

3-Метил-5-(3-нітрофеноксиметил)-1,2,4-оксадіазол (13b)

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,92 (dd, 1H, $J = 0,9$ та 1,9 Гц), 7,89 (dd, 1H, $J = 0,9$ та 2,1 Гц), 7,83 (t, 1H, $J = 2,1$ Гц), 7,33 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH^+).

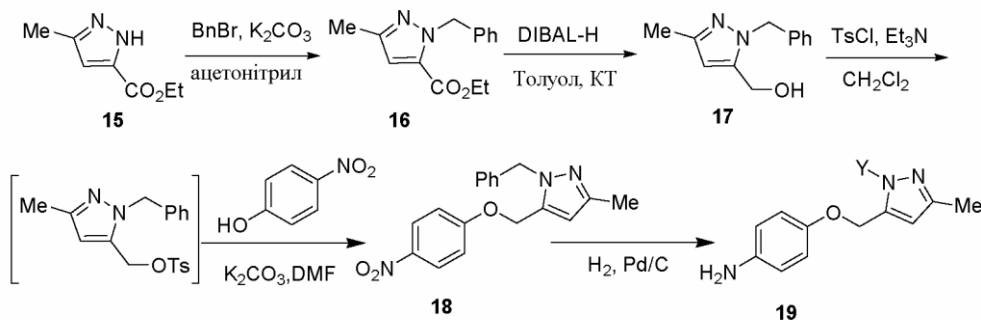
5-(3-Амінофеноксиметил)-3-метил-1,2,4-оксадіазол (14b)

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,05 (t, 1H, $J = 8,4$ Гц), 6,36-6,29 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,69 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH^+).

3-Метил-5-(4-нітрофенетил)-1,2,4-оксадіазол
 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15-8,12 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,56-7,53 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), та 2,28 (s, 3H).

4-[2-(3-Метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]анілін
LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 204 (M^+).

Приклад 4



Етил-1-бензил-3-метилпіразол-5-карбоксилат (16)

Ацетонітрильну (8,0 мл) суміш етил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (15) (0,50 г, 3,2 ммоль),

бензил-броміду (0,48 мл, 4,0 ммоль), та K_2CO_3 (0,90 г, 6,5 ммоль) перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (50 мл) та екстрагують за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивають за допомогою сольового розчину та сушать над безводним сульфатом магнію. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії [силікагель, елюючи сумішшю етилацетату та гексанів (0% лінійно зростає до 15% EtOAc/гексанів)], що приводить до одержання 0,30 г етил-1-бензил-3-метилпіразол-5-карбоксилату (16). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,30-7,22 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/z): 345 (MH^+).

4-[(1-бензил-3-метилпіразол-5-іл)метиленокси]нітробензол (18)

До суспензії етил-1-бензил-3-метилпіразол-5-карбоксилату (16) (0,30 г, 1,2 ммоль) у безводному толуолі (6,0 мл) при 0 °C додають краплинним способом розчин діізобутил-алюмо-гідриду (DIBAL-H) (3,4 мл, 3,4 ммоль, 1M у толуолі). Реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляють ефіром (50 мл), що супроводжується додаванням сегнетової солі (50 мл, 0,5 M), та потім енергійно перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Водний шар відділяють та додатково екстрагують ефіром. Об'єднані органічні шари промивають за допомогою сольового розчину та сушать над безводним сульфатом магнію. Сирий продукт 17 (0,23 г), отриманий після концентрування, використовують без додаткового очи-

щення.

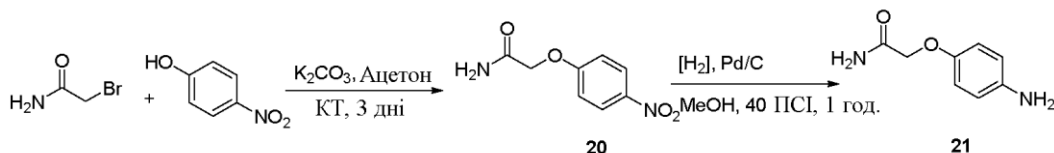
Продукт 17 (0,23 г, 1,0 ммоль) суспендують у безводному дихлорметані (8,0 мл), та до цього розчину додають триетиламін (0,29 мл, 2,1 ммоль), 4-диметиламінопіридин (5 мг, 0,04 ммоль) та п-толуолсульфонілхлорид (0,21 г, 1,1 ммоль). Реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі впродовж 3,5 годин та потім розбавляють дихлорметаном (10 мл) та насиченим NH_4Cl (15 мл). Органічний шар відділяють, сушать над безводним сульфатом магнію, та концентрують у вакуумі. Сирий продукт пропускають через фільтр з силікагелю, елюючи сумішшю етилацетату та гексанів (0% лінійно зростає до 5 % EtOAc/гексанів), що приводить до одержання тозилату у вигляді жовтого масла (0,135 г). Тозилат (0,135 г, 0,379 ммоль) об'єднують з 4-нітрофенолом (66 мг, 0,47 ммоль) та K_2CO_3 (0,10 г, 0,76 ммоль) у безводному диметилформаміді (DMF) (2,0 мл). Потім суміш перемішують при 65 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають на воду (20 мл) та отриману тверду речовину бажаного продукту,

4-[(1-бензил-3-метилпіразол-5-іл)метиленокси]нітробензолу (18) відділяють шляхом фільтрування з відсмоктуванням у вигляді білої твердої речовини (0,155 г). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,16 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), та 2,34 (s, 3H).

4-[(1-Бензил-3-метилпіразол-5-іл)метиленокси]анілін (19, Y= Бензил)

LCMS: чистота: 85%; MS (m/e): 294 (MH^+).

Приклад 5



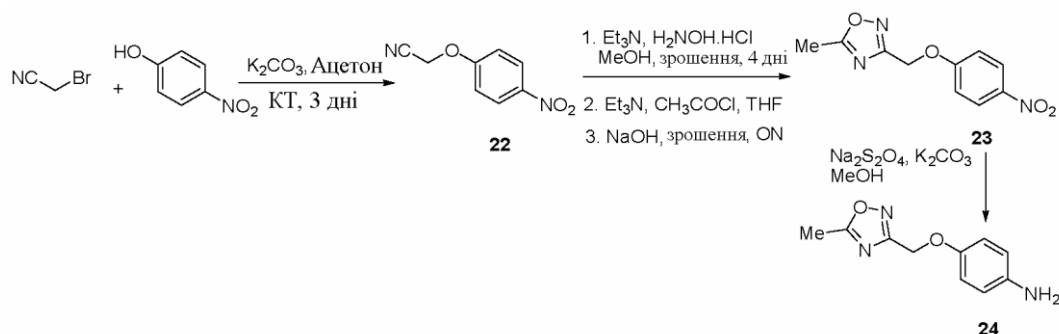
4-Амінокарбонілметиленоксинітробензол (20)

4-Нітрофенол (10 г), бромацетамід (10 г) та K_2CO_3 (15 г) суспендують у ацетоні (30 мл). Жовтий розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Реакційну суміш розбавляють дистильованою водою та ацетон видалають при зниженому тиску. Світло-жовтий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою води (3 x 100 мл) та сушать, що приводить до одержання 4-амінокарбонілметиленоксинітробензолу (20) (11,5 г) у вигляді бежевої твердої речовини.

4-(Амінокарбонілметиленокси)анілін (21)

4-Амінокарбонілметиленоксинітробензол (20) (5 г) розчиняють у метанолі (50 мл) та до нього додають 10% Pd-C (500 мг). Реакційну суміш вводять у реакцію у атмосфері водню (~ 40 psi) впродовж 1 години. Каталізатор відфільтровують через фільтр з целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання 4-(амінокарбонілметокси)аніліну (21) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 6



4-Ціанометиленоксинітробензол (22)

4-Нітрофенол (10 г), бромацетонітрил (6 мл) та K_2CO_3 (15 г) суспендують у ацетоні (100 мл). Жовтий розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (100 мл) та ацетон видаляють при зниженому тиску. Світло-жовтий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою дистильованої води (3 x 100 мл) та сушать, що приводить до одержання 4-ціанометиленоксинітробензолу (22).

4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксинітробензол (23)

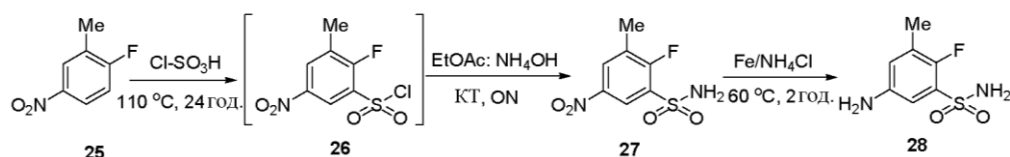
4-Ціанометиленоксинітробензол (22) (8 г) розчиняють у метанолі (50 мл) та до розчину додають гідроксамін HCl (3,4 г) та триетиламін (9,4 мл). Реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 4 днів та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок знову розчиняють у THF (50 мл). До розчину додають ацетил-хлорид ($AcCl$) (23 мл) та триетиламін (50 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі, потім додають воду (30 мл) та $NaOH$ (18 г). Реакційний розчин нагрівають при зрошенні впродовж ночі та розбавляють водою (200 мл). Водний роз-

чин екстрагують за допомогою $EtOAc$ (2 x 150 мл). Після розділення, об'єднані $EtOAc$ шари сушать над безводним сульфатом натрію та потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії ($EtOAc$ /гексанів = $\frac{1}{2}$ (об'єм/об'єм), 1/1, $EtOAc$) та перекристалізують з $EtOAc$ та гексанів, що приводить до одержання 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксинітробензолу (23).

4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метоксианілін (24)

4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксинітробензол (1 г) розчиняють у THF (40 мл) та воді (40 мл). Бісульфіт натрію (3,8 г), бікарбонат натрію (1,4 г), та K_2CO_3 (1,8 г) додають до розчину. Розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та розбавляють водою (80 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою $EtOAc$ (2 x 100 мл). Органічні шари потім об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску, що приводить до одержання 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метоксианіліну (24).

Приклад 7



3-Хлорсульфоніл-4-фтор-5-метилнітробензол (26)

Сушу реакційну колбу, оснащену магнітною мішалкою, дефлегматором та вхідним отвором для подачі азоту завантажують 4-фтор-3-метилнітробензолом (25) (3,10 г, 20 ммоль). До неї при 0 °C, додають краплинним способом хлорсульфонову кислоту (5,29 мл, 80 ммоль) впродовж 15 хвилин. Після доведення гомогенного розчину до кімнатної температури, його перемішують при 110 °C впродовж 24 годин. Отриману суспензію потім виливають на льодяну воду (100 мг), екстрагують за допомогою діетилового ефіру (3 x 75 мл), та органічну фазу промивають за допомогою води

(75 мл), потім сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник потім видаляють при зниженому тиску, що дозволяє одержати відповідну сульфоніл-хлоридну похідну (26), яку використовують далі без очищення.

3-Аміноссульфоніл-4-фтор-5-метилнітробензол (27)

Отриманий маслянистий залишок сполуки 26 переносять у етилацетат (100 мл) та перемішують з гідроксидом амонію (100 мл, 30% водний розчин) впродовж ночі при кімнатній температурі. Після відділення етилацетатного шару, водний шар екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 50 мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним

сульфатом натрію та розчинник видаляють у вакуумі. Темний маслянистий залишок хроматографують (силікагель, гексани, потім 10%, 20%, до 50% етилацетату у гексанах), що дозволяє одержати 3-аміноссульфоніл-4-фтор-5-метилнітробензол (27). LCMS: чистота: 89%; MS (m/z): 235 (MH⁺).

Синтез 3-аміноссульфоніл-4-фтор-5-метиланіліну (28)

До гетерогенного розчину 3-аміноссульфоніл-4-фтор-5-метилнітробензолу (27) (0,5 г, 2 ммоль) у суміші етанол:вода (50 мл, кожен) додають порошок заліза (1,08 г, 20 ммоль), та хлорид амонію (1,08 г, 20 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману гетерогенну суміш потім перемішують при 60 °C впродовж 2 годин, фільтрують через целіт (гарячим), промивають за допомогою етанолу (2 x 50 мл) та потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок після розведення водою екстрагують за допомогою етилацетату (3 x 50 мл), та органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання 3-аміноссульфоніл-4-фтор-5-метиланіліну (28). LCMS: чистота: 85%; MS (m/z): 205 (MH⁺).

3-Аміноссульфоніл-4-фторанілін

До розчину 3-аміноссульфоніл-4-фторнітробензолу (360 мг, 1,62 ммоль) у дихлорметані (6 мл) та метанолі (3 мл) додають 10 % Pd/C (36 мг) та струшують у атмосфері водню при 50 псі впродовж 15 хвилин. Суміш відфільтрову-

ють через целіт та осад на фільтрі промивають за допомогою метанолу (5 мл). Об'єднаний органічний розчинник концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання сирого продукту, який додатково очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (етилацетат: гексани 1:1), що приводить до одержання 240 мг 5-аміно-2-фторбензолсульфонаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,38 (s, 2H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,33 (s, 1H).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 7.

3-Аміноссульфоніл-4-метилнітробензол

LCMS: чистота: 95 %; MS (m/e): 217 (MH⁺).

3-Аміноссульфоніл-4-фторнітробензол

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,53-8,50 (m, 2H), 8,04 (s, 2H), та 7,77-7,70 (m, 1H).

3-Аміноссульфоніл-4-хлор-5-метилнітробензол

LCMS: чистота: 86%; MS (m/e): 252 (MH⁺).

3-Аміноссульфоніл-5-хлор-4-метилнітробензол

LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 252 (MH⁺).

3-Аміноссульфоніл-4-метиланілін

LCMS: чистота: 87%; MS (m/e): 187 (MH⁺).

3-Аміноссульфоніл-4-хлор-5-метиланілін:

LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 222 (MH⁺).

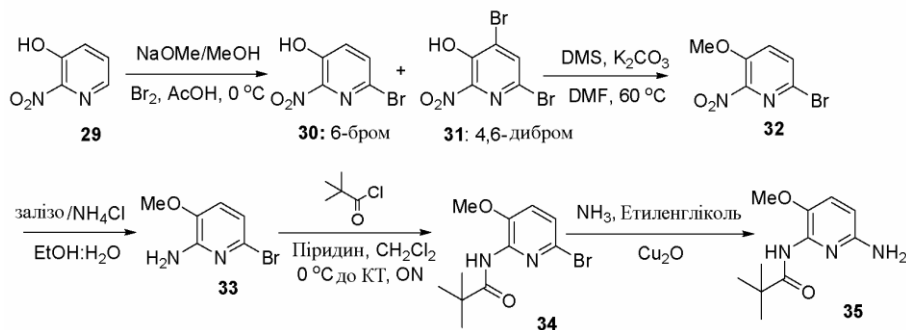
3-Аміноссульфоніл-5-хлор-4-метиланілін

LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 222 (MH⁺).

3-Аміноссульфоніл-4-хлоранілін

LCMS: чистота: 98 %; MS (m/e): 239 (MH⁺).

Приклад 8



6-Бром-3-гідрокси-2-нітропіридин (30)

Сушу реакційну колбу, оснащену магнітною мішалкою та вхідним отвором для подачі азоту, завантажують 3-гідрокси-2-нітропіридином (29) (28 г, 200 ммоль) та метанолом (560 мл). До цієї гомогенної суміші при кімнатній температурі додають метоксид натрію (25 мас.%, у метанолі; 181 ммоль, 46,15 мл) впродовж 30 хвилин. Отриманий розчин охолоджують до 0 °C та до нього додають бром (10,31 мл, 200 ммоль) впродовж періоду часу 15 хвилин. Реакційну суміш потім перемішують при 0 °C впродовж ще 30 хвилин. Реакцію гасять за допомогою льодяної оцтової кислоти (3,5 мл), потім реакційну суміш концентрують досуха, та потім розбавляють водою (1 літр). Отриману тверду речовину відфільтровують та промивають за допомогою води (2 x 100 мл), що приводить до одержання 60:40 суміші 6-бром-3-гідрокси-2-нітропіридину (30): 4,6-дибром-3-гідрокси-2-

нітропіридину (31). LCMS: MS (m/z): 219 (MH⁺) та 297 (MH⁺), відповідно. 60:40 суміш 6-бром-3-гідрокси-2-нітропіридину (30): 4,6-дибром-3-гідрокси-2-нітропіридину (31) використовують як таку у наступному експерименті.

6-Бром-3-метокси-2-нітропіридин (32)

До гетерогенної 60:40 суміші 6-бром-3-гідрокси-2-нітропіридину (30): 4,6-дибром-3-гідрокси-2-нітропіридину (31) (2,18 г, 10 ммоль), K₂CO₃ (2,08 г, 15 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (20 мл) додають диметил-сульфат (DMS) (1,13 мл, 12 ммоль) та отриману суміш перемішують при 60 °C впродовж 24 годин. Реакційну суміш вливають на лід-воду (100 мл), екстрагують за допомогою етилацетату (3 x 50 мл), та органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник потім видаляють при зниженому тиску, що дозволяє одержати 6-бром-3-метокси-2-нітропіридин (32). LCMS: чистота: 92%; MS (m/z):

233 (MH⁺).

2-Аміно-6-бром-3-метоксипіридин (33)

До гетерогенного розчину 6-бром-3-метокси-2-нітропіридину (32) (2,32 г, 10 ммоль) у суміші етанол:вода (40 мл, кожен) додають порошок заліза (2,8 г, 50 ммоль), а потім хлорид амонію (2,64 г, 50 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману гетерогенну суміш потім перемішують при 70-75 °С впродовж 15 хвилин, фільтрують через целіт (гарячим), промивають за допомогою етанолу (2 x 50 мл) та потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок після розведення водою забезпечує одержання твердої речовини, яку відділяють фільтруванням, що приводить до одержання 2-аміно-6-бром-3-метоксипіридину (33). LCMS: чистота: 95%, MS (m/z): 203 (MH⁺).

6-Бром-2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридин (34)

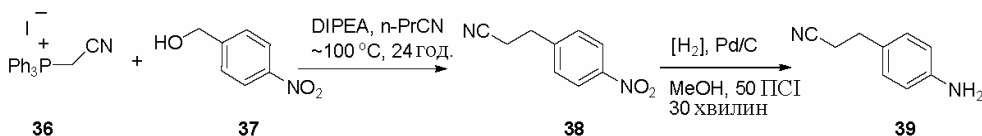
Суху реакційну колбу, оснащену вхідним отвором для подачі азоту та магнітною мішалкою, завантажують 2-аміно-6-бром-3-метоксипіридином (33) (0,170 г, 0,84 ммоль), піридином (0,126 мл, 1,26 ммоль) та CH₂Cl₂ (5 мл). До неї при 0 °С додають півалоїл- хлорид (0,113 мл, 0,92 ммоль) та потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакцію гасять

водою (25 мл), екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (2 x 25 мл), сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску, що дозволяє одержати 6-бром-2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридин (34). LCMS: чистота: 80%; MS (m/z): 287 (MH⁺).

6-Аміно-2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридин (35)

Трубку високого тиску завантажують 6-бром-2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридином (34) (0,287 г), етиленгліколем (3 мл) та Cu₂O (0,028 г) та охолоджують до -78 °С. До цієї суміші додають 1 мл рідкого амонію (при -78 °С), трубку високого тиску герметично закривають та потім перемішують при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакційну суміш знову охолоджують до -78 °С, кришку видаляють та реакційну суміш розбавляють водою (10 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою етилацетату (3 x 50 мл), сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок хроматографують (силікагель, CH₂Cl₂ потім 1% 2N NH₃/MeOH у CH₂Cl₂, що приводить до одержання 6-аміно-2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридину (35). LCMS: чистота: 94%; MS (m/z): 224 (MH⁺).

Приклад 9



3-(4-Нітрофеніл)пропіонітрил (38)

До суміші 4-нітробензилового спирту (37) (1 г, 6,53 ммоль) та (ціанометил)-триметилфосфоній йодиду (36) (4 г, 16,32 ммоль) додають пропіонітрил (32мл) та діізопропілетиламін (2,5 г, 19,58 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівають при ~100 °С впродовж 24 годин. Реакцію гасять за допомогою води (1 мл), що супроводжується додаванням концентрованої HCl (5 мл). Отриману реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 x 100 мл), промивають за допомогою сольового розчину, сушать над безводним сульфатом натрію, та потім концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання темно-коричневої твердої речовини. Сирий твердий продукт очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (силікагель, етилацетат: гексанів 1:1), що приводить до одержання 740 мг 3-(4-нітрофеніл)пропіонітрилу (38) у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 8,20-8,17 (dd, J = 8,7 Гц, 2H), 7,59-7,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), та 3,06-3,01 (m, 2H).

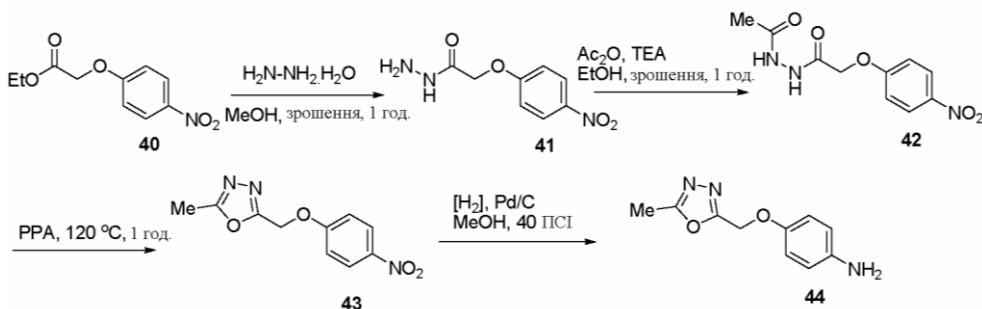
3-(4-Амінофеніл)пропіонітрил (39)

3-(4-Нітрофеніл)пропіонітрил (38) (740 мг, 4,2 ммоль) відновлюють, використовуючи процедуру, описану у Прикладі 5, у метанолі (100 мл) з 10% Pd/C як каталізатором, що дозволяє одержати 3-(4-амінофеніл)пропіонітрил (39). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 6,91-6,88 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,49-6,46 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,92 (s, 2H), та 2,66 (s, 4H).

(Ціанометил)триметилфосфоній йодид

Розчин трифенілфосфіну у толуолі (1 моль л⁻¹, 40 мл, 40 ммоль) при 0 °С у атмосфері азоту додають до суміші толуолу (20 мл) та тетрагідрофурану (20 мл). Йодацетонітрил (2,8 мл, 38,7 ммоль) потім додають краплинним способом при енергійному перемішуванні. Льодяну баню потім видаляють та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ще 40 годин. Суміш відфільтровують та тверду речовину промивають за допомогою толуолу та сушать при зниженому тиску, що приводить до одержання 8 г (ціанометил)триметилфосфоній йодиду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (m/z): 243,03 (M⁺).

Приклад 10



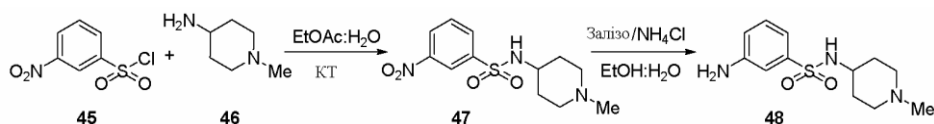
2-(4-Нітрофенокси)ацетилгідрозид (41)

До розчину етил 2-(4-нітрофенокси)ацетату (40) (5 г, 24 ммоль) у метанолі (75 мл) додають гідрозин-гідрат (11,8 мл, 38 ммоль) при кімнатній температурі та потім суміш нагрівають при зрошенні впродовж 1 години. Розчинник реакційної суміші видаляють при зниженому тиску, що дозволяє одержати залишок, який промивають за допомогою дихлорметану (30 мл), а потім дистильованою водою (30 мл) та ефіром (30 мл). Отриману тверду речовину сушать при зниженому тиску, що приводить до одержання 5,7 г 2-(4-нітрофенокси)ацетилгідрозиду (41) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,41 (s, 1H), 8,20-8,17 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,15-7,12 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Гц, 2H).

N'-Ацетил-2-(4-нітрофенокси)ацетилгідрозид (42)

До розчину 2-(4-нітрофенокси)ацетилгідрозиду (41) (5,7 г, 29,5 ммоль) у етиловому спирті (500 мл) додають оцтовий ангідрид (3,9 мл, 41,3 ммоль) та триетиламін (6,17 мл, 44,3 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім нагрівають при зрошенні впродовж 1 години та охолоджують до кімнатної температури. Отриманий осад збирають фільтруванням та промивають за допомогою холодного етилового спирту (2 x 50 мл), що приводить до одержання 7,5 г N'-ацетил-2-(4-нітрофенокси)ацетилгідрозиду (42) у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,84 (s, 1H), 8,21-8,18 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,17-7,14 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,77 (s, 2H), 1,90 (br s, 3H).

Приклад 11



3-(N-4-Метилпіперидин-1-іл)аміносурьонілнітробензол (47)

До розчину 3-хлорсурьонілнітробензолу (45) (2,21 г, 10 ммоль) у тетрагідрофурани (100 мл) при 0 °C додають діізопропілетил-аміні (1,93 мл, 15 ммоль), а потім N-метил-4-амінопіперидин (46) (1,36 г, 12 ммоль) та потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакцію гасять за допомогою води (50 мл),

2-Метил-5-[(4-нітрофенокси)метил]-1,3,4-оксадіазол (43)

Суміш N'-ацетил-2-(4-нітрофенокси)ацетилгідрозиду (42) (7,5 г, 29,4 ммоль), додану до поліфосфорної кислоти (162 мл), нагрівають при 120 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш потім виливають на колотий лід та екстрагують за допомогою етилацетату (3 x 300 мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняють у дихлорметані (500 мл), промивають за допомогою водного розчину бікарбонату натрію та сольового розчину. Після висушування над безводним сульфатом натрію, дихлорметан видаляють при зниженому тиску, що приводить до одержання сирого продукту, який очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (етилацетат: гексани 3:1 об'єм/об'єм), що приводить до одержання 2,4 г 2-метил-5-[(4-нітрофенокси)метил]-1,3,4-оксадіазолу (43) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,23-8,20 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,28-7,25 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), та 2,52 (s, 3H).

4-[(5-Метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленокси]бензоламіні (44)

2-Метил-5-[(4-нітрофенокси)метил]-1,3,4-оксадіазол (43) (1,21 г, 5,13 ммоль) відновлюють, використовуючи процедуру, описану у Прикладі 5, що дозволяє одержати 1,02 г 4-[(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленокси]бензоламіні (44) у вигляді світло-коричневого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,85-6,82 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,65-6,62 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,132 (s, 2H), та 2,56 (s, 3H).

перемішують впродовж 30 хвилин та тетрагідрофурановий шар відділяють. Органічний розчин концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок переносять у дихлорметан (200 мл), промивають за допомогою водного розчину бікарбонату натрію (2 x 100 мл) та потім сольового розчину. Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску, що дозволяє одержати бажаний

продукт, 3-(N-4-метилпіперидин-1-іл)аміносальфонілнітробензол (47). LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 300 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним Прикладу 11, або за способами, розкритими у цьому описі або відомими спеціалісту, кваліфікованому у даній галузі техніки.

3-(N-4-Метилпіперидин-1-іл)аміносальфонілнітробензол (48)

LCMS: чистота: 87%; MS (m/e): 270 (MH⁺).

3-(N-

Етоксикарбонілмети-

лен)аміносальфонілнітробензол

LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 289 (MH⁺).

3-(N-

Етоксикарбонілметилен)аміносальфонілнітробензол

LCMS: чистота: 88%; MS (m/e): 259 (MH⁺).

4-(2-N,N-

Діетиламіноетил)аміносальфонілнітробензол

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,35 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 8,05 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 5,02 (br s, 1H), 3,01 (t, 2H, J = 6,0

Гц), 2,53 (t, 2H, J = 6,0 Гц), 2,42 (q, 4H, J = 7,2 Гц), 0,94 (t, 6H, J = 6,9 Гц), LCMS (m/z): 302 (MH⁺).

3-(2-N,N-

Діетиламіноетил)аміносальфонілнітробензол

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,69 (t, 1H, J = 1,5 Гц), 8,41 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 2,99 (t, 2H, J = 6,3 Гц), 2,50 (t, 2H, J = 5,4 Гц), 2,39 (q, 4H, J = 7,2 Гц), 0,92 (t, 6H, J = 6,9 Гц), LCMS (m/z): 302 (MH⁺).

4-(2-N,N-

Діетиламіноетил)аміносальфонілнітробензол

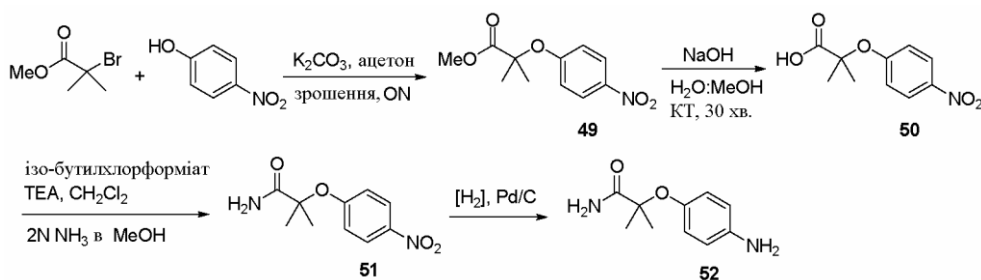
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,67 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 4,09 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 6,3 Гц), 2,47 (t, 2H, J = 5,4 Гц), 2,38 (q, 4H, J = 7,2 Гц), 0,92 (t, 6H, J = 7,2 Гц), LCMS (m/z): 272 (MH⁺).

3-(2-N,N-

Діетиламіноетил)аміносальфонілнітробензол

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,27-7,13 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 5,7 Гц), 2,45 (t, 2H, J = 5,7 Гц), 2,36 (q, 4H, J = 7,2 Гц), 0,91 (t, 6H, J = 7,2 Гц), LCMS (m/z): 272 (MH⁺).

Приклад 12



Метил 2-(4-нітрофенокси)ізобутират (49)

Гетерогенну суміш 4-нітрофенолу (5 г), метил 2-бромізобутирату (5,6 мл) та K₂CO₃ (7,5 г) у ацетоні (60 мл) нагрівають при зрошенні впродовж ночі. Реакційну суміш потім розбавляють водою (150 мл) та екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 100 мл). Органічні шари випарюють, що приводить до одержання метил 2-(4-нітрофенокси)ізобутирату (49).

2-(4-Нітрофенокси)ізомасляна кислота (50)

До розчину метил 2-(4-нітрофенокси)ізобутирату (49) у метанолі (50 мл) та воді (50 мл) додають гідроксид натрію (5 г) при кімнатній температурі. Розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім підкислюють за допомогою 1N HCl водного розчину до pH ~ 3. Водний розчин екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 100 мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску, що приводить до одержання 2-(4-нітрофенокси)ізомасляної кислоти (50).

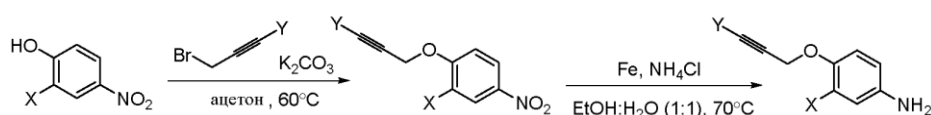
2-(4-Нітрофенокси)-2-метилпропанамід (51)

Суміш 2-(4-нітрофенокси)ізомасляної кислоти (50) (5 г), ізобутил-хлорформіату (4,36 мл) та триетиламіну (8 мл) у дихлорметані (20 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім до розчину додають 2,0 M амоній у метанолі (20 мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 годин та потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Суміш очищують шляхом перекристалізації з EtOAc та гексанів, що приводить до одержання 2-(4-нітрофенокси)-2-метилпропанаміду (51).

2-(4-Амінофенокси)-2-метилпропанамід (52)

2-(4-Нітрофенокси)-2-метилпропанамід (51) розчиняють у метанолі (50 мл) та до розчину додають 10% Pd-C (500 мг). Реакційну суміш вводять у реакцію у атмосфері водню (~ 40 псі) впродовж 1 години. Каталізатор потім відфільтровують через Целіт. Фільтрат випарюють при зниженому тиску, що приводить до одержання 2-(4-амінофенокси)-2-метилпропанаміду у вигляді білої твердої речовини (52).

Приклад 13



4-(Проп-2-інілокси)нітробензол (X= H, Y= H)

4-Нітрофенол (1,00 г, 7,19 ммоль), пропаргіл-бромід (80 мас. % у толуолі; 0,788 мл, 7,09 ммоль), та K_2CO_3 (1,08 г, 7,84 ммоль) перемішують у ацетоні (16,0 мл) при 60 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють водою (200 мл). 4-(проп-2-інілокси)нітробензол виділяють у вигляді білої твердої речовини шляхом фільтрування з відсмоктуванням (1,12 г). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,22 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 2,4 Гц, 1H).

4-(Проп-2-інілокси)анілін (X= H, Y= H)

4-(Проп-2-інілокси)нітробензол (0,910 г, 5,13 ммоль), залізо (1,42 г, 25,3 ммоль), та NH_4Cl (0,719 г, 12,8 ммоль) енергійно перемішують у суміші EtOH/вода (1:1, 55 мл) при 70 °C впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш гарячо відфільтровують через целіт та концентрують у вакуумі. Залишок суспендують у 10% 2N амонійному метанолі у дихлорметані, обробляють ультразвуком та фільтрують через целіт. Концентрування приводить до одержання 4-(проп-2-інілокси)аніліну у вигляді коричневого масла, яке використовують без додаткового очищення. В основному, виділені проп-2-інілоксианіліни є нестійкими і, тому використовуються відразу після другого фільтрування. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,82 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,61 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,50 (t, J = 2,4 Гц,

1H).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 13.

3-Метил-4-(проп-2-інілокси)нітробензол (X= Me, Y= H)

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,10 (dd, J = 3,0 та 9,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,58 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H).

3-Хлор-4-(проп-2-інілокси)нітробензол (X= Cl, Y= H)

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 2,63 (t, J = 2,7 Гц, 1H).

3-Фтор-4-(проп-2-інілокси)нітробензол (X= F, Y= H)

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,07 (ddd, J = 1,5, 2,7, та 9,3 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7 та 10,5 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 6,23 (t, J = 2,1 Гц, 1H).

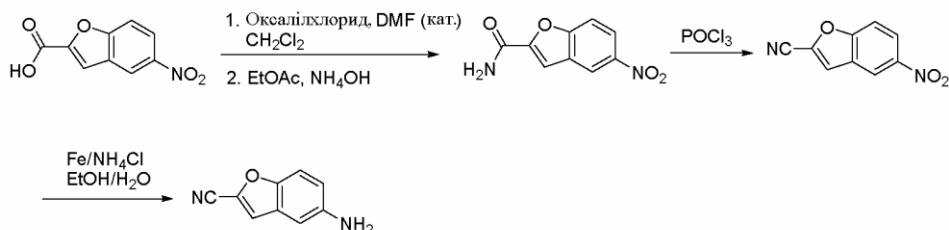
4-(Бут-2-інілокси)нітробензол (X= H, Y= Me)

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,21 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,75 (q, J = 2,4 Гц, 2H), 1,88 (t, J = 2,4 Гц, 3H).

3-(Проп-2-інілокси)нітробензол

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,87 (ddd, J = 0,9, 2,1, та 8,1 Гц, 1H), 7,83 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (ddd, J = 0,6, 2,4, та 8,4 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,58 (t, J = 2,4 Гц, 1H).

Приклад 14



2-Амінокарбоніл-5-нітробензофуран

Сушу реакційну колбу, оснащену магнітною мішалкою, вхідним отвором для подачі азоту та закриваючою вхід у колонку прокладкою, завантажують 2-карбокси-5-нітробензофураном (0,414 г, 2 ммоль) та CH_2Cl_2 (100 мл). До неї додають DMF (0,1 мл), а потім повільно додають оксалоїлхлорид (0,519 мл, 6 ммоль) впродовж періоду часу 5 хвилин при 0 °C. Реакційну суміш додатково перемішують впродовж 30 хвилин до того, поки не буде утворений прозорий розчин. Отриманий прозорий розчин концентрують при зниженому тиску та сушать у високому вакуумі впродовж 30 хвилин. Отриманий залишок суспендують у EtOAc (25 мл), охолоджують до 10 °C, до нього додають NH_4OH (30% розчин, 25 мл) та перемішують при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Органічну фазу відділяють та сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник видаляють, що приводить до одержання 2-амінокарбоніл-5-нітробензофурану. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 8,75 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,28 (m, 2H), 7,86 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,83 (bs, 1H), 7,72 (s, 1H); LCMS: чистота: 93%, MS (m/e): 206 (M^+).

2-Ціано-5-нітробензофуран

Гетерогенний розчин 2-амінокарбоніл-5-нітробензофурану (0,206 г, 1 ммоль) у $POCl_3$ (5 мл) нагрівають при 100 °C впродовж 24 годин, що приводить до одержання прозорого розчину. Отриманий прозорий розчин обережно виливають на лід-воду, що приводить до одержання твердої маси, яку відділяють фільтруванням, що супроводжується промиванням водою, що приводить до одержання 2-ціано-5-нітробензофурану. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 8,80 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,42 (dd, 1H, J = 2,7 та 9,0 Гц), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,7 Гц); LCMS: чистота: 98%, MS (m/e): 189 (M^+).

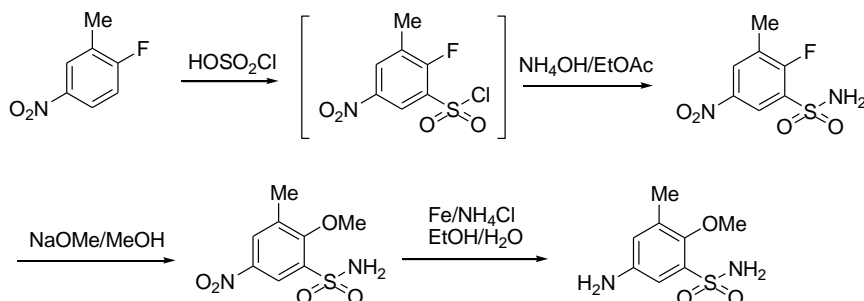
5-Аміно-2-ціанобензофуран

Гетерогенну реакційну суміш 2-ціано-5-нітробензофурану (0,150 г, 0,789 ммоль), порошку заліза (0,220 г, 3,9 ммоль), NH_4Cl (0,221 г, 3,9 ммоль) у EtOH/ H_2O (5 мл кожен) енергійно перемішують при 60-70 °C впродовж 1 години. Отриманий розчин гарячим відфільтровують через фільтр з целіту та потім промивають за допомогою метанолу. Фільтрат концентрують досуха у вакуумі та знову суспендують у H_2O (20 мл), насичують та

тверду речовину виділяють фільтруванням, що приводить до одержання 5-аміно-2-ціанобензофурану. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,80 (s,

1H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,7$ Гц), 6,86 (dd, 1H, $J = 2,7$ та 9,0 Гц), 6,76 (d, 1H, $J = 2,1$ Гц), 5,16 (bs, 2H); LCMS: чистота: 95%, MS (m/e): 159 (MH^+).

Приклад 15



3-Аміносультфоніл-4-метокси-5-метил-анілін

Сушу реакційну колбу, оснащену магнітною мішалкою, вхідним отвором для подачі азоту та дефлегматором, завантажують 2-фтор-5-нітротолуолом (6,20 г, 40 ммоль), а потім хлорсульфоновою кислотою (10,60 мл, 160 ммоль) при 0°C , та потім реакційну суміш перемішують при 100°C впродовж 24 годин. Після охолодження її до кімнатної температури, реакційну суміш виливають на лід-воду (Обережно!) та екстрагують за допомогою етилацетату (3 x 200 мл). Видалення розчинника при зниженому тиску приводить до одержання 3-хлорсульфоніл-4-фтор-5-метилнітробензольної проміжної речовини, яку перемішують у EtOAc (50 мл) та NH_4OH (30%, 50 мл) впродовж 2-3 годин. Відділену органічну фазу потім випарюють, що дозволяє одержати сирий матеріал, який очищують шляхом колонкової хроматографії (силікагель, гексани, потім 10-20% EtOAc у гексанах), що дозволяє одержати 3-аміносультфоніл-4-фтор-5-метилнітробензол. LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 235 (MH^+).

Отриманий 3-аміносультфоніл-4-фтор-5-метилнітробензол (0,940 г, 4 ммоль) перемішують за допомогою 25% метанольного NaOMe (1,00 мл) при 60°C впродовж ночі. Отриманий розчин потім фільтрують через фільтр з целіту, промивають за допомогою метанолу та метанольний розчин концентрують, що приводить до одержання 3-аміносультфоніл-4-метокси-5-метилнітробензолу. LCMS: чистота: 100%, MS (m/e): 247 (MH^+).

Відновлення 3-аміносультфоніл-4-метокси-5-метилнітробензолу (0,740 г, 3 ммоль), використавуючи порошок заліза (0,81 г, 15 ммоль), NH_4Cl (0,81 г, 15 ммоль) у суміші етанол (100 мл):вода (25 мл) при 60°C впродовж 1 години, що супроводжується фільтруванням через фільтр з целіту, приводить до одержання водного спиртового розчину. Його концентрування, що супроводжується розведенням водою, приводить до одержання

твердої маси, яку відділяють фільтруванням, що забезпечує одержання 3-аміносультфоніл-4-метокси-5-метиланіліну. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,90 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 5,1 (bs, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), LCMS: чистота: 94%, MS (m/e): 217 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним до способів, розкритих у цьому описі або відомих спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

4-(4-Нітрофеноксиметил)-2-метилтіазол

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,19 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, $J = 9,3$ Гц), 5,22 (s, 2H), 2,74 (s, 3H); LCMS (m/z): 251 (MH^+).

3-[(4-Нітрофеноксидиметил)піридин]

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,68 (d, 1H, $J = 2,1$ Гц), 8,62 (dd, 1H, $J = 1,5$ та 4,8 Гц), 8,21 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 7,76 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, $J = 4,5$ та 7,8 Гц), 7,03 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 5,17 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

2-[(4-Нітрофеноксидиметил)піридин]

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,61 (d, 1H, $J = 4,8$ Гц), 8,19 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, $J = 7,8$ Гц), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, $J = 9,3$ Гц), 5,28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

2-[(4-Нітрофеноксидиметил)піридин]

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,60 (d, 1H, $J = 4,5$ Гц), 8,04 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,25 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 9,3$ Гц), 5,30 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS (m/z): 245 (MH^+).

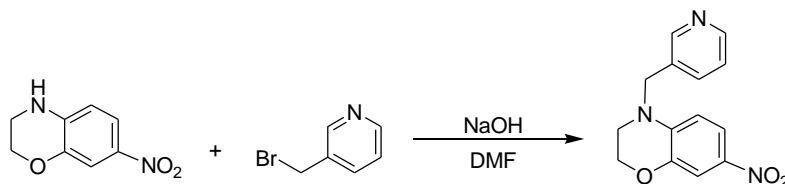
3-[(3-Нітрофеноксидиметил)піридин]

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,69 (d, 1H, $J = 2,1$ Гц), 8,61 (d, 1H, $J = 4,5$ Гц), 7,81 (m, 3H), 7,45 (t, 1H, $J = 8,1$ Гц), 7,36-7,24 (m, 2H), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

4-[(4-Нітрофеноксидиметил)піридин]

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,61 (d, 2H, $J = 5,4$ Гц), 8,21 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 7,33 (d, 2H, $J = 5,4$ Гц), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

Приклад 16

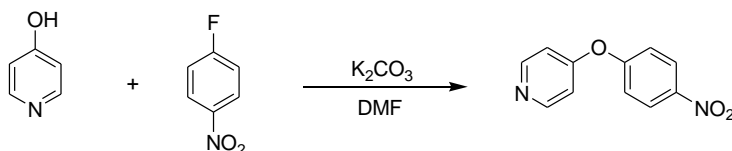


7-нітро-4-(3-піридилметил)бенз[1,4]оксазин

До сухої реакційної колби, оснащеної дефлегматором, магнітною мішалкою та закриваючою вхід у колонку прокладкою з N_2 вхідним отвором, поміщають 7-нітробенз[1,4]оксазин (1,0 г, 5,55 ммоль), тетрабутил-амоній хлорид (56 мг), порошок NaOH (0,58 г) у сухому DMF (10 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Додають 3-(бромметил)-піридину гідробромід (1,40 г, 5,55 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 80 °C впродовж ночі, охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду (200 мл), залишають стояти впродовж 2 го-

дин, додають етилацетат (200 мл). Органічний шар промивають за допомогою води (2 x 200 мл), сольового розчину (200 мл), сушать (Na_2SO_4) та концентрують. Тверду речовину очищують на силікагелевій колонці, елюють за допомогою EtOAc, що приводить до одержання 0,67 г (44%) бажаного 7-нітро-4-(3-піридилметил)бенз[1,4]оксазину. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 8,56 (d, 1H, $J = 4,8$ Гц), 8,53 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, $J = 5,1$ та 7,8 Гц), 6,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Гц), 4,61 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, $J = 4,2$ Гц), 3,59 (t, 2H, $J = 4,5$ Гц); LCMS (m/z): 272 (MH^+).

Приклад 17

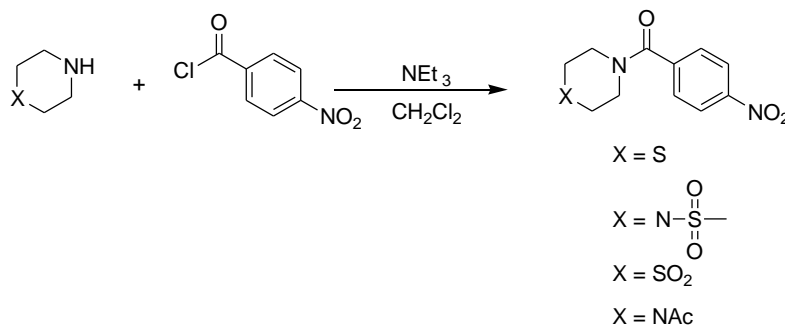


4-(4-Піридинілокси)-1-нітробензол

До розчину 4-гідроксипіридину (4,42 г, 45,8 ммоль) та 1-фтор-4-нітробензолу (4,89 мл, 45,8 ммоль) у безводному DMF (50 мл) додають безводний K_2CO_3 (13,0 г, 91,6 ммоль) однією частиною. Суміш нагрівають при температурі зрошення з перемішуванням впродовж 24 годин, охолоджують до кімнатної температури та виливають у воду

(300 мл). Тверду речовину, що відділилася, відфільтровують, промивають за допомогою води та добре сушать у високому вакуумі, що приводить до одержання 8,9 г (90%) бажаного продукту, 4-(4-піридинілокси)-1-нітробензолу. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 8,36 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 8,11 (d, 2H, $J = 8,1$ Гц), 7,83 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 6,27 (d, 2H, $J = 7,8$ Гц); LCMS (m/z): 217 (MH^+).

Приклад 18



4-(4-Нітробензоїл)тіоморфолін (X = S)

До перемішаного розчину тіоморфоліну (2,00 мл, 20 ммоль) та Et_3N (5,0 мл) у CH_2Cl_2 (60 мл) краплинним способом додають розчин 4-нітробензоїл-хлориду (3,71 г, 20 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) при 0 °C. Реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі впродовж ночі та потім промивають за допомогою насиченого $NaHCO_3$ розчину (2 x 75 мл), та води (2 x 75 мл).

CH_2Cl_2 шар сушать (Na_2SO_4) та фільтрують та концентрують. Зрештою сушать у високому вакуумі, що дозволяє одержати 5,027 г (99%) 4-(4-нітробензоїл)тіоморфоліну. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 8,28 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 7,54 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 4,04 (br s, 2H), 3,61 (br s, 2H), 2,75 (br s, 2H), 2,57 (br s, 2H); LCMS (m/z): 253 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 18, способами, розкритими у

цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

1-Метансульфоніл-4-(4-нітробензоїл)піперазин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,29 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 3,91 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,33 (br s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,83 (s, 3H); LCMS (m/z): 314 (MH⁺).

4-(4-Нітробензоїл)тіоморфолін-1,1-діоксид
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,32 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 4,08 (br s, 4H), 3,08 (br s, 4H); LCMS (m/z): 285 (MH⁺).

1-Ацетил-4-(4-нітробензоїл)піперазин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,29 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 3,59 (m, 8H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 277 (MH⁺).

4-(4-Амінофеноксиметил)-2-метилтіазол
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,10 (s, 1H), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,62 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,06 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,72 (s, 3H); LCMS (m/z): 221 (MH⁺).

3-[(4-Амінофенокси)метил]піридин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,63 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,54 (d, 1H, J = 5,1 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,29 (dd, 1H, J = 5,1 та 7,8 Гц), 6,79 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,63 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,99 (s, 2H), 3,44 (br s,

2H); LCMS (m/z): 201 (MH⁺).

3-[(3-Амінофенокси)метил]піридин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,64 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,75 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H, J = 4,8 та 7,8 Гц), 7,05 (t, 1H, J = 8,4 Гц), 6,33 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,67 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH⁺).

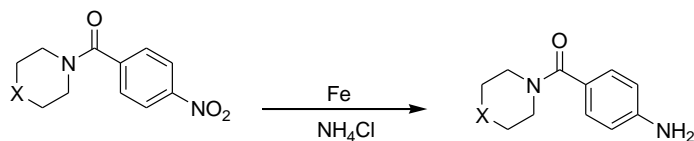
2-[(4-Амінофенокси)метил]піридин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,18 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,62 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,12 (s, 2H), 3,43 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH⁺).

4-[(4-Амінофенокси)метил]піридин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,56 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 7,31 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 6,76 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,62 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 5,01 (s, 2H), 3,31 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH⁺).

2-[(4-Амінофенокси-2-метил)метил]піридин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,55 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 7,68 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,18 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,55 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 6,44 (dd, 1H, J = 2,7 та 8,5 Гц), 5,11 (s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 215 (MH⁺).

7-Аміно-4-(3-піридилметил)бензо[1,4]оксазин
 LCMS (m/z): 242 (MH⁺).

Приклад 19



X = S

X = N-S(=O)₂-

X = SO₂

X = NAc

4-(4-Амінобензоїл)тіоморфолін

До перемішаного розчину 4-(4-нітробензоїл)тіоморфоліну (1,26 г, 5 ммоль) у етанолі (80 мл) та воді (20 мл) додають NH₄Cl (2,65 г) та нагрівають до 80 °С. До цієї гетерогенної реакційної суміші при 80 °С додають порошок заліза (2,75 г) частинами при енергійному перемішуванні у атмосфері азоту та перемішування продовжують протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровують гарячим через фільтр з Целіту та фільтр промивають метанолом. Фільтрат концентрують, розбавляють водою, екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (3 x 75 мл), сушать (Na₂SO₄), фільтрують та концентрують. Зрештою сушать у високому вакуумі, що дозволяє одержати 1,11 г (100 %) 4-(4-амінобензоїл)-тіоморфоліну. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,64 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 3,86 (br s, 6H), 2,64 (t, 4H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 223 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 19.

1-Метансульфоніл-4-(4-амінобензоїл)піперазин

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,26 (d, 2H, J = 7,8

Гц), 6,65 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 3,92 (br s, 2H), 3,75 (t, 4H, J = 4,8 Гц), 3,23 (t, 4H, J = 4,8 Гц), 2,79 (s, 3H); LCMS (m/z): 284 (MH⁺).

4-(4-Амінобензоїл)тіоморфолін-1,1-діоксид
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,27 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,65 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,09 (t, 4H, J = 5,4 Гц), 3,97 (s, 2H), 3,05 (t, 4H, J = 5,1 Гц); LCMS (m/z): 255 (MH⁺).

1-Ацетил-4-(4-амінобензоїл)піперазин
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,26 (d, 2H, J = 7,2 Гц), 6,65 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 3,90 (s, 2H), 3,60 (m, 8H), 2,12 (s, 3H); LCMS (m/z): 248 (MH⁺).

4-(4-Піридинілокси)анілін
¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 7,76 (br s, 2H), 7,10 (br s, 2H), 6,61 (br s, 2H), 6,13 (br s, 2H), 5,37 (s, 2H); LCMS (m/z): 187 (MH⁺).

1-Ціанометокси-2,3-диметокси-5-нітробензол
 До розчину 1,5 г (+)-2,3-диметокси-5-нітрофенолу у 25 мл ацетону при кімнатній температурі додають 7,8 г карбонату цезію та потім 0,75 мл бромацетонітрилу повільно додають краплинним способом. Реакційну суміш відфільтровують, фільтрат випарюють та отриманий залишок розподіляють між 1N HCl розчином та EtOAc. Водну

фазу екстрагують за допомогою EtOAc та об'єднані органічні фази промивають за допомогою розчину бікарбонату, сольового розчину, потім сушать над MgSO_4 . Розчинник видаляють за допомогою вакуумного випаровувача та сирий матеріал очищують шляхом колонкової хроматографії (гексанів/EtOAc), що приводить до 1,4 г 78% виходу бажаного продукту 1-ціанометокси-2,3-диметокси-5-нітробензолу. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,78 (d, 2H, $J = 4,5$ Гц), 7,64 (□□d, 2H, $J = 4,5$ Гц), 5,38 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); LCMS: чистота 93 %; MS (m/e): 239 (MH^+).

3-Ціанометокси-4,5-диметоксианілін

Розчин 1,4 г 1-ціанометокси-2,3-диметокси-5-нітробензолу у 75 мл етанолу з 1,65 г заліза та 1,65 г хлориду амонію нагрівають при зрошенні впродовж 4 годин, охолоджують до КТ, розбавляють за допомогою DCM, фільтрують, екстрагують за допомогою DCM та об'єднані органічні фази сушать за допомогою сульфату натрію та випарюють, що приводить до одержання 1 г 82 % ба-

жаного продукту 3-ціанометокси-4,5-диметоксианіліну, MS (m/e): 209 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним до прикладу, описаного вище.

3-(2-Фтор-4-нітрофеніл)пропіонітрил

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,12-8,06 (t, 2H), 7,72-7,66 (t, 1H), 3,07-3,02 (t, 2H), 2,91-2,86 (t, 2H), LCMS: 196,10 (MH^+).

3-(4-Аміно-2-фторфеніл)пропіонітрил

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,41 (s, 2H), 7,13-7,07 (t, 1H), 6,57-6,54 (d, $J = 10,5$ Гц, 2H), 2,77-2,71 (m, 4H), LCMS: 164,02 (MH^+).

3-(2-Метил-4-нітрофеніл)пропіонітрил

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 8,03-8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,50-7,48 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,03-2,98 (t, 2H), 2,88-2,83 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), LCMS: 193,12 (MH^+).

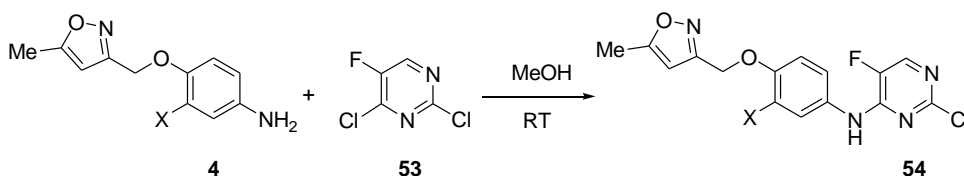
3-(2-Хлор-4-нітрофеніл)пропіонітрил

LCMS: 211,11 (MH^+).

3-(4-Аміно-2-хлорфеніл)пропіонітрил

LCMS: 181,04 (MH^+).

Приклад 20



2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (54, X = H)

5-Метил-3-(4-амінофеноксиметил)ізоксазол (4, X = H, 1,94 г) 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (53) (4,0 г) розчиняють у $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ (9:1, об'єм/об'єм, 400 мл). Реакційну суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 24 годин, MeOH видаляють при зниженому тиску, залишок підлужують водним насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл), водою (300 мл), екстрагують за допомогою EA (3 x 300 мл), сушать (Na_2SO_4) та розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують на силікагелевій колонці хроматографія, що забезпечує одержання 1,93 г 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (54, X = H) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,85 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 3,6$ Гц), 7,54 (d, 2H, $J = 8,7$ Гц), 7,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Гц), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 335 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним до прикладу 20.

2-Хлор-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (54, X = CH_3)

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,99 (d, 1H, $J = 3,0$ Гц), 7,42 (dd, 1H, $J = 2,4$ та 8,7 Гц), 7,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Гц), 6,89 (d, 2H, $J = 8,4$ Гц), 6,09 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 350 (MH^+).

2-Хлор-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-

метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (54, X = F)

LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 354 (MH^+).

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (11)

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,91 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 3,5$ Гц), 7,56 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 7,05 (d, 2H, $J = 8,8$ Гц), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 336 (MH^+).

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етиленоксифеніл]-4-піримідинамін

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,57-7,54 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,25-7,22 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 334,27 (MH^+).

2-Хлор-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

LCMS: 263,23 (MH^+).

2-Хлор-N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

LCMS: (m/z): 276,16 (MH^+).

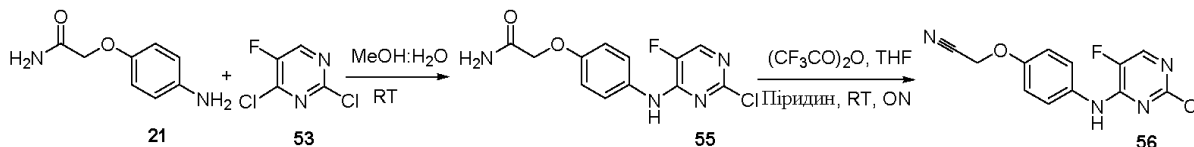
2-Хлор-N4-(3-ціано-4-фторфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

LCMS (m/z): 267,20 (MH^+).

2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метиліндол-5-ілметил)-4-піримідинамін

LCMS (m/z): 291,32 (MH^+).

Приклад 21



N4-(4-амінокарбонілметиленокси)феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (55)

Суміш 4-(амінокарбонілметиленокси)аніліну (21) (5 г) та 2,6-дихлор-5-фторпіримідину (53) (6 г) у метанолі (10 мл) та воді (1 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім метанол видаляють при зниженому тиску. Водний розчин, що залишився, підкислюють за допомогою 1 N HCl (80 мл). Білий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою води (3 x 50 мл) та сушать, що приводить до одержання N4-(4-амінокарбонілметиленокси)феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (55). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,07 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,52 (t, 1H, J = 2,4 Гц), 7,30 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,19 (m, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 336 (MH^+).

2-Хлор-N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-4-піримідинамін (56)

До розчину N4-(4-амінокарбонілметиленокси)феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (55) (2 г) у THF (20 мл) додають трифтороцтовий ангідрид (1,9 мл) та піридин (1,65 мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі та потім розбавляють за допомогою етилацетату (100 мл). Органічний шар промивають за допомогою водного розчину карбонату калію (2 x 100 мл), 1 N HCl (100 мл) та води (100 мл). Етилацетатний шар відділяють, сушать над безводним сульфатом натрію та розчинник випарюють при зниженому тиску, що приводить до одержання 2-хлор-N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-4-піримідинаміну (56).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 21.

2-хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-

оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-4-піримідинамін

N4-[4-(1-амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

2-хлор-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-4-піримідинамін

2-Хлор-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін

N4-[4-(1-Бензил-3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленокси]феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 424 (MH^+).

2-Хлор-N4-[4-(1,3-диметил-(1H)-піразол-5-іл)метиленокси]феніл-5-фтор-4-піримідинамін

LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 424 (MH^+).

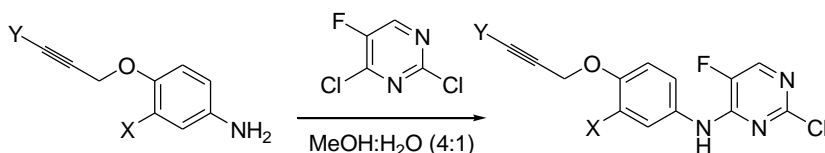
2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленокси]феніл-4-піримідинамін

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,04-8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,56-7,53 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,06-7,03 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,24 (s, 2H), та 2,58 (s, 3H).

N4-[2-(трет-Бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридин-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (65)

Гомогенну суміш 6-аміно-2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридину (35) (1,5 г, 6,72 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (53) (1,68 г, 10 ммоль) у суміші метанол:вода (20 мл, кожен) перемішують при 60 °C впродовж 48 годин. Реакційна суміш після розведення водою (100 мл) забезпечує одержання твердої речовини, яку відділяють фільтруванням, що приводить до одержання N4-[2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридин-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну. LCMS: чистота: 89%; MS (m/z): 354 (MH^+).

Приклад 22



2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинамін (X=H, Y=H)

Сирий 4-(проп-2-інілокси)анілін (0,750 г, 5,10 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (1,27 г, 0,760 ммоль) перемішують у суміші MeOH/вода (4:1, 35 мл) при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc (200 мл) та промивають за допомогою 1N HCl (50 мл) та сольового розчину (50 мл). Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують шляхом коло-

нкової хроматографії (силікагель, гексани лінійно зростають до EtOAc:гексанів (1:10)), що забезпечує одержання 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинаміну у вигляді світло-коричневої твердої речовини (0,514 г). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,55 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 279 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 22, способами, розкритими у

цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

2-Хлор-5-фтор-N-4-[3-метил-4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинамін (X= Me, Y= H)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,53 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 293 (MH⁺).

2-Хлор-N-4-[3-хлор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-5-фтор-4-піримідинамін (X= Cl, Y= H)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 3,0 та 9,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,79 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,57 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 313 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-4-[3-фтор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинамін (X= F, Y= H)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 2,7 та 12,6 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,78 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,56 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 297 (MH⁺).

N-4-[4-(Бут-2-інілокси)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (X= H, Y= Me)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (q, J = 2,4 Гц, 2H), 1,89 (t, J = 2,4 Гц, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 293 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-4-[3-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (ddd, J = 0,9, 2,1, та 8,1 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (ddd, J = 0,9, 2,4, та 8,1 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,57 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 279 (MH⁺).

2-Хлор-N-4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,77 (m, 2H); LCMS: чистота: 94%, MS (m/e): 290 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-4-[3-піридинілметил]бенз[1,4]оксазин-7-у]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,56 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,52 (dd, 1H, J = 1,5 та 4,6 Гц), 7,95 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,62 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 6,98 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,5 Гц), 6,90 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 6,60 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 4,29 (m, 2H), 3,36 (m, 2H); LCMS (m/z): 372 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-4-[3-піридиніл]метиленоксифеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,77 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,32 (dd, 1H, J = 5,1 та 7,6 Гц), 6,98 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 5,08 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-4-[4-(піридинілметил)феніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,49 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 8,04 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,58 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,09 (d, 3H, J = 5,4 Гц), 3,96

(s, 2H); LCMS (m/z): 315 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[3-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін

LCMS (m/z): 331 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(2-метилітіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,50 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,15 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,89 (br s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,73 (s, 3H); LCMS (m/z): 351 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,58 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,96 (br s, 1H), 5,19 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(4-піридиніл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,60 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 8,01 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,35 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,92 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,99 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 304 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(4-піридинілокси)феніл]-4-піримідинамін

Одержують, використовуючи процедуру, описану у Прикладі 20, ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 7,89 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,27 (d, 2H, J = 6,9 Гц), 6,16 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 4,09 (s, 1H); LCMS (m/z): 317 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 10,11 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,40 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 3,71 (br s, 4H), 2,64 (br s, 4H); LCMS (m/z): 353 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(1-метансульфоніл-4-піперазиніл)карбонілфеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 10,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,45 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 3,59 (br s, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,89 (s, 3H); LCMS (m/z): 414 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(1-ацетил-4-піперазиніл)карбонілфеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 10,12 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,44 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 3,47 (br s, 8H), 2,01 (s, 3H); LCMS (m/z): 378 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 10,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,51 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 3,86 (br s, 4H), 3,25 (br s, 4H); LCMS (m/z): 385 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N-[4-(2-піридиніл)-3-метилметиленоксифеніл]-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,80 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 5,1 Гц), 8,23 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,04 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,69 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,51 (t, 1H, J = 6,3 Гц), 7,42 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,00 (d, 1H,

J = 8,4 Гц), 5,27 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 345 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[3-хлор-4-(2-ціаноетил)феніл]-5-

фтор-4-піримідинамін

LCMS: 311,35 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-4-

піримідинамін

LCMS: 275,22 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(хінолін-2-іл)-4-

піримідинамін

LCMS: 275,36 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-4-

піримідинамін

LCMS: 275,28 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-4-

піримідинамін

LCMS: 275,25 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-4-

піримідинамін

LCMS: 289,38 (MH⁺).

N4-(Бензотіофен-5-іл)-2-хлор-5-фтор-4-

піримідинамін

LCMS: 280,26 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-8-іл)-4-

піримідинамін

LCMS: 289,43 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[4-(2-ціаноетил)феніл]-5-метил-4-

піримідинамін

LCMS: 275,28 (MH⁺).

N4-[(2S,4R)-1-трет-Бутоксикарбоніл-2-

метоксикарбоніл-піролідін-4-іл]-2-хлор-5-фтор-4-

піримідинамін

LCMS: 375,01 (MH⁺).

N4-[(2S,4S)-1-трет-Бутоксикарбоніл-2-

метилкарбоксилат-піролідін]-2-хлор-5-фтор-4-

піримідинамін

LCMS: 375,02 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-[(2S,4R)-2-

метоксикарбоніл-піролідін-4-іл]-4-піримідинамін

LCMS: 275,36 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-[(2S,4S)-2-

метоксикарбоніл-піролідін-4-іл]-4-піримідинамін

LCMS: 275,39 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[(2S,4R)-1-(2-ціаноацетил)-2-

метоксикарбоніл-піролідін-4-іл]-5-фтор-4-

піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 8,38-8,36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,13-8,11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,06-4,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), LCMS: 342,01 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[(2S,4S)-1-(2-ціаноацетил)-2-

метоксикарбоніл-піролідін-4-іл]-5-фтор-4-

піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 8,20-8,18 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,13 (bs, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,06-4,04 (bs, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), LCMS: 341,99 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-

фтор-4-піримідинамін

LCMS: 291,05 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-

фтор-4-піримідинамін

LCMS: 291,05 (MH⁺).

Приклад 23

2-Хлор-N4-(3-ціанометиленокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

Суспензію 3-ціанометокси-4,5-

диметоксианіліну (1,5 г), 2,4-дихлор-5-фторпіримідину та 1,3 г бікарбонату натрію у 70 мл (4:1 EtOH/THF) перемішують впродовж ночі при кімнатній температурі, розбавляють за допомогою 1 N розчину HCl. Осад збирають шляхом фільтрування з відсмоктуванням, сушать, розтирають з ефіром, знову збирають шляхом фільтрування з відсмоктуванням та сушать, що приводить до одержання 1,3 г 80 % бажаного продукту 2-хлор-N4-(3-ціанометокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,18 □(d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,28 (d, 1H, J = 4,3 Гц), 7,18 (d, 1H, J = 4,3 Гц), 5,09 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H); LCMS: чистота 97 %; MS (m/e): 339 (MH⁺).

Приклад 24

2-Хлор-5-метил-N4-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинамін

Суміш 250 мг 6-аміно-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину та 460 мг 2,4-дихлор-5-метилпіримідину у 15 мл метанолу перемішують при КТ впродовж ночі та зменшують у об'ємі за допомогою вакуумного випаровувача. Розчин відфільтровують та фільтрат розбавляють водою та нейтралізують за допомогою бікарбонату натрію. Осад збирають шляхом фільтрування з відсмоктуванням, промивають за допомогою води та сушать на лійці, що приводить до одержання 75 мг 20 % бажаного продукту 2-хлор-5-метил-N4-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,98 □(s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 6 Гц), 4,54 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) чистота 97 %; MS (m/e) 291 (MH⁺).

Приклад 25

2-Хлор-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-4-піримідинамін

Суміш 1,3 г 6-аміно-4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазину та 3,3 г 2,4-дихлор-5-метилпіримідину у 100 мл метанолу перемішують при КТ впродовж ночі та зменшують у об'ємі за допомогою вакуумного випаровувача. Розчин відфільтровують та фільтрат розбавляють водою та нейтралізують за допомогою бікарбонату натрію. Осад збирають шляхом фільтрування з відсмоктуванням, промивають за допомогою води та сушать на лійці, що приводить до одержання 660 мг 13 % бажаного продукту 2-хлор-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-4-піримідинаміну. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,93 □(s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) чистота 97 %; MS (m/e) 321 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладам 20-25, способами, розкритими у цьому описі, або способами, відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

2-Хлор-N4-(4-ціаноетил-2-метилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,711 (s, 1H), 8,235-8,219 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,251-7,226 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,162-7,122 (m, 2H), 2,852-2,790 (m, 4H), 2,130 (s, 3H), LCMS: 291,36 (MH⁺).

2-Хлор-N4-(4-ціаноетилен-3-метоксифеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,959 (s, 1H), 8,305-8,293 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,410 (s, 1H), 7,285-7,262 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,192-7,164 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,784 (s, 3H), 2,808-2,726 (m, 4H), LCMS: 307,04 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 11,809 (s, 1H), 8,442-8,432 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,665-7,649 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,017-7,001 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,793 (s, 3H), LCMS: 288,25 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 11,599 (s, 1H), 10,077 (s, 1H), 8,291-8,280 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,064 (s, 1H), 7,766-7,736 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,295-7,266 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,410 (s, 1H), 2,389 (s, 3H).

2-Хлор-N4-(4-ціаноетилен-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ □ 10,223 (s, 1H), 8,372-8,360 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,138 (s, 1H), 8,004-7,975 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,599-7,571 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,047-2,999 (t, 2H), 2,885-2,837 (t, 2H), LCMS: 344,93 (MH⁺).

N4-[4-(2-Карбоксиетилен)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ □ 12,075 (s, 1H), 9,908 (s, 1H), 8,271-8,260 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,548-7,520 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,221-7,193 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,818-2,767 (t, 2H), 2,549-2,497 (t, 2H).

N4-[4-(2-Амінокарбоксилетилен)феніл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,269-8,257 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,540-7,512 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,266 (s, 1H),

7,197-7,169 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,740 (s, 1H), 2,796-2,745 (t, 2H), 2,365-2,313 (t, 2H), LCMS: 295,30 (MH⁺).

2-Хлор-N4-[3,4-дигідро-(1H)-хінолін-2-он-6-іл]-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,963 (s, 1H), 7,919 (s, 1H), 7,260-7,215 (m, 2H), 6,766-6,739 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,845-2,796 (t, 2H), 2,442-2,392 (t, 2H), LCMS: 293,01 (MH⁺).

2-Хлор-N4-(2-N,N'-диметиламіно-хінолін-6-іл)-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 10,015 (s, 1H), 8,273-8,261 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,955-7,925 (m, 2H), 7,705 (s, 1H), 7,532-7,502 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,077-7,047 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,138 (s, 6H).

N4-[(4R)-1-трет-Бутоксикарбоніл-піролідин-4-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 8,330-8,309 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,093-8,081 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,462-4,444 (m, 1H), 3,587-3,528 (m, 1H), 3,436-3,378 (m, 1H), 3,208-3,154 (m, 1H), 2,138-2,095 (m, 1H), 1,958-1,914 (m, 1H), 1,395 (s, 9H).

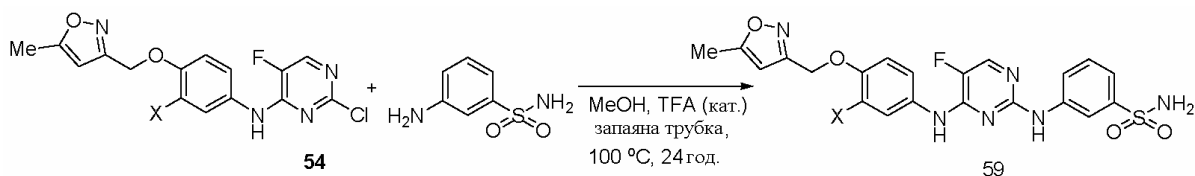
2-Хлор-N4-[(4R)-1-(2-ціаноацетил)-піролідин-4-іл]-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 8,320 (s, 1H), 8,113-8,092 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,543-4,001 (m, 1H), 3,908 (s, 2H), 3,718-3,543 (m, 1H), 3,520-3,299 (m, 3H), 2,208-1,979 (m, 2H), LCMS: 284,29 (MH⁺).

N4-(2-ціаноетилен-бензотіофен-5-іл)-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 11,104 (s, 1H), 8,326-8,308 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,963-7,934 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,813 (s, 1H), 7,391-7,355 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,313 (s, 1H), 3,248-3,202 (t, 2H), 2,969-2,922 (t, 2H).

Приклад 26



I-230: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (59, X = H)

Суміш 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну (54, X = H) (100 мг, 0,298 ммоль), 3-амінобензолсульфонаміду (51,2 мг, 0,298 ммоль) та трифтороцтової кислоти (TFA) (2 краплі) у MeOH (2 мл) вводять у реакцію у герметично закритій реакційній пробірці при 100 °C впродовж 24 годин. Продукт очищують шляхом колонкової хроматографії [силікагелева колонка, елюють за допомогою CH₂Cl₂: 2M NH₃ у MeOH (1-3%)], що забезпечує одержання N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (59, X = H). Зазначена реакція також добре працює за відсутності трифтороцто-

вої кислоти. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 1,2 Гц), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 471 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 26.

I-219: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/z): 485(MH⁺).

I-220: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-

іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS: чистота: 89%; MS (m/z): 506(MH⁺).

I-221: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,26-7,13 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/z): 520(MH⁺).

I-222: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,52 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/z): 503(MH⁺).

I-233: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, J = 3,3 Гц), 7,95 (m, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,54 (s, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 9,3 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺).

I-234: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,52 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (m/z): 499 (MH⁺).

I-235: 5-Фтор-N2-[3-(N-метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,38 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,04 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,38 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,55 (d, 3H, J = 1,8 Гц), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 499 (MH⁺).

I-237: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,18 (t, 1H, J = 9,6 Гц), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,34 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 503 (MH⁺).

I-223: N2-(3-Аміносульфоніл-5-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 2,7 та 13,5 Гц, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,20 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 6,32 (s,

1H), 5,18 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/z): 538 (MH⁺).

I-224: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,20 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/z): 521 (MH⁺).

I-238: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,31 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LCMS (m/z): 485 (MH⁺).

I-216: N2-(3-Аміносульфоніл-5-хлор-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96%, MS (m/e): 520 (MH⁺).

I-217: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 99%, MS (m/e): 504 (MH⁺).

V-1: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксипіридин-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (s, J = 2,4 Гц, 2H), 7,81 (dd, J = 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 2,7 та 9,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LCMS: чистота: 87%; MS (m/z): 486(MH⁺).

I-240: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,56 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,12 (s, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,35 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS (m/z): 485 (MH⁺).

I-214: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,93 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/z): 485 (MH⁺).

I-206: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфоліноетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 93%; MS (m/z): 489 (MH⁺).

I-207: 5-Фтор-N2-(3-морфоліносульфонілфеніл)-N4-[4-(2-морфоліноетилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H),

8,10 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,80 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,60 (3H, dd, J = 2,4 Гц та 2,1 Гц), 7,12 (s, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 3,58 (m, 3H), 3,32 (m, 8H), 3,30 (m, 8H), 2,70 (t, 2H, J = 5,7 Гц); LCMS: чистота: 93%; MS (m/z): 559(MH⁺).

I-208: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфолінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,68 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,10 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 4,82 (s, 2H), 3,75 (bs, 4H), 3,50 (bs, 4H), 2,16 (s, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 503 (MH⁺).

I-209: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфолінокарбонілметиленокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,80 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,38 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,43 (s, 4H), 2,18 (s, 3H); LCMS: чистота: 88%; MS (m/z): 517 (MH⁺).

I-203: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфоліноетиллокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,97 (d, 1H, J = 6,9 Гц), 7,36 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,55 (bs, 4H), 3,31 (bs, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,13 (s, 3H); LCMS: чистота: 87%; MS (m/z): 503 (MH⁺).

VII-51: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,11 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, J = 2,1 Гц), 8,13 (t, 2H, J = 3,3 Гц), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,87 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,41 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/z): 460 (MH⁺).

VII-52: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,14 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,11 (s, 2H), 1,45 (s, 6H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/z): 460 (MH⁺).

VII-42: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2,4-триметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, J = 3,9 Гц), 7,93 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 7,37 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/z): 474(MH⁺).

VII-43: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[2,2,4-триметил-3-оксо-5-пірид[1,4]оксазин-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,14 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,11 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 474 (MH⁺).

I-204: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-метил-3-(2-морфоліноетиллокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 1,5 Гц), 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,40 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,26 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,10 (t, 2H, J = 5,7 Гц), 3,54 (bs, 4H), 2,69 (bs, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,12 (s, 4H).

VI-111: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метоксиетиллокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 94%; MS (m/z): 468 (MH⁺).

V-14: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4-ціанометил-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,50 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/z): 513 (MH⁺).

V-15: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4-ціанометил-5-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,66 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,27 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,19 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,10 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 1,8 Гц), 5,10 (s, 2H), 1,52 (s, 6H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/z): 533 (MH⁺).

VI-112: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метоксиетиллокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 91%; MS (m/z): 448 (MH⁺).

I-205: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфоліноетиллокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 87%; MS (m/z): 489 (MH⁺).

VII-26: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2-(N,N-диметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,17 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,50 (s, 1H), 7,27 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 6,79 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,67 (t, 2H, J = 8,1 Гц), 2,88 (s, 6H), 2,49 (s, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 487 (MH⁺).

VII-27: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[2-(N,N-диметиламінокарбоніл)-2,3-дигідробензофуран-5-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,95 (dd, 2H, J = 2,7 Гц та 2,4 Гц), 7,30 (dd, 3H, J = 2,4 Гц та 2,4 Гц), 6,80 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,67 (t, 2H, J = 7,5 Гц), 2,88 (s, 6H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 507 (MH⁺).

IX-9: N4-[3-(Амінокарбоніл)-1Н-індол-6-іл]-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,83 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,41 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 2,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/z): 456 (MH⁺).

IX-10: N4-[3-(Амінокарбоніл)-1Н-індол-6-іл]-N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,15 (d, 1H, J = 9,0 Гц); LCMS: чистота: 87%; MS (m/z): 476 (MH⁺).

IX-11: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1Н-індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,95 (d, 1H, J = 8,4

Гц), 7,64 (s, 1H), 7,55(d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 4,04(s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/z): 452 (MH⁺).

IX-12: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): □ δ □8,08 (t, 1H, J = 3,3 Гц), 8,01 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,43 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,26 (m, 3H), 4,04 (s, 2H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/z): 438 (MH⁺).

IX-13: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): □ δ □8,06 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,96 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,87 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,02 (s, 2H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/z): 438 (MH⁺).

IX-14: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): □ □ δ □8,07 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,87 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/z): 452 (MH⁺).

I-244: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,45 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 7,26 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,00 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 2,41 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

I-245: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-

N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,80 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,40 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,5 Гц), 7,17 (br s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,34 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 2,41 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 0,83 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

I-239: 5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[3-метил-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

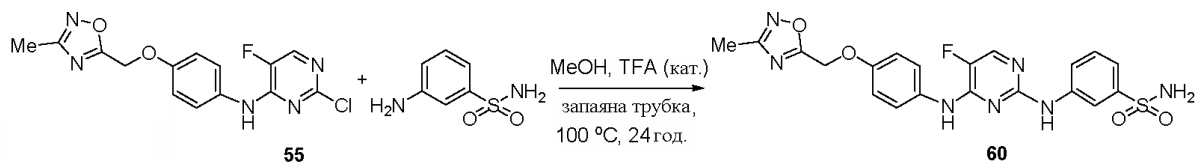
¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,96 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (q, 1H, J = 4,5 Гц), 7,15 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 3,3 Гц), 2,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

I-241: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,67 (d, 2H, J = 9 Гц), 7,36 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,26 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 8,1 Гц), 2,40 (s, 3H), 2,37 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 570 (MH⁺).

I-246: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,60 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,15 (br s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 7,5 Гц), 2,40 (s, 3H), 2,36 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 570 (MH⁺).



I-252: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (60)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 6,9 Гц), 7,51 (br s, 2H), 7,41-7,25 (m, 4H), 6,73 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 5,45 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH⁺).

I-253: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,62 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 7,62 (d, 2H, J = 7,2 Гц), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,43 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,11 (br s, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH⁺).

I-231: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-

[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 7,62 (d, 2H, J = 7,2 Гц), 7,49 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,43 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,11 (br s, 2H), 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH⁺).

I-259: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,22 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,45 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 486 (MH⁺).

I-258: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-

іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,07 (d, 2H, J = 3,0 Гц), 7,90 (d, 1H, J = 6,6 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH⁺).

I-254: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, 2H, J = 2,1 та 8,1 Гц), 7,51 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,74 (dd, 2H, J = 2,1 та 8,2 Гц), 5,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS (m/z): 486 (MH⁺).

III-14: N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, J = 3 Гц, 2H), 7,98-7,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,77-7,74 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 2,86-2,79 (m, 4H); LCMS (m/z): 412,97 (MH⁺).

III-15: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,92 (br s, 1H), 7,25-7,17 (m, 5H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 427,01 (MH⁺).

III-16: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-N4-[4-(ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 2,86-2,81 (m, 4H); LCMS (m/z): 430,98 (MH⁺).

III-106: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,10 (br s, 2H), 7,97-7,94 (bd, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73-7,70 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,21-7,18 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); LCMS (m/z): 469,88 (MH⁺).

I-267: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,411 (s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,07-8,06 (d, J = 3 Гц, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71-7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21-7,18 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); LCMS (m/z): 488,41 (MH⁺).

I-266: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 9,44 (s,

1H), 8,08-8,07 (d, J = 3 Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,68-7,65 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,03-7,00 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 490,36 (MH⁺).

I-260: 5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін:

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,2 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,31 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 5,45 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц), 2,35 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH⁺).

I-255: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін:

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,99 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,32 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,22 (t, 2H, J = 8,1 Гц), 6,72 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 5,43 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Гц), 2,35 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH⁺).

I-261: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

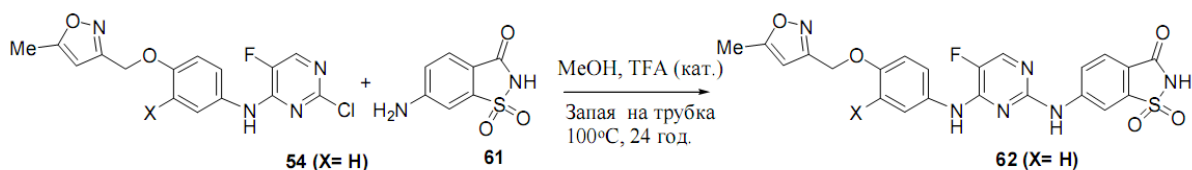
¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,54 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,50 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,34 (br s, 1H), 7,25 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 6,74 (d, 1H, J = 6,9 Гц), 5,45 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Гц), 2,35 (m, 9H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

I-256: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,68 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,85 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,44 (m, 2H), 7,27 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 6,76 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 2,41 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 0,86 (t, 6H, J = 7,2 Гц); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

I-262: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,37 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 7,26 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5 Гц), 2,36 (m, 9H), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).



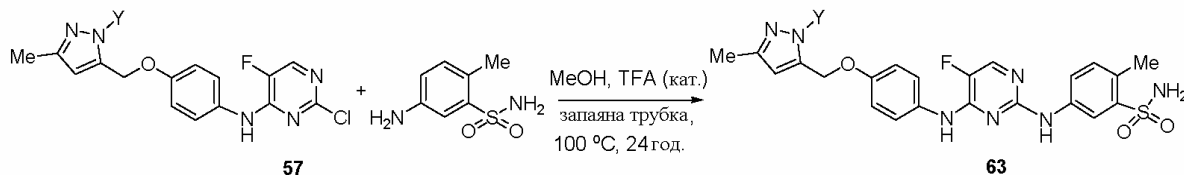
VIII-1: 5-Фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-

іл)метиленоксифеніл]-N2-(сахарин-6-іл)-2,4-

піримідиндіамін:

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 10,07 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,70 (d, 1H, J = 8,7 Гц),

7,60 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,05 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,45 (br s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,41 (s, 3H); LCMS (m/z): 497 (MH⁺).



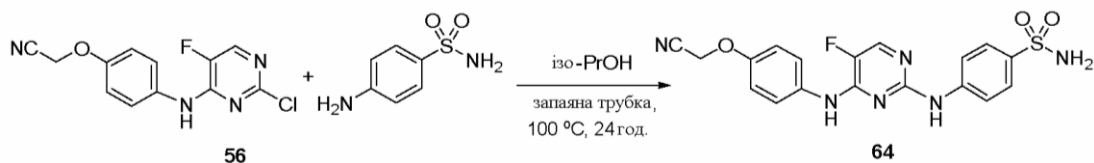
I-198: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1,3-диметил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/z): 498 (MH⁺).

I-199: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1-бензил-3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/z): 575 (MH⁺).

I-197: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіамін

Метанольну (1,0 мл) суспензію N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1-бензил-3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (63, Y = бензил, 50 мг, 0,087 ммоль), 10% Pd/C (20мг), та 4N HCl (30 мкл, 0,12 ммоль) дегазують у вакуумі, заповнюють воднем, та перемішують впродовж 24 годин у атмосфері, що створюється балоном з воднем, при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім фільтрують через целіт, та осад на фільтрі промивають за допомогою метанолу (10 мл). Видалення метанолу у вакуумі забезпечує одержання 43 мг N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-(1H)-піразол-5-іл)метиленоксіфеніл]-2,4-піримідиндіаміну у вигляді брудно-білої твердої речовини (63, Y = H). 1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/z): 484 (MH⁺).

Приклад 27



I-16: N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометоксі)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін
4-Нітрофенол (10 г), бромацетамід (10 г) та K₂CO₃ (15 г) суспендують у ацетоні (30 мл). Жовтий розчин перемішують при КТ впродовж 3 днів. Реакційну суміш розбавляють водою та ацетон видаляють при зниженому тиску. Світло-жовтий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою води та сушать, що приводить до одержання О-амінокарбонілметил-4-нітрофенолу (11,5 г) у вигляді бежевої твердої речовини.

О-Амінокарбонілметил-4-нітрофенол (5 г) розчиняють у метанолі (50 мл) та до розчину додають 10% Pd-C (500 мг). Реакційну суміш вводять у реакцію у атмосфері водню (~ 40 psi) впродовж 1 години. Каталізатор відфільтровують через целіт. Фільтрат випарюють, що приводить до одержання 4-(амінокарбонілметоксі)аніліну у вигляді білої твердої речовини.

4-(Амінокарбонілметоксі)анілін (5 г) та 2,6-дихлор-5-фторпіримідин (6 г) розчиняють у метанолі (10 мл) та воді (1 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ впродовж ночі. Потім метанол видаляють при зниженому тиску. Водний розчин, що залишився, підкислюють за допомогою 1 N HCl водн. (80 мл). Білий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою води та сушать, що приводить до одержання N4-(4-амінокарбонілметоксі)феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну у вигляді твердої речовини.

N4-(4-Амінокарбонілметоксі)феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіамін (2 г) розчиняють у THF (20 мл). До цього розчину додають трифтороцтовий ангідрид (1,9 мл) та піридин (1,65 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ впродовж ночі. Потім його розбавляють за допомогою етилацетату (100 мл). Органічний шар промивають за допомогою K₂CO₃ водн. (2 x 100 мл), 1 N HCl водн. (100 мл)

та води (100 мл). Етилацетатний шар відділяють, сушать та випарюють, що приводить до одержання 2-хлор-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-4-піримідинаміну у вигляді білої твердої речовини.

2-Хлор-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-4-піримідинамін (100 мг) та сульфаніламід (100 мг) розчиняють у ізопропанолі (1 мл). Розчин нагрівають при 100 °C впродовж ночі, потім розбавляють за допомогою метанолу (5 мл) та обробляють ультразвуком. Осад відфільтровують, промивають за допомогою метанолу та сушать, що приводить до одержання N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,17 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,71 (br, 1H), 9,85 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,19; LCMS: чистота: 95,05%; MS (m/e): 415,01 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 27.

I-17: N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,31 (br, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,90 (br, 1H), 9,97 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,94; LCMS: чистота: 93,17%; MS (m/e): 415,54 (MH⁺).

I-91: N4-(3-Амінокарбонілметокси)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,43 (s, 2H), 6,72 (dd, J = 2,1, 7,5 Гц, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,26 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,22 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,91 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,39; LCMS: чистота: 91,64%; MS (m/e): 433,00 (MH⁺).

I-88: N4-(3-Амінокарбонілметокси)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,41 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,35-7,54 (m, 6H), 7,94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,62 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,09; LCMS: чистота: 94,82%; MS (m/e): 433,46 (MH⁺).

I-3: N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 7,13 (br, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,55 (br, 1H), 9,62 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,17; LCMS: чистота: 93,10%; MS (m/e): 415,56 (MH⁺).

I-4: N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,78 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,81; LCMS: чистота: 88,73%; MS (m/e): 415,58 (MH⁺).

III-3: N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-

ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,01 (s, 2H), 7,15 (br, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,19 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,78 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,85; LCMS: чистота: 89,03%; MS (m/e): 399,54 (MH⁺).

III-4: N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,00 (s, 2H), 7,29 (br, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,80 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,02; LCMS: чистота: 98,20%; MS (m/e): 399,53 (MH⁺).

I-18: N4-(4-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 99,80%; MS (m/e): 498,06 (MH⁺).

I-19: N4-(4-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,38 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,15; LCMS: чистота: 93,41%; MS (m/e): 498,39 (MH⁺).

I-89: N4-(3-Амінокарбонілметокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,66 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,41-7,56 (m, 5H), 8,10 (m, 2H), 8,15 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,44 (br, 1H), 9,51 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,35; LCMS: чистота: 86,95%; MS (m/e): 516,11 (MH⁺).

I-5: N4-(3-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,31 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,48 (br, 1H), 9,55 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,35; LCMS: чистота: 91,89%; MS (m/e): 498,06 (MH⁺).

III-5: N4-(4-Ціанометил)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,87 (t, 4H), 3,99 (s, 2H), 7,19 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,46 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,48 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,59; LCMS: чистота: 93,12%; MS (m/e): 482,06 (MH⁺).

RI-6: N4-(3-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 99,63%; MS (m/e): 498,05 (MH⁺).

III-6: N4-(4-Ціанометил)феніл-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96,81%; MS (m/e): 482,03 (MH⁺).

I-115: N4-(4-Амінокарбонілметокси)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,43 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,36 (br, 1H), 7,55 (br, 1H), 7,58 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,86 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,26; LCMS: чистота: 95,49%; MS (m/e): 433,36 (MH⁺).

I-111: N4-(4-Амінокарбонілметокси)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,42 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,31 (br, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,52 (br, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,84 (br, 1H), 9,94 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,04; LCMS: чистота: 96,23%; MS (m/e): 433,39 (MH⁺).

I-112: N4-(4-Амінокарбонілметокси)феніл-5-фтор-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (t, 4H), 2,86 (t, 4H), 4,41 (s, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (br, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,50 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,33; LCMS: чистота: 77,73 %; MS (m/e): 516,44 (MH⁺).

I-65: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,69 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 5,41 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,09 (m, 2H), 9,35 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,36; LCMS: чистота: 91,76 %; MS (m/e): 429,05 (MH⁺).

I-66: Рацемічний N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,70 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 5,43 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,13 (br, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,61 (br, 1H), 9,76 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,42; LCMS: чистота: 96,39 %; MS (m/e): 429,39 (MH⁺).

I-116: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси]феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,46 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 4,63 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,19 (br, 3H), 7,57 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,58 (br, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 8,17 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,76 (br, 1H), 9,93 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,11; LCMS: чистота: 94,25 %; MS (m/e): 447,40 (MH⁺).

I-117: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,44 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 4,60 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,25 (br, 1H), 7,31 (br, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,79 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,17; LCMS: чистота: 95,18 %; MS (m/e): 447,44 (MH⁺).

I-125: N4-[4-(1-Амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,43 (s, 6H), 6,91 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,22 (br, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,17 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,14; LCMS: чистота: 98,31 %; MS (m/e): 461,33 (MH⁺).

I-21: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (br, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,02 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,42 (br, 1H), 9,63 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,94; LCMS: чистота: 96,69 %; MS (m/e): 449,34 (MH⁺).

III-7: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,51 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,81 (dd, J = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,75 (br s, 1H), 9,82 (br s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,31; LCMS: чистота: 96,68%; MS (m/e): 413,66 (MH⁺).

III-8: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлор)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,01 (s, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,49 (br, 2H), 7,79 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 9,79 (br s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,00; LCMS: чистота: 90,19%; MS (m/e): 433,00 (MH⁺).

I-75: N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,70 (s, 6H), 7,14 (br, 2H), 7,16 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,63 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,30; LCMS: чистота: 94,43%; MS (m/e): 443,64 (MH⁺).

I-274: 5-Фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіамін

4-Нітрофенол (10 г), бромацетонітрил (6 мл) та K₂CO₃ (15 г) суспендують у ацетоні (100 мл). Жовтий розчин перемішують при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (100 мл) та ацетон видаляють при зниженому тиску. Світло-жовтий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою води та сушать, що приводить до одержання О-ціанометил-4-нітрофенолу.

О-Ціанометил-4-нітрофенол (8 г) розчиняють у метанолі (50 мл) та до розчину додають гідроксид аміні HCl (3,4 г) та триетиламін (9,4 мл). Реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 4 днів та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок знову розчиняють у THF (50 мл). До розчину додають AsCl (23 мл) та триетиламін (50 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ночі, потім додають воду (30 мл) та NaOH (18 г). Реакційний розчин нагрівають при зрошенні впродовж ночі, потім розбавляють водою (200 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (2 x 150 мл). Після розділення, об'єднані EtOAc шари сушать, випарюють. Залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (EtOAc/гексани = 1/2, 1/1, EtOAc) та перекристалізують з EtOAc та гексанів, що приводить до одержання О-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил-4-нітрофенолу.

О-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил-4-нітрофенол (1 г) розчиняють у THF (40 мл) та воді (40 мл). Бісульфіт натрію (3,8 г), бікарбонат натрію (1,4 г), K₂CO₃ (1,8 г) додають до розчину. Його перемішують при КТ впродовж 30 хвилин, потім розбавляють водою (80 мл). Водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (2 x 100 мл). Органічні шари об'єднують, сушать, випарюють, що приводить до одержання 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метоксианіліну.

4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метоксианілін та 2,6-дихлор-5-фторпіримідин (1 г) розчиняють у метанолі (5 мл) та воді (1 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ протягом 3 днів. Потім розчин розбавляють водою (100 мл) та екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 100 мл). Органічні шари випарюють, що приводить до одержання 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-4-піримідинаміну.

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-4-піримідинамін (80 мг) та [3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]анілін (80 мг) розчиняють у ізопропанолі (1мл) та додають TFA (5 краплі). Розчин нагрівають при 100 °C впродовж ночі, потім випарюють. Залишок очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (2,0 М NH₃ /метанол у DCM = 1-3%) та перекристалізують з етилацетату та гексанів, що приводить до одержання 5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-N2-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,12 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,51 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,24; LCMS: чистота: 76,41 %; MS (m/e): 555,37 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним описаному вище.

I-275: N2-(4-Аміносультоніл)феніл-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 87,52 %; MS (m/e): 472,33 (MH⁺).

I-276: N2-(3-Аміносультоніл)феніл-5-фтор-N4-

[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метокси]феніл-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 84,90 %; MS (m/e): 472,31 (MH⁺).

I-20: N2-(3-Аміносультоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін 2-Хлор-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-4-піримідинамін (1 г) та 2-метил-5-амінобензолсульфонамід (1 г) розчиняють у ізопропанолі (10 мл) та TFA (10 крапель). Розчин нагрівають при 100 °C впродовж ночі, потім розбавляють за допомогою DMF (30 мл). Розчин нагрівають до 50 °C та додають воду до легкого помутніння. Розчин повільно охолоджують до КТ. Бежевий осад відфільтровують, промивають за допомогою води та сушать. Тверду речовину знову суспендують у метанолі та обробляють ультразвуком. Тверду речовину відфільтровують, промивають за допомогою метанолу та сушать, що приводить до одержання N2-(3-аміносультоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (1,3 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,85 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 9,56 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,34; LCMS: чистота: 95,79%; MS (m/e): 429,51 (MH⁺).

I-76945941: N2-(3-Аміносультоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

4-Нітрофенол (5 г), метил 2-бромізобутират (5,6 мл) та K₂CO₃ (7,5 г) суспендують у ацетоні (60 мл). Жовтий розчин нагрівають при зрошенні впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (150 мл) та екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 100 мл). Органічні шари випарюють, що приводить до одержання метил 2-(4-нітрофенокси)ізобутирату.

Метил 2-(4-нітрофенокси)ізобутират розчиняють у метанолі (50 мл) та воді (50 мл). Додають гідроксид натрію (5 г). Розчин перемішують при КТ впродовж 30 хвилин, потім підкислюють за допомогою 1N HCl водн. до pH ~ 3. Водний розчин екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 100 мл). Органічні шари випарюють, що приводить до одержання 2-(4-нітрофенокси)ізомаляної кислоти.

2-(4-Нітрофенокси)ізомаляну кислоту (5 г), ізобутил-хлорформіат (4,36 мл) та триетиламін (8 мл) перемішують у дихлорметані (20 мл) при КТ впродовж 1 години. Потім до розчину додають 2,0 М амоній у метанолі (20 мл). Його перемішують при КТ впродовж 2 годин та випарюють. Суміш очищують шляхом перекристалізації з EtOAc та гексанів, що приводить до одержання 2-(4-нітрофенокси)-2-метилпропанаміду.

2-(4-Нітрофенокси)-2-метилпропанамід розчиняють у метанолі (50 мл) та до розчину додають 10% Pd-C (500 мг). Реакційну суміш вводять у реакцію у атмосфері водню (~ 40 пси) впродовж 1 години. Каталізатор відфільтровують через целіт. Фільтрат випарюють, що приводить до одержання 2-(4-амінофенокси)-2-метилпропанаміду у вигляді білої твердої речовини.

2-(4-Амінофенокси)-2-метилпропанамід та 2,6-

дихлор-5-фторпіримідин (2 г) розчиняють у метанолі (20 мл) та воді (10 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ впродовж ночі. Розчин розбавляють водою (100 мл) та обробляють ультразвуком. Білий осад збирають фільтруванням, промивають за допомогою води та сушать, що приводить до одержання N4-[4-(1-амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну у вигляді твердої речовини.

N4-[4-(1-Амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-2-хлор-5-фтор-4-піримідинамін (900 мг) розчиняють у THF (20 мл). До цього розчину додають трифтороцтовий ангідрид (0,8 мл) та піридин (0,7 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ впродовж ночі. Потім його розбавляють за допомогою етилацетату (100 мл). Органічний шар промивають за допомогою K₂CO₃ водн. (2 x 100 мл), 1 N HCl водн. (100 мл) та води (2 x 100 мл). Етилацетатний шар відділяють, сушать та випарюють, що приводить до одержання 2-хлор-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-4-піримідинаміну у вигляді білої твердої речовини.

2-Хлор-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-4-піримідинамін (100 мг) та 3-амінобензолсульфонамід (100 мг) розчиняють у ізопропанолі (1 мл) та TFA (5 крапель). Розчин нагрівають при 100 °C впродовж ночі, потім розбавляють за допомогою метанолу (3 мл) та обробляють ультразвуком. Осад відфільтровують, промивають за допомогою метанолу та сушать, що приводить до одержання N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,69 (s, 6H), 7,13 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (br, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,30; LCMS: чистота: 81,69%; MS (m/e): 443,02 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним попередньому прикладу, або за способами, розкритими у цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

I-126: N4-[4-(1-Амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,41 (s, 6H), 6,88 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,53 (br, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,29 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,34; LCMS: чистота: 95,58%; MS (m/e): 461,31 (MH⁺).

I-73: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,69 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 7,12 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 9,39 (br, 1H), 9,42 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,64; LCMS: чистота: 97,27%; MS (m/e): 457,14 (MH⁺).

I-67: Рацемічний N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси]феніл-5-фтор-

2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,70 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,41 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,22 (br, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,89 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,39 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,64; LCMS: чистота: 95,10%; MS (m/e): 443,46 (MH⁺).

I-22: N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,20 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,10 (br, 2H), 7,50 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,06; LCMS: чистота: 95,53%; MS (m/e): 429,51 (MH⁺).

I-23: N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,30 (br, 2H), 7,40 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,80 (br, 1H), 9,92 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,02; LCMS: чистота: 98,05%; MS (m/e): 429,64 (MH⁺).

I-24: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,52 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,49 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,28; LCMS: чистота: 96,81%; MS (m/e): 443,75 (MH⁺).

I-113: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-метил)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,24 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,36 (br, 2H), 7,38 (dd, J = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,66 (br, 1H), 9,88 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,17; LCMS: чистота: 82,30%; MS (m/e): 447,04 (MH⁺).

I-92: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-метил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,22 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,45 (br, 1H), 7,47 (dd, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,12 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,62 (br, 1H), 9,78 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,45; LCMS: чистота: 92,52%; MS (m/e): 447,44 (MH⁺).

I-114: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3,5-диметил)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,24 (s, 6H), 4,14 (s, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,48 (br, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,81 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,12; LCMS:

чистота: 93,05%; MS (m/e): 461,43 (MH⁺).

I-93: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3,5-диметил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,23 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,33-7,40 (m, 4H), 7,47 (br, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,19 (br, 1H), 9,48 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,22; LCMS: чистота: 73,18%; MS (m/e): 461,58 (MH⁺).

I-25: N2-(4-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,26 (s, 6H), 4,91 (s, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,96 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,66; LCMS: чистота: 96,84%; MS (m/e): 443,05 (MH⁺).

I-26: N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,26 (s, 6H), 4,90 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,25 (br, 1H), 9,50 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,11; LCMS: чистота: 93,34%; MS (m/e): 443,04 (MH⁺).

I-27: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,25 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,94 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,21 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 217,5; LCMS: чистота: 96,48%; MS (m/e): 457,39 (MH⁺).

I-28: N2-(4-Аміносульфоніл-3-метоксифеніл)-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,67 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,40 (br, 1H), 9,52 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,82; LCMS: чистота: 89,30%; MS (m/e): 445,37 (MH⁺).

III-9: N2-(4-Аміносульфоніл-3-метокси)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,17 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 9,51 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,21; LCMS: чистота: 89,37%; MS (m/e): 429,14 (MH⁺).

I-70: Рацемічний N2-(4-Аміносульфоніл-3-метокси)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,69 (s, 3H), 5,41 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 9,41 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,75; LCMS: чистота: 93,14%; MS (m/e): 459,17 (MH⁺).

I-60: Рацемічний N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3-метил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,72 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 5,37 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,13 (br, 2H), 7,48 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,90 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,99; LCMS: чистота: 97,08%; MS (m/e): 443,15 (MH⁺).

I-61: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3-метил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,72 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 5,36 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,40 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,1, 9,0 Гц, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,75 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,06; LCMS: чистота: 95,36%; MS (m/e): 443,64 (MH⁺).

I-62: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3-метил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,72 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,36 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,16 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,89 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,19; LCMS: чистота: 93,72%; MS (m/e): 457,18 (MH⁺).

I-94: N4-(4-Амінокарбонілметокси)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,38 (br, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,87 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,23 (br, 1H), 9,35 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 203,07; LCMS: чистота: 62,07%; MS (m/e): 447,05 (MH⁺).

I-90: N4-(3-Амінокарбонілметокси)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,64 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,8, 8,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,36 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,17; LCMS: чистота: 83,29%; MS (m/e): 447,13 (MH⁺).

I-118: N4-[4-(1-Амінокарбоніл)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,44 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,60 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 9,95 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,03; LCMS: чистота: 89,00%; MS (m/e): 461,09 (MH⁺).

I-127: N4-[4-(1-Амінокарбоніл-1-метил)етокси]феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-

метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,41 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 6,88 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,25 (br, 1H), 9,35 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,91; LCMS: чистота: 92,68%; MS (m/e): 475,18 (MH⁺).

I-95: N4-[4-Амінокарбонілметокси-3-метил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,22 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,78 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,14 (br, 1H), 9,32 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 203,12; LCMS: чистота: 93,67%; MS (m/e): 461,16 (MH⁺).

I-119: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3-метил)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,64 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,32 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,66 (s, 4H), 8,29 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 10,32 (br, 1H), 10,63 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 199,40; LCMS: чистота: 88,84%; MS (m/e): 461,14 (MH⁺).

I-120: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3-метил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,45 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,58 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,87 (br, 1H), 10,03 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,79; LCMS: чистота: 87,27%; MS (m/e): 461,08 (MH⁺).

I-96: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3,5-диметил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,46 (br, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,15 (br, 1H), 9,33 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,71; LCMS: чистота: 83,51%; MS (m/e): 475,19 (MH⁺).

I-121: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3-метил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,45 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,58 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,40 (br, 3H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 10,02 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,86; LCMS: чистота: 87,82%; MS (m/e): 475,06 (MH⁺).

I-122: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3,5-диметил)феніл-N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,24 (s, 6H), 4,29 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,15 (br, 2H),

7,28 (br, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,55 (br, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,39 (br, 1H), 9,70 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,52; LCMS: чистота: 89,76%; MS (m/e): 475,09 (MH⁺).

I-123: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3,5-диметил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,32 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,22 (s, 6H), 4,27 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,28 (br, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,53 (br, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,17 (br, 1H), 9,48 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,22; LCMS: чистота: 90,76%; MS (m/e): 475,12 (MH⁺).

I-124: Рацемічний N4-[4-(1-амінокарбоніл)етокси-3,5-диметил)феніл-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,32 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 4,27 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,13 (br, 1H), 9,36 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,79; LCMS: чистота: 96,27%; MS (m/e): 489,17 (MH⁺).

I-63: Рацемічний N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,27 (s, 6H), 5,01 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 8,20 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,98 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,54; LCMS: чистота: 97,32%; MS (m/e): 457,15 (MH⁺).

I-71: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,25 (s, 6H), 5,01 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,98 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,67; LCMS: чистота: 99,05%; MS (m/e): 457,59 (MH⁺).

I-72: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 5,01 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,89 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,74 (br, 1H), 9,83 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,19; LCMS: чистота: 97,45%; MS (m/e): 471,60 (MH⁺).

I-7: N2-(4-Аміносульфоніл-3-метокси)феніл-N4-(3-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,72 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 9,3 Гц, 1H), 6,82 (br, 2H), 7,31 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 8,18 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,51 (br, 1H), 9,55 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,04; LCMS: чистота: 91,71%; MS (m/e): 445,00 (MH⁺).

I-77: N2-(4-Аміносульфоніл-3-метокси)феніл-

N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,70 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,80 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,15 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,48 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,44; LCMS: чистота: 84,88%; MS (m/e): 473,10 (MH⁺).

I-29: N2-(4-Аміносульфоніл-3-метокси)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,80 (br, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 8,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,52 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,86; LCMS: чистота: 70,82%; MS (m/e): 459,02 (MH⁺).

I-32: N2-(4-Аміносульфоніл-3-метокси)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,24 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,36 (dd, J = 1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,44 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,49; LCMS: чистота: 70,55 %; MS (m/e): 472,94 (MH⁺).

I-64: Рацемічний N2-(4-аміносульфоніл-3-метокси)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3-метил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

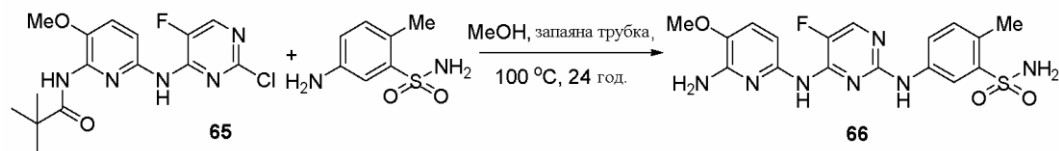
¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,71 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,34 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 6,80 (br, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (m, 4H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,78; LCMS: чистота: 77,96 %; MS (m/e): 473,14 (MH⁺).

I-33: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,16 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,20 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 10,04 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,77, -158,04; LCMS: чистота: 97,97 %; MS (m/e): 433,69 (MH⁺).

III-10: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Приклад 28



VII-9: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2-аміно-3-метоксипіридин-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (66)

Суміш N4-[2-(трет-бутилкарбоніл)аміно-3-метоксипіридин-6-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідиндіаміну (65) (25 мг, 0,07 ммоль) та 3-аміносульфоніл-4-метиланіліну (15 мг) у метанолі (1 мл) струшують у герметично закритій пробірці

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,00 (s, 2H), 7,28 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,92 (dd, J = 3,6, 8,1 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,77 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,13, -159,13; LCMS: чистота: 99,78 %; MS (m/e): 417,57 (MH⁺).

I-68: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 89,22 %; MS (m/e): 447,79 (MH⁺).

I-74: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-[4-(1-ціано-1-метил)етокси]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,69 (s, 6H), 7,14 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,17 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,81 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,14, -159,13; LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 461,72 (MH⁺).

I-34: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометокси-3-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,90 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,08, -158,67; LCMS: чистота: 99,77 %; MS (m/e): 447,69 (MH⁺).

I-35: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-(4-ціанометокси-3,5-диметил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96,22%; MS (m/e): 461,84 (MH⁺).

I-69: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-фтор)феніл-N4-[4-(1-ціано)етокси-3-метил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,72 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,36 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,73 (br, 1H), 9,82 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,28, -158,94; LCMS: чистота: 99,33%; MS (m/e): 461,74 (MH⁺).

при 100 °C впродовж 48 годин. Реакційну суміш потім хроматографують (силікагель, CH₂Cl₂ потім 2-4% 2N NH₃/MeOH у CH₂Cl₂), що приводить до одержання N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипіридин-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну (66). (Примітка: N-трет-бутилкарбонільна група розщеплюється протягом цієї реакції, що приводить до одержання вільної

аміної функціональної групи). LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 420 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 28.

VII-7: N2-(3-Аміноссульфонілфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 92 %; MS (m/z): 406 (MH⁺).

VII-8: N2-(3-Аміноссульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(2-аміно-3-метоксипірид-6-ил)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 92%; MS (m/z): 440 (MH⁺).

VII-10: N4-(2-Аміно-3-метоксипірид-6-ил)-N2-[3-(етоксикарбоніл-метиле)-аміноссульфонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 93 %; MS (m/z): 526 (MH⁺).

VI-96: N2-(3-Бутиламіноссульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,17-8,16 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,02-7,99 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,30-7,27 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 3H); LCMS (m/z): 455,02 (M⁺).

VI-97: N2-(3-Бутиламіноссульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,60 (s, 1H), 9,55 (s,

1H), 8,17-8,16 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,97 (br s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30-7,27 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 3H); LCMS (m/z): 470,33 (M⁺).

VI-98: N2-(3-Аміноссульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,20-8,19 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,08 (br s, 2H), 7,93-7,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 403,18 (M⁺).

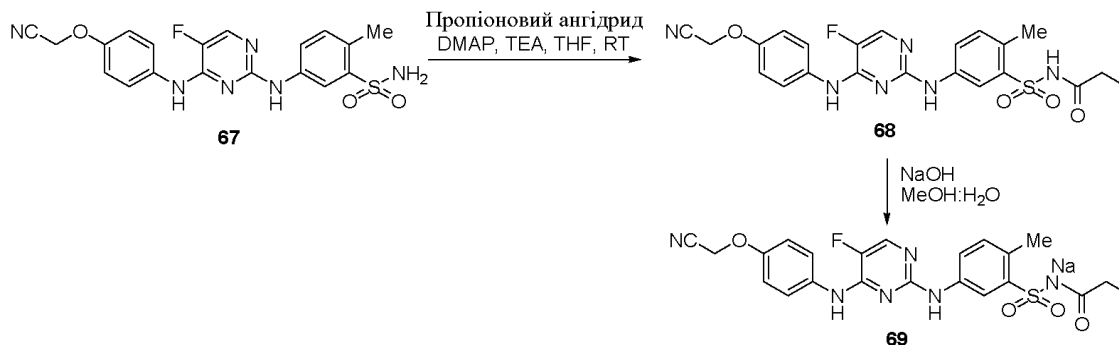
VI-99: N2-(3-Аміноссульфонілфеніл)-N4-(3-ціано-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,63 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,17-8,16 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS (m/z): 399,32 (M⁺).

X-3: N2-(3-Аміноссульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метиліндол-5-ілметиле)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 10,77 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 3 Гц, 1H), 7,83-7,81 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,35-6,88 (m, 4H), 6,70-6,66 (d, J = 12 Гц, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,66-4,64 (d, J = 6 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H); LCMS (m/z): 427,20 (M⁺).

Приклад 29



I-30: N4-(4-Ціанометилеокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіноссульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін (68)

N2-(3-Аміноссульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометилеокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін (67) (400 мг), пропіоновий ангідрид (0,24 мл), N,N-диметиламінопіридин (DMAP) (60 мг) та триетиламін (0,16 мл) перемішують у THF (15 мл) при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчин розбавляють за допомогою етилацетату (100 мл) та промивають за допомогою води (100 мл) та сольового розчину (100 мл). Органічний шар потім випарюють. Залишок перекристалізують з EtOAc та гексанів, що приводить до одержання N4-(4-ціанометилеокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіно-сульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіаміну (68). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,24 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,00 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,35

(br, 1H), 9,48 (br, 1H), 12,02 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆): δ - 202,71; LCMS: чистота: 95,67%; MS (m/z): 485,09 (MH⁺).

I-31: N4-(4-Ціанометилеокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіноссульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль (69)

N4-(4-Ціанометокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіноссульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіаміну (68) (583,5 мг) розчиняють у метанолі (5 мл) та воді (1 мл). До розчину додають 1 N NaOH водн. (1,2 мл). Потім розчин випарюють та ліофілізують, що приводить до одержання N4-(4-ціанометилеокси)феніл-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіноссульфоніл)феніл-2,4-піримідиндіаміну натрієвої солі (69). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,85 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,90 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,85 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,17 (br, 1H), 9,22 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆): δ - 203,90; LCMS: чистота: 100%;

MS (m/z): 485,39 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 29.

I-36: N2-(3-Ацетиламіносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,94 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,48 (br, 1H), 12,06 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,71; LCMS: чистота: 99,34%; MS (m/z): 471,71 (MH⁺).

I-37: N4-(4-Ціанометиленокси)феніл-5-фтор-N2-(3-ізобутириламіносульфоніл-4-метил)феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,94 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,97 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,47 (br, 1H), 12,02 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆): δ - 202,77; LCMS: чистота: 94,84%; MS (m/z): 499,74 (MH⁺).

I-38: N2-(3-Ацетиламіносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціанометиленокси)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,18 (br, 1H), 9,22 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 203,87; LCMS: чистота: 91,01%; MS (m/z): 471,18 (MH⁺).

I-39: N4-(4-Ціанометиленокси)феніл-5-фтор-N2-(3-ізобутириламіносульфоніл-4-метил)феніл-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,88 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 2,09 (p, J = 6,9 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,17 (br, 1H), 9,22 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (DMSO-d₆): δ - 203,93; LCMS: чистота: 91,73%; MS (m/z): 499,38 (MH⁺).

I-48: N4-(4-Ціанометокси-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,89 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,24 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 2,7, 13,8 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,50 (br, 1H), 9,58 (br, 1H), 12,03 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 171,26, - 202,29; LCMS: чистота: 95,69%; MS (m/e): 503,74 (MH⁺).

I-49: N4-(4-Ціанометокси-3-фторфеніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,85 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,93 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,98 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,32 (br, 1H), 9,38 (br, 1H);

LCMS: чистота: 84,54%; MS (m/e): 503,45 (MH⁺).

VI-12: N2-[3-(N-Ацетил)аміносульфоніл-4-хлорфеніл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 89%, MS (m/e): 501 (MH⁺).

I-264: 5-Фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 11,96 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,37 (m, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (q, 2H, J = 7,5 Гц), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Гц); LCMS (m/z): 528 (MH⁺).

I-273: 5-Фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,26 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,11 (d, 2H, J = 6,9 Гц), 7,00 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 6,67 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 5,16 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 (q, 2H, J = 7,5 Гц), 0,86 (t, 3H, J = 7,8 Гц); LCMS (m/z): 528 (MH⁺).

III-68: 5-Фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 11,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,04 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 2,21 (q, 2H, J = 7,5 Гц), 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Гц); LCMS (m/z): 507 (MH⁺).

III-69: 5-Фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-N2-[(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): δ 8,06 (s, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,33 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 6,79 (br s, 3H), 6,50 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 6,41 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 3,44 (s, 2H), 2,01 (q, 2H, J = 7,5 Гц), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Гц); LCMS (m/z): 507 (MH⁺).

I-232: N2-(3-Ацетамідосульффонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 12,05 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,38 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

I-236: 5-Фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 11,96 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,37 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,33 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (q, 2H, J = 7,8 Гц), 0,88 (t, 3H), 2,46 (s, 3H, J = 7,5 Гц); LCMS (m/z): 527 (MH⁺).

I-242: 5-Фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-(3-N-пропанамідо)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (D₂O): δ 7,54 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,42 (br s, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 6,9 Гц), 6,83 (t, 1H, J = 6,3 Гц), 6,55 (d, 2H, J = 6,9

Гц), 5,99 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (q, 2H, J = 7,8 Гц), 0,83 (t, 3H, J = 7,5 Гц); LCMS (m/z): 527 (MH⁺).

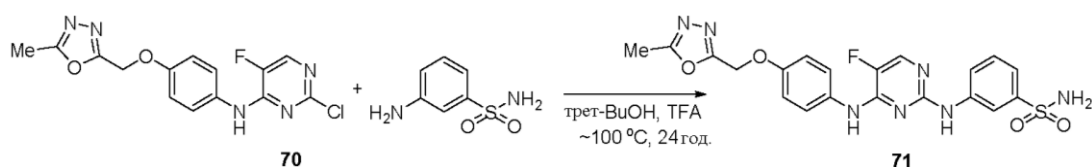
I-243: N2-(3-Ацетамідосульфенілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (D₂O): δ 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,08 (d, 2H, J = 7,0 Гц), 6,94 (t, 1H, J = 6,3 Гц), 6,67 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 6,05 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

I-228: 5-Фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s,

Приклад 30



I-277: N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін (71)

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (70) (100 мг, 0,3 ммоль) додають до трет-бутанолу (1 мл), а потім додають 3-амінобензолсульфонамід (61,5 мг, 0,35 ммоль) та каталітичну кількість оцтової кислоти (10% мольн.). Суміш нагрівають при 100 °С впродовж ночі та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у етилацетаті та промивають за допомогою насиченого бікарбонату натрію. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію, та потім концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують шляхом колонкової хроматографії (силікагель, етилацетат: гексанів 3:1), що приводить до одержання 20 мг N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (71) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,08 (br s, 2H), 7,94 (br s, 1H), 7,73-7,70 (bd, J =

1H), 9,25 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Гц, 2H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 542 (MH⁺).

I-229: 5-Фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-N2-(4-метил-3-(2-метилпропіоніл)аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,18-7,15 (m, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,99-7,09 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Н, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,48-2,46 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Гц, 6H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 556 (MH⁺).

9,0 Гц, 2H), 7,39-7,36 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,25 (br s, 2H), 7,04-7,01 (br s, J = 9,0 Гц, 2H), 5,33 (br s, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 472,13 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 30.

I-278: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,431 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,05 (br s, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,71-7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,05-7,02 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 489,91 (MH⁺).

I-279: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,89-7,86 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,73-7,70 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,18-7,15 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,03-7,00 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 486,16 (MH⁺).

Приклад 31

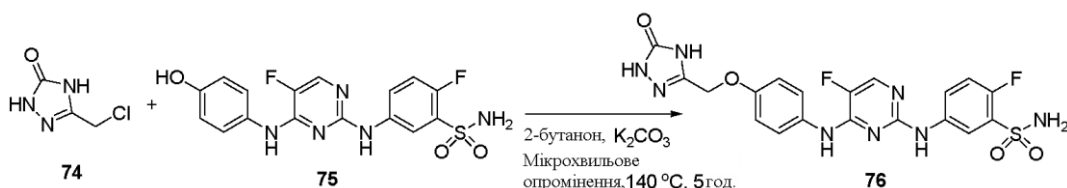
I-225: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін:

До розчину N2-хлор-5-фтор-N4-метил-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксибеніл]-4-піримідинаміну (54, 0,33 г, 1 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (1 мл) додають Cs₂CO₃ та диметил-сульфат (DMS) (1,5 еквіваленти, кожен) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакцію гасять за допомогою води та отриману тверду речовину збирають фільтруванням, що приводить до одержання

N2-хлор-5-фтор-N4-метил-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксибеніл]-4-піримідинаміну (72), який далі вводять у реакцію з 3-аміносульфоніл-4-метиланіліном відповідно до процедури, описаної у Прикладі 18, що приводить до одержання N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-метил-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіаміну (73).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,30-7,12 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H),

Приклад 32



5-Хлорметил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-он (74)

Семікарбазид.HCl (5 г, 89 ммоль), 2-хлор-1,1,1-триметоксиетан (12,07 мл, 179 ммоль) та метанол (50 мл) об'єднують та перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 днів, при цьому реакцію контролюють за допомогою ¹H ЯМР. Додатковий 2-хлор-1,1,1-триметоксиетан (8,77 мл) додають для закінчення реакції. Метанол потім видаляють у вакуумі. Отриманий залишок екстрагують за допомогою етилацетату (500 мл) та промивають за допомогою 1N HCl (2 x 100 мл). Водну фазу знову екстрагують за допомогою етилацетату (5 X 100 мл). Органічні шари потім об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, та розчинник видаляють при зниженому тиску, що приводить до одержання 3,1 г 5-хлорметил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-ону (74) у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 11,65 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 4,48 (s, 2H); LCMS (m/z): 133,90 (M⁺).

I-200: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін (76)

До розчину 5-хлорметил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-ону (35 мг, 0,26 ммоль) у 2-бутаноні, додають N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін (100 мг, 0,25 ммоль) та карбонат калію (35 мг, 0,25 ммоль). Отриману суміш обробляють мікрохвильовим опроміненням при 140 °C впродовж 5 го-

5,14 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/z): 499 (M⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 31.

I-227: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-метоксикарбонілметил-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін:

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,29 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,78-7,52 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,46 (bs, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/z): 557 (M⁺).

I-226: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксибеніл]-N4-метил-2,4-піримідиндіамін:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 2,7 та 12,3 Гц, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/z): 517 (M⁺).

дин, та потім додають додаткову кількість 5-хлорметил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-ону, якщо необхідно. Розчинник реакційної суміші видаляють при зниженому тиску, та залишок очищують шляхом колонкової хроматографії (силікагель, дихлорметан: метанол 8:2 об'єм/об'єм), що приводить до одержання 25 мг N2-(3-аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метоксибеніл]-2,4-піримідиндіаміну (76) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (D₂O): δ □ 7,90-7,89 (d, J = 3 Гц, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,34 (bs, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,05-7,02 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,65-6,62 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,11 (br s, 2H); LCMS (m/z): 491,05 (M⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним способом, розкритим у Прикладі 32, або за способами, розкритими у цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

VI-100: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 7,99-7,97 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,34-7,31 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,27-7,21 (t, 2H), 6,81-6,78 (d, J = 6,9 Гц, 2H), LCMS: 394,34 (M⁺).

VI-101: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 7,99-7,97 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,34-7,31 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,27-7,21 (t, 2H), 6,81-6,78 (d, J =

6,9 Гц, 2H), LCMS: 376,38 (MH⁺).

VI-102: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-гідроксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 7,96-7,94 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,87-7,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62-7,58 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 6,80-6,77 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), LCMS: 390,39 (MH⁺).

I-201: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ □ 7,91-7,89 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-7,28 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,63-6,60 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,03 (s, 2H); LCMS: 473,58 (M⁺).

I-202: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2,4-дигідро-3-оксо-1,2,4-триазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ □ 7,95-7,94 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,2 (m, 4H), 6,65-6,0 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); LCMS (m/z): 487,53 (M⁺).

IX-44: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[3,5-диметил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 94,62%; MS (m/e): 486,14 (MH⁺).

I-40: N4-(4-Ціанометокси-3,5-диметилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)сульфонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 92,80%; MS (m/e): 526,65 (MH⁺).

I-41: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-ціанометоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,25 (s, 2H), 7,12 (br, 2H), 7,27 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,52 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,71; LCMS: чистота: 75,54%; MS (m/e): 449,36 (MH⁺).

I-42: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-ціанометоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,25 (s, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,66 (br, 1H), 9,74 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,64; LCMS: чистота: 88,17%; MS (m/e): 449,39 (MH⁺).

I-43: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-ціанометоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,79 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,88 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,54 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,43; LCMS: чистота: 91,27%; MS (m/e): 463,40 (MH⁺).

I-97: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-хлорфеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,56 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,39 (br, 1H), 7,41 (br, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,76 (br, 1H), 9,92 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,07; LCMS: чистота:

та: 82,15%; MS (m/e): 467,36 (MH⁺).

I-98: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-хлорфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,54 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,64 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,59; LCMS: чистота: 82,05%; MS (m/e): 467,37 (MH⁺).

I-99: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-хлорфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,51 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 3,3, 8,7 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,36 (br, 1H), 7,45 (br, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,76 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,70; LCMS: чистота: 80,53%; MS (m/e): 481,38 (MH⁺).

I-100: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,52 (s, 2H), 7,04 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,49 (br, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,85 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 171,66, - 201,16; LCMS: чистота: 94,57%; MS (m/e): 451,63 (MH⁺).

I-101: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,50 (s, 2H), 7,02 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 2,4, 13,5 Гц, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,79 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 171,60, - 201,45; LCMS: чистота: 91,91%; MS (m/e): 451,59 (MH⁺).

I-102: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 2,51 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,01 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 14,1 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,68 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 171,61, - 201,86; LCMS: чистота: 83,32%; MS (m/e): 465,67 (MH⁺).

I-44: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометокси-3-фторфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,22 (s, 2H), 7,15 (br, 2H), 7,28 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,91 (dd, J = 2,4, 13,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,74 (br, 1H), 9,84 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 171,30, - 201,07; LCMS: чистота: 96,50%; MS (m/e): 433,69 (MH⁺).

I-103: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-метоксифеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,73 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (br, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,37 (br, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,16 (d, 1H), 9,59 (br, 1H), 9,79 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,39; LCMS: чистота: 86,59%; MS (m/e): 463,57 (MH⁺).

I-104: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-метоксифеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,72 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27-7,41 (m, 8H), 7,93 (dd, J = 2,4, 5,7 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,60; LCMS: чистота: 83,79%; MS (m/e): 463,01 (MH⁺).

I-105: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-метоксифеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,59 (br, 2H); LCMS: чистота: 88,10%; MS (m/e): 477,53 (MH⁺).

I-45: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометокси-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,72 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (br, 2H), 7,32 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,80 (br, 1H), 9,96 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,85; LCMS: чистота: 98,23%; MS (m/e): 445,64 (MH⁺).

I-46: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометокси-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 3,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,93 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,62 (br, 1H), 9,72 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,58; LCMS: чистота: 97,98%; MS (m/e): 445,10 (MH⁺).

I-47: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціанометокси-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,36 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 2,1, 7,8 Гц, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,09 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,51 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,45; LCMS: чистота: 92,72%; MS (m/e): 459,50 (MH⁺).

I-106: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-гідроксиметилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 5,11 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (br, 2H), 7,40 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,58 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,23 (br, 1H), 9,29 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,97; LCMS: чистота: 82,44%; MS (m/e): 477,03 (MH⁺).

I-50: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометокси-3-гідроксиметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,51 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 5,12 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,25 (br, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,64 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,37 (br, 1H), 9,45 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,27; LCMS: чистота: 82,62%; MS (m/e): 445,10 (MH⁺).

I-51: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціанометокси-3-гідроксиметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,48 (s, 3H), 4,51 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 5,10 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,21 (br, 2H), 7,62 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 9,32 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,87; LCMS: чистота: 87,82%; MS (m/e): 459,12 (MH⁺).

I-52: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-ціанометокси-3-(1-ціанометилпіразол-3-іл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,25 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (br, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,76; LCMS: чистота: 92,05%; MS (m/e): 520,46 (MH⁺).

I-53: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-ціанометокси-3-(1-ціанометилпіразол-3-іл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,26 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,79 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,19-7,35 (m, 5H), 7,92 (m, 4H), 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,13; LCMS: чистота: 94,31%; MS (m/e): 520,16 (MH⁺).

I-54: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-ціанометокси-3-(1-ціанометилпіразол-3-іл)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,45 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,86 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,66 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,24; LCMS: чистота: 95,42%; MS (m/e): 534,28 (MH⁺).

I-107: N4-(4-Амінокарбонілметокси-3-гідроксиметилфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,47 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 5,12 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 3,0, 9,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (m, 2H), 9,28 (br, 1H), 9,42 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,45; LCMS: чистота: 99,96%; MS (m/e): 463,68 (MH⁺).

I-55: N2-(3-Аміносульфонілпірид-4-ил)-N4-(4-ціанометоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 5,17 (s, 2H), 7,11 (d, J =

9,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,53 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 9,04 (dd, J = 1,8, 7,5 Гц, 1H), 9,49 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,96 (br, 1H), 10,33 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 191,46; LCMS: чистота: 90,38%; MS (m/e): 416,91 (MH $^+$).

I-143: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,66 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,05 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,87 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,19; LCMS: чистота: 97,92%; MS (m/e): 447,73 (MH $^+$).

I-144: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,66 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,27 (br, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (q, J = 3,6 Гц, 1H), 8,00 (br, 2H), 8,11 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,58 (br, 1H), 9,68 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,64; LCMS: чистота: 98,07%; MS (m/e): 447,62 (MH $^+$).

I-145: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,52 (s, 3H), 2,65 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,78 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,80 (br, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,31; LCMS: чистота: 94,30%; MS (m/e): 461,73 (MH $^+$).

I-128: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,17 (br, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,76 (br, 1H), 9,93 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,18; LCMS: чистота: 95,72%; MS (m/e): 461,70 (MH $^+$).

I-129: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,26 (br, 1H), 9,45 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,67; LCMS: чистота: 89,45%; MS (m/e): 461,77 (MH $^+$).

I-130: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,51 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,77 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,74 (br, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,85; LCMS: чистота: 97,67%; MS (m/e): 475,80 (MH $^+$).

I-56: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метоксифеніл)-N4-(4-ціанометоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 3,87 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,03 (br, 2H), 7,06 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,76 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,85; LCMS: чистота: 90,15%; MS (m/e): 445,73 (MH $^+$).

I-57: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометоксифеніл-5)-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,16 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,64 (br, 1H), 10,38 (br, 1H); LCMS: чистота: 96,78%; MS (m/e): 411,70 (MH $^+$).

I-58: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,10 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,23 (br, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,28 (br, 1H), 9,27 (br, 1H); LCMS: чистота: 95,23%; MS (m/e): 411,18 (MH $^+$).

I-59: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціанометоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (br, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 2,7, 8,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (br, 1H), 9,17 (br, 1H); LCMS: чистота: 92,97%; MS (m/e): 425,72 (MH $^+$).

I-108: N4-(4-Амінокарбонілметоксифеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,16 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,34 (br, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (br, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,73 (br, 1H), 10,56 (br, 1H); LCMS: чистота: 96,73%; MS (m/e): 429,17 (MH $^+$).

I-109: N4-(4-Амінокарбонілметоксифеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,16 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,52 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,70 (br, 1H), 10,49 (br, 1H); LCMS: чистота: 93,75%; MS (m/e): 429,22 (MH $^+$).

I-110: N4-(4-Амінокарбонілметоксифеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (br, 2H), 7,39 (br, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,54 (br, 1H), 7,64 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,65 (br, 1H), 10,35 (br, 1H); LCMS: чистота: 94,04%; MS (m/e): 443,12 (MH $^+$).

I-157: N4-(4-Аліламінокарбонілметоксифеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 3,77 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,96 (d,

J = 9,3 Гц, 2H), 7,11 (br, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,27 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,56 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,14; LCMS: чистота: 92,65%; MS (m/e): 473,14 (MH $^+$).

I-158: N4-(4-Аліламінокарбонілметоксифеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 3,76 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,27 (br, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,90 (td, J = 2,1, 6,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,26 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 9,52 (br, 1H), 9,64 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,86; LCMS: чистота: 98,60%; MS (m/e): 473,22 (MH $^+$).

I-159: N4-(4-Аліламінокарбонілметоксифеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,51 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,00-5,12 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,79 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,26 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 9,72 (br, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,73; LCMS: чистота: 92,70%; MS (m/e): 487,80 (MH $^+$).

I-131: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,54 (dd, J = 2,7, 9,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 9,40 (br, 1H), 9,62 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,11; LCMS: чистота: 92,42%; MS (m/e): 495,42 (MH $^+$).

I-132: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,56 (br, 1H), 9,69 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,89; LCMS: чистота: 96,46%; MS (m/e): 495,04 (MH $^+$).

I-133: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,49 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,62 (dd, J = 3,0, 9,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,47 (br, 1H), 9,53 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,56; LCMS: чистота: 93,71%; MS (m/e): 509,06 (MH $^+$).

I-210: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 3,47 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,16

(br, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,90 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,25; LCMS: чистота: 95,60%; MS (m/e): 503,81 (MH $^+$).

I-211: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 3,46 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,30 (br, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,87 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,26; LCMS: чистота: 94,18%; MS (m/e): 503,75 (MH $^+$).

I-212: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 3,46 (m, 4H), 3,56-3,61 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (br, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 2,7, 8,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,86 (br, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,34; LCMS: чистота: 91,60%; MS (m/e): 517,75 (MH $^+$).

III-119: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,00 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 3,03 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 4H), 7,76 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,63 (br, 1H), 9,76 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,17; LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 460,54 (MH $^+$).

III-120: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,00 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 3,03 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,66 (br, 1H), 9,74 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,25; LCMS: чистота: 97,96%; MS (m/e): 460,17 (MH $^+$).

III-121: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-етиламінокарбоніламінометилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,00 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 3,03 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 5,85 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 6,24 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,22 (br, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,37 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,63; LCMS: чистота: 88,98%; MS (m/e): 474,75 (MH $^+$).

I-146: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,14 (br, 2H), 7,60 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,58 (br,

1H), 9,75 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,52; LCMS: чистота: 97,14%; MS (m/e): 481,41 (MH⁺).

I-147: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,67 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,1, 7,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,62 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,68; LCMS: чистота: 97,93%; MS (m/e): 481,40 (MH⁺).

I-148: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,51 (s, 3H), 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,65 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,79 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,59; LCMS: чистота: 93,21%; MS (m/e): 495,44 (MH⁺).

I-213: 5-Фтор-N4-(4-метоксикарбонілметоксифеніл)-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 94,24%; MS (m/e): 518,82 (MH⁺).

I-134: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,03 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,37 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,66 (br, 1H), 10,53 (br, 1H); LCMS: чистота: 93,31%; MS (m/e): 491,44 (MH⁺).

I-135: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,34 (br, 2H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,59 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,44 (br, 1H), 10,24 (br, 1H); LCMS: чистота: 96,97%; MS (m/e): 491,47 (MH⁺).

I-136: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,13 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,34 (br, 2H), 7,42 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,40 (br, 1H), 10,13 (br, 1H); LCMS: чистота:

93,42%; MS (m/e): 505,10 (MH⁺).

I-137: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,50 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,66 (br, 1H), 10,51 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 172,68; LCMS: чистота: 98,26%; MS (m/e): 475,63 (MH⁺).

I-138: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,04 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,57 (br, 1H), 10,36 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 172,80; LCMS: чистота: 98,80%; MS (m/e): 475,57 (MH⁺).

I-139: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 7,02 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (br, 2H), 7,48 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,44 (br, 1H), 10,17 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 172,82; LCMS: чистота: 96,33%; MS (m/e): 489,12 (MH⁺).

I-149: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,42 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 2H), 9,60 (br, 1H), 10,45 (br, 1H); LCMS: чистота: 90,13%; MS (m/e): 476,99 (MH⁺).

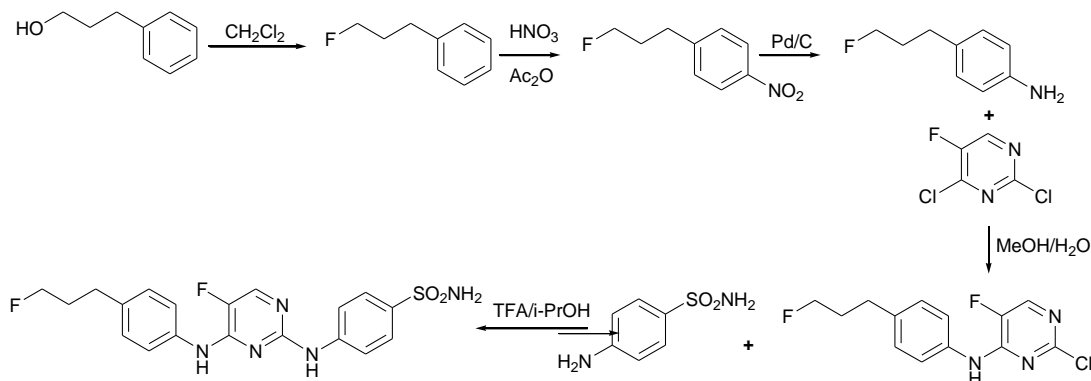
I-150: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,92 (s, 2H), 9,66 (br, 1H), 10,50 (br, 1H); LCMS: чистота: 85,98%; MS (m/e): 476,96 (MH⁺).

I-151: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,14 (s, 3H), 2,67 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,03 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,45 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 9,60 (br, 1H), 10,32 (br, 1H); LCMS: чистота: 98,01%; MS (m/e): 491,00 (MH⁺).

Приклад 33



VI-82: N2-(4-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

3-Феніл-1-пропанол (1 мл) та (діетиламіно)сірки трифторид (1,2 мл) розчиняють у дихлорметані (10 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ впродовж 3 днів. Реакційну суміш пропускають через коротку силікагелеву колонку та промивають за допомогою дихлорметану. Зібраний розчин випарюють, що приводить до одержання 1-фтор-3-фенілпропану у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,84-2,02 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,34 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,50 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,20 (m, 5H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 79,22.

1-Фтор-3-фенілпропан розчиняють у оцтовому ангідриді (10 мл) та до розчину додають оцтову кислоту (1 мл) та азотну кислоту, що димить, (1 мл) при 0 °C. Реакційна суміш реагує при КТ та до 60 °C впродовж 1 години, потім розбавляють за допомогою етилацетату (100 мл). Органічний розчин промивають за допомогою води (3 x 100 мл) та сольового розчину (100 мл), та випарюють, що приводить до одержання 1-фтор-3-(4-нітрофеніл)пропану.

1-Фтор-3-(4-нітрофеніл)пропан розчиняють у метанолі (50 мл) та до розчину додають 10% Pd-C. Реакційну суміш вводять у реакцію у атмосфері водню (~ 40 псі) впродовж 1 години. Каталізатор відфільтровують через целіт. Фільтрат випарюють, що приводить до одержання 4-(3-фторпропіл)аніліну.

4-(3-Фторпропіл)анілін та 2,6-дихлор-5-фторпіримідин (1,5 г) розчиняють у метанолі (5 мл) та воді (1 мл). Реакційний розчин перемішують при КТ впродовж 3 днів. Реакційний розчин розбавляють водою (100 мл) та екстрагують за допомогою етилацетату (2 x 100 мл). Органічні шари випарюють та очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (EtOAc/гексани = 1/4, 1/2), що приводить до одержання 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-4-піримідинаміну.

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-4-піримідинамін (100 мг) та сульфаніламід (100 мг) суспендують у ізопропанолі (1 мл) та TFA (5 крапель). Розчин нагрівають при 100 °C впродовж ночі. Розчин випарюють та очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (2,0 М NH_3/MeOH у дихлорметані = 1-3%) та перекриста-

лізують з етилацетату, що приводить до одержання N2-(4-аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіаміну.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,89-2,02 (m, 2H), 2,67 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,38 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,53 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,38 (br, 1H), 9,57 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 201,79; LCMS: чистота: 91,96%; MS (m/e): 420,74 (MH^+).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним описаному вище прикладу, або за способами, розкритими у цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

VI-83: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,88-2,01 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,37 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,48 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 202,10; LCMS: чистота: 93,78%; MS (m/e): 420,78 (MH^+).

VI-84: N2-(3-Аміносультоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-фторпропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,88-1,98 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,36 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,70 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,27 (br, 1H), 9,37 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 202,68; LCMS: чистота: 97,85%; MS (m/e): 434,92 (MH^+).

VI-85: N2-(4-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,72 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,42 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,47 (br, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,36 (br, 1H), 9,57 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6): δ - 201,84; LCMS: чистота: 97,76%; MS (m/e): 418,20 (MH^+).

VI-86: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,71 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 2,58 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,41 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 4,44

(t, J = 5,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 9,29 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,16; LCMS: чистота: 89,77%; MS (m/e): 418,18 (MH $^+$).

VI-87: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-гідроксипропіл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 94,51%; MS (m/e): 432,66 (MH $^+$).

I-152: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,67 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,47 (br, 2H), 7,69 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (br, 1H), 8,02 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,51 (br, 1H), 9,72 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,67; LCMS: чистота: 91,37%; MS (m/e): 515,31 (MH $^+$).

I-140: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (br, 2H), 7,61 (dd, J = 2,4, 9,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,43 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,04; LCMS: чистота: 91,74%; MS (m/e): 529,35 (MH $^+$).

I-141: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-диметиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,13 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,54 (br, 2H), 7,58 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,26 (br, 1H), 10,12 (br, 1H); LCMS: чистота: 97,43%; MS (m/e): 525,37 (MH $^+$).

I-142: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-диметиламінокарбонілметокси-3-фторфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,04 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,55 (br, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,39 (br, 1H), 10,26 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 172,86; LCMS: чистота: 99,33%; MS (m/e): 509,19 (MH $^+$).

I-153: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,68 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,43 (br, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 8,07 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,44 (br, 1H); LCMS: чистота: 98,98%; MS (m/e): 511,34 (MH $^+$).

VI-88: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,44 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,41 (q, J = 6,0 Гц, 2H),

4,37 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,36 (br, 1H), 9,57 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,84; LCMS: чистота: 90,99%; MS (m/e): 432,24 (MH $^+$).

VI-89: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,43 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,40 (q, J = 5,8 Гц, 2H), 4,36 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,21 (br, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 9,29 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,14; LCMS: чистота: 92,80%; MS (m/e): 432,24 (MH $^+$).

VI-90: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-гідроксибутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 91,08%; MS (m/e): 446,51 (MH $^+$).

VI-91: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,64-1,69 (m, 4H), 2,62 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,38 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,11 (br, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,37 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,85; LCMS: чистота: 89,65%; MS (m/e): 434,59 (MH $^+$).

VI-92: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,64-1,68 (m, 4H), 2,59 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,37 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,53 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,24 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 9,30 (br, 1H), 9,47 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,13; LCMS: чистота: 91,90%; MS (m/e): 434,60 (MH $^+$).

VI-93: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-фторбутил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,63-1,68 (m, 4H), 2,60 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,37 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,53 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 9,75 (br, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,39; LCMS: чистота: 84,96%; MS (m/e): 448,68 (MH $^+$).

I-154: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-фтор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,66 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,10 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (br, 3H), 7,57 (dd, J = 2,4, 12,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,59 (br, 1H), 10,44 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 171,80; LCMS: чистота: 99,32%; MS (m/e): 461,58 (MH $^+$).

I-155: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-фтор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,66 (d, J =

4,5 Гц, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,34 (br, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,50 (br, 1H), 10,26 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 171,83; LCMS: чистота: 99,44%; MS (m/e): 461,52 (MH^+).

I-156: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-фтор-4-метиламінокарбонілметоксифеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,14 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,65 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,06 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,51 (dd, J = 10,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,58 (br, 1H), 10,35 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 171,83; LCMS: чистота: 98,38%; MS (m/e): 475,67 (MH^+).

III-32: N4-(4-Амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 4,17 (s, 2H), 6,47 (br, 1H), 7,17 (br, 2H), 7,23 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,15 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,32; LCMS: чистота: 96,25%; MS (m/e): 432,11 (MH^+).

III-33: N4-(4-Амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 4,15 (s, 2H), 6,46 (br, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,39 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,68 (br, 1H), 9,75 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,24; LCMS: чистота: 95,09%; MS (m/e): 432,51 (MH^+).

III-34: N4-(4-Амінокарбоніламінометилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,52 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,42 (br, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,70 (br, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,66; LCMS: чистота: 85,70%; MS (m/e): 446,65 (MH^+).

IX-41: N4-(4-Ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,36 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 7,15 (br, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,81 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 200,96; LCMS: чистота: 78,34%; MS (m/e): 448,42 (M-28).

IX-42: N4-(4-Ацетилтіометилкарбонілфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,35 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,60 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,56; LCMS: чистота: 84,49%; MS (m/e): 448,41 (M-28).

IX-43: N4-(4-Ацетилтіометилкарбонілфеніл)-

N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 2,36 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,79 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,86 (br, 1H), 9,89 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,03; LCMS: чистота: 85,44%; MS (m/e): 462,21 (M-28).

III-44: N4-(4-Акриламідометилфеніл)-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 4,33 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 5,61 (dd, J = 2,4, 9,9 Гц, 1H), 6,11 (dd, J = 2,4, 17,1 Гц, 1H), 6,27 (dd, J = 9,6, 17,1 Гц, 1H), 7,12 (br, 2H), 7,23 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,59 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,43 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 201,60; LCMS: чистота: 93,70%; MS (m/e): 443,22 (MH^+).

III-45: N4-(4-Акриламідометилфеніл)-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 4,32 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 5,61 (dd, J = 2,1, 9,9 Гц, 1H), 6,11 (dd, J = 2,4, 17,1 Гц, 1H), 6,28 (dd, J = 10,2, 17,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,57 (t, 1H), 9,38 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,04; LCMS: чистота: 91,76%; MS (m/e): 443,57 (MH^+).

III-46: N4-(4-Акриламідометилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 4,32 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 5,61 (dd, J = 2,4, 9,9 Гц, 1H), 6,12 (dd, J = 2,4, 17,1 Гц, 1H), 6,28 (dd, J = 9,9, 17,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (br, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (dd, J = 2,1, 8,1 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,56 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6): δ - 202,59; LCMS: чистота: 88,19%; MS (m/e): 457,48 (MH^+).

IX-15: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,16 (m, 6H), 4,08 (s, 2H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 438 (MH^+).

IX-16: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1H-індол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,39 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,07 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 4,08 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 452 (MH^+).

I-9: N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 8,07 (d, 1H, J = 4,62 Гц), 7,95 (bs, 1H), 7,70 (bs, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 7,06 (d, 2H, J = 9 Гц), 5,14 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (bs, 4H), 2,27 (s, 3H); LCMS: чистота: 91%; MS

(m/e): 514 (MH⁺).

I-251: N2-(3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-5-фтор-N4-[2-фтор-4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,07 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 9 Гц), 7,87 (d, 1H, J = 13,8 Гц), 7,53 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 7,42 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,20 (t, 1H, J = 9 Гц), 6,33 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 588 (MH⁺).

I-10: N2-(3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-5-фтор-N4-(4-ціанометиленокси-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 (t, 2H, J = 3,6 Гц), 7,92 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,26 (t, 1H, J = 8,7 Гц), 5,19 (s, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,22 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 531 (MH⁺).

I-11: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-ціанометиленокси-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 (t, 2H, J = 3,6 Гц), 7,92 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,24 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 447 (MH⁺).

I-12: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-ціанометиленокси-3-фторфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,13 (t, 1H, J = 3,9 Гц), 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,36 (m, 3H), 5,20 (s, 2H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 433 (MH⁺).

IX-20: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометил-1-метиліндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,89 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

III-103: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), J = 5,7 Гц), 3,57 (bs, 4H), 3,43 (bs, 2H), 2,28 (bs, 4H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 459 (MH⁺).

III-104: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,08 (t, 1H, J = 3,6 Гц), 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,57 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,25 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,57 (bs, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 2,07 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 473 (MH⁺).

III-105: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метиленоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-N-морфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (bs, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,34 (bs, 4H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 489 (MH⁺).

III-110: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,12 (d, 2H, J = 3,6 Гц), 7,95 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,10 ((bs, 4H), 2,87 (bs, 4H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 507 (MH⁺).

III-111: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)-метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,1 (d, 2H, J = 2,4 Гц), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,22 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,10 (bs, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,88 (bm, 4H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 521 (MH⁺).

III-112: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилоксифеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1,1-діоксотіоморфолін-4-іл)-метил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,06 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,99 (bs, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,08 (d, 1H, J = 9 Гц), 6,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,90 (s, 4H); LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 537 (MH⁺).

III-107: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,36 (d, 2H, J = 7,2 Гц), 7,24 (t, 2H, J = 8,7 Гц), 3,46 (s, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,48 (s, 4H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 475 (MH⁺).

III-108: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,07 (t, 2H, J = 5,1 Гц), 7,89 (dd, 1H, J = 8,4 Гц, J = 1,8 Гц), 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,46 (s, 2H), 2,6 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (s, 4H); LCMS: чистота: 88%; MS (m/e): 489 (MH⁺).

III-109: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилоксифеніл)-5-фтор-N4-(4-тіоморфолінометиленфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,08 (d, 1H, J = 8,06 Гц), 7,87 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,01 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,21 (s, 4H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 505 (MH⁺).

II-9: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(N-метилпіролідін-3-ілоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,07 (t, 2H, J = 4,8 Гц), 7,94 (d, 1H, J = 6,6 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,33 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 4,83 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/e): 446 (MH⁺).

II-10: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(N-метилпіролідін-3-ілоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,06 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 6,9 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,33 (m, 2H), 6,85 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 4,83 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS: чистота: 90%; MS (m/e): 473 (MH⁺).

IX-27: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-

фтор-N4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,89 (t, 3H, J = 9,0 Гц), 7,25 (m, 3H), 3,49 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 500 (MH⁺).

IX-28: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілкарбоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 11,4 Гц), 7,92 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,35 (m, 3H), 7,26 (s, 3Гц), 3,49 (s, 4H), 2,2 (s, 3H); LCMS: чистота: 86%; MS (m/e): 486 (MH⁺).

II-5: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-метил-4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 9,62 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 6,29 (dd, J = 2,7 та 8,4 Гц, 1H), 6,23-6,20 (m, 1H), 6,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,96-0,86 (m, 2H), 0,81-0,70 (m, 2H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 501 (MH⁺).

II-6: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-3-трифторметилфеніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 5H), 2,28-2,00 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H); LCMS: чистота: 97% (m/e): 555 (MH⁺).

II-7: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 2,7 та 8,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H); LCMS: чистота: 95 MS (m/e): 487 (MH⁺).

II-3: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-{3-хлор-4-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,04 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 2H); LCMS: чистота: 90% (m/e): 522 (MH⁺).

II-4: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 5H), 2,00-1,80 (m,

3H), 1,68-1,46 (m, 2H); LCMS: чистота: 96% (m/e): 487 (MH⁺).

II-8: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-хлор-4-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,31 (bs, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 2,7 та 9,0 Гц, 1H), 7,23 (bs, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,43-4,35 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 5H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 522 (MH⁺).

II-1: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-[(1-метилпіперидин-3-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,32 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 2H), 6,63 (dd, J = 1,8 та 7,8 Гц, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,40-1,19 (m, 2H); LCMS: чистота: 90%; (m/e): 487 (MH⁺).

II-2: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{3-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,28 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,63 (dd, J = 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

VII-16: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,3, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,22 (bs, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 429 (MH⁺).

VII-17: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,81-9,69 (m, 2H), 8,14 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,73 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

VII-18: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-(диметиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохін-7-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,72-9,63 (m, 2H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 2,4 та 8,1 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,46 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 501 (MH⁺).

VII-3: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-бензил-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,56 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,21-7,10 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,81-5,70 (m), 5,35-5,22 (m), 4,46-4,37 (m), 3,47 (d, J = 13,2 Гц), 3,35 (d, J = 13,2 Гц), 2,79-2,68 (m), 2,67-2,56 (m), 2,51 (s), 2,27 (d, J = 11,1 Гц), 2,14-2,00 (m), 1,85-1,69 (m), 1,49-1,38 (m), 1,24-1,15 (m), 0,89-0,86 (m); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 485 (MH⁺).

VII-4: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-метилпіперидин-3-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 2,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,63-4,57 (m), 3,06-2,95 (m), 2,94-2,88 (m), 2,74-2,63 (m), 2,49 (s), 2,14-2,00 (m), 1,66-1,55 (m), 1,52-1,40 (m), 1,32-1,26 (m), 0,99-0,88 (m); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 395 (MH⁺).

VII-5: Рацемічний N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометилкарбоніл-4-метилпіперидин-3-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,53-8,48 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 3H), 4,51-4,42 (m), 4,21-4,14 (m), 4,10-4,02 (m), 3,99-3,90 (m), 3,66-3,52 (m), 3,35-3,28 (m), 3,15-3,00 (m), 2,96-2,84 (m), 2,49 (s), 2,14-1,99 (m), 1,86-1,62 (m), 1,53-1,40 (m), 0,87 (d, J = 6,6 Гц); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

VI-49: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(метиламінокарбонілоксиметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,8 та 8,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,57 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

VII-19: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроксін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,98-9,84 (m, 2H), 8,16 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,31 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,55 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,812 (t, J = 6,0 Гц, 2H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

VI-50: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,70 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,28-7,18 (m, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

VI-51: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,74 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,78 Гц, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 2H); ; LCMS: чистота:

та: 99%; MS (m/e): 428 (MH⁺).

VI-52: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-гідроксиметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,177 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,10 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 404 (MH⁺).

VI-53: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинамін (0,514 г, 1,85 ммоль), 3-(аміносульфоніл)-4-метиланілін (0,689 г, 3,70 ммоль), та трифтороцтову кислоту (0,186 мл, 2,41 ммоль) об'єднують з iPrOH (6,0 мл) у герметично закритій колбі та нагрівають при 100°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють за допомогою 1N HCl (80 мл). N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін VI-53) виділяють у вигляді білої твердої речовини шляхом фільтрування з відсмоктуванням (0,703 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,08 (bs, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,32 (bs, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 428 (MH⁺).

VI-54: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-вінілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 10,8 та 17,4 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 400 (MH⁺).

VI-55: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,58 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 2,4 Гц, 1H); ; LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 449 (MH⁺).

VII-20: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(метиламінокарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроксін-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,17 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,2, 2,4, та 8,1 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,48-7,34 (m, 4H), 7,30 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,67 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 1,91 (t, J = 6,3 Гц, 2H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

III-59: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[2-(метиламінокарбонілокси)етил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H),

8,10-8,05 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,54 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 476 (MH⁺).

III-60: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[2-(метиламінокарбонілокси)етил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,54 (d, J = 3,6 Гц, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

III-61: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-{4-[2-(метиламінокарбонілокси)етил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,03 (dd, J = 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,54 (d, J = 4,5 Гц, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 496 (MH⁺).

III-56: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,71 (bs, 2H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,8 та 7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 4,15 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,51 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 490 (MH⁺).

III-57: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,14 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,79 (s, 6H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 475 (MH⁺).

III-58: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-{4-[2-(диметиламінокарбонілокси)етил]феніл}-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,42 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,15 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 510 (MH⁺).

III-53: N4-{4-[2-(Амінокарбонілокси)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,00 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 6,44 (bs, 2H), 4,10 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

III-54: N4-{4-[2-

(Амінокарбонілокси)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,09 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,6 Гц, 2H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 447 (MH⁺).

III-55: N4-{4-[2-(Амінокарбонілокси)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,76 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,43 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,10 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 6,6 Гц, 2H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 482 (MH⁺).

III-56: 5-Фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, J = 0,3 та 3,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1 та 7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,56 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 484 (MH⁺).

VI-57: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 2,7 та 8,7 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,58 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 428 (MH⁺).

VI-58: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,09-9,90 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,57 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

VI-59: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,06 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 2,4 та 9,0 Гц, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,63 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

VI-60: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-фтор-4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,94 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,88-4,86 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 446 (MH⁺).

VI-61: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(бут-2-инілокси)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 2H), 8,19 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,74-4,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,83 (t, J = 2,1 Гц, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 442 (M⁺).

VIII-2: N4-(3-Хлор-4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-2H-1,1-діоксид-1,2,4-бензотіадиазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,50 (bs, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 1,2 та 9,0 Гц), 7,27 (t, 1H, J = 9,6 Гц), 5,20 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 472 (M⁺).

VI-26: N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-бром-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 7,53 (dd, 1H, J = 2,4 та 6,3 Гц), 7,30 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 3,86 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%, MS (m/e): 484 (M⁺), 486 (M+2).

VI-27: N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-бром-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,4 Гц), 7,61 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,47 (dd, 1H, J = 2,1 та 9,0 Гц), 7,29 (bs, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,86 (s, 3H); LCMS: чистота: 97%, MS (m/e): 498 (M⁺), 500 (M+2).

VI-28: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-триметилсилілацетилен-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 98%, MS (m/e): 502 (M⁺).

VII-82: (1R,2R,3S,4S) N4-(3-Амінокарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 1,5 Гц), 7,88 (m, 2H), 7,68 (bs, 1H), 7,46 (bd, 1H, J = 7,8 Гц), 7,19 (m, 4H), 6,30 (bs, 2H), 4,13 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 2,85 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,12 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 1,40 (d, 1H, J = 8,1 Гц); LCMS: чистота: 97%, MS (m/e): 433 (M⁺).

I-13: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-бром-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,91 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 0,9 Гц), 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, 2H, 8,1 Гц), 7,34 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 5,18 (s, 2H); LCMS: чистота: 100%, MS (m/e): 475 (M⁺), 477 (M+2).

I-14: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-бром-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,05 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,4 Гц), 7,51 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,29 (bs, 2H), 7,11 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%, MS (m/e): 491 (M+2).

VI-29: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метоксифеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,07 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,01 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, J = 1,2 та 9,0 Гц), 6,60 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 4,22 (s, 3H), 4,15 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%, MS (m/e): 453 (M⁺).

I-15: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-триметилсилілацетилен-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 0,00 (s, 9H); LCMS: чистота: 89%, MS (m/e): 494 (M⁺).

VII-38: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2,2-дифтор-4H-бенз[1,4]оксазин-3-он-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,10 (bd, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,57 (bd, 1H, J = 8,1 Гц), 7,42 (bs, 2H), 7,25 (bd, 1H, J = 8,7 Гц), 7,02 (bs, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: чистота: 88%, MS (m/e): 511 (M⁺).

VI-30: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,31 (bs, 2H), 8,06 (bd, 1H, J = 3,6 Гц), 7,39 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,02 (bs, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%, MS (m/e): 468 (M⁺).

VII-83: (1R,2R,3S,4S) N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(3-амінокарбонілбіцикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,86 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,78 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,65 (bs, 1H), 7,40 (bdd, 1H, J = 7,8 Гц), 7,16 (bs, 1H), 6,98 (bs, 2H), 6,28 (bs, 2H), 4,16 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 3,76 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 1,39 (d, 1H, J = 8,1 Гц); LCMS: чистота: 100%, MS (m/e): 463 (M⁺).

VI-31: N2-(3-Аміносульфонілпірид-4-іл)-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100%, MS (m/e): 425 (M⁺).

II-19: N2-(3-Амінокарбоніл-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(1-метилпіразол-3-іл)амідофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,67 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,11 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,97 (m, 4H), 7,90 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,4 Гц), 7,58 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,27 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 3,78 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); LCMS: чистота: 91%, MS (m/e): 497 (M⁺).

II-20: N2-(3-Амінокарбоніл-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(1-етилпіразол-5-іл)амідофеніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97%, MS (m/e): 511 (M⁺).

II-21: N2-(3-Амінокарбоніл-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(1-метилпіразол-5-іл)амідофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,21 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 6H), 7,38 (d, 1H, J = 1,5 Гц), 7,27 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%, MS (m/e): 497 (M⁺).

II-22: N2-(3-Амінокарбоніл-5-метилфеніл)-5-фтор-N2-[4-(1H-піразол-5-іл)амідофеніл]-2,4-

піримідиндіамін

LCMS: чистота: 91%, MS (m/e): 483 (MH⁺).

VI-24: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-карбоетокси-N4-(N-карбоетоксиметил-ен-N-3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 564 (M⁺).

VI-25: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-карбоетокси-N4-(N-карбоетоксиметил-ен-N-3-хлор-4-метоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97%, MS (m/e): 579 (MH⁺).

VIII-3: N4-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-N2-(5-метил-2H-1,1-діоксо-1,2,4-бензотіадіазин-7-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96%, MS (m/e): 463 (M⁺).

VI-33: N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,57 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,12 (bs, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,36 (m, 6H); LCMS: чистота: 98%, MS (m/e): 444 (MH⁺).

VII-53: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,10 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,23 (bs, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,10 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,37 (s, 3H); LCMS: чистота: 97%, MS (m/e): 439 (MH⁺).

VI-32: N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100 %, MS (m/e): 458 (MH⁺).

I-263: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,61 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,58 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,15 (br s, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,46 (s, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,36 (m, 9H), 0,85 (t, 6H, J = 6,6 Гц); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

I-280: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,2 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,08 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 501 (MH⁺).

I-281: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 3,9 Гц), 7,93 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,08 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH⁺).

I-282: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,34 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 7,67 (d, 2H,

J = 9,0 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,31 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,08 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 515 (MH⁺).

I-283: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,46 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 7,99 (m, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,52 (s, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,26 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,08 (s, 2H), 2,78 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 2,65 (s, 3H), 2,37 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 586 (MH⁺).

I-284: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,59 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,58 (m, 5H), 7,15 (br s, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,09 (s, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 586 (MH⁺).

I-265: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлор-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,50 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,40 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 5,44 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 520 (MH⁺).

I-285: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метилтіазол-4-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 6,3 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 6,6 Гц), 7,54 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,09 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH⁺).

III-70: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,25 (m, 8H), 3,94 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH⁺).

III-74: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,06 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,20 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 465 (MH⁺).

III-75: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,37 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,98 (d, 1H, J = 2,1), 7,93 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,4 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,32 (q, 1H, J = 4,8

Гц), 7,24 (d, 2H, J = 5,4 Гц), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,94 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (d, 3H, J = 5,1 Гц); LCMS (m/z): 479 (MH⁺).

III-71: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,45 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 8,13 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,61 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,24 (m, 4H), 7,14 (br s, 2H), 3,96 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH⁺).

I-188: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,06 (d, 2H, J = 2,7 Гц), 7,93 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,41 (dd, 1H, J = 4,8 та 7,6 Гц), 7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 5,15 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

I-189: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,30 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,08 (d, 1H, J = 1,5 Гц), 8,03 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,86 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,69 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,42 (dd, 1H, J = 5,1 та 7,8 Гц), 7,22 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,15 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

I-190: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 7,98 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,80 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,35 (dd, 1H, J = 4,5 та 7,6 Гц), 7,26 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,08 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 495 (MH⁺).

III-1: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,41 (s, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,95 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,2 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,29 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 7,21 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,99 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 2,4 Гц); LCMS (m/z): 427 (MH⁺).

I-182: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,53 (dd, 1H, J = 1,5 та 4,6 Гц), 8,12 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,84 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 5,13 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

I-183: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,52 (dd, 1H, J = 1,5 та 4,7 Гц), 8,09 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H, J = 2,7 та 8,4 Гц), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,47 (m, 2H), 7,41

(dd, 1H, J = 4,8 та 7,6 Гц), 7,21 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,73 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

I-184: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,98 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,47 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,23 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 6,73 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 5,10 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 495 (MH⁺).

III-2: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-(4-ціанометилфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,67 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,85 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,61 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,16 (br s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 2,36 (q, 6H, J = 7,2 Гц), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 498 (MH⁺).

VII-55: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридинілметил)бензо[1,4]оксазин-7-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,01 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,36 (dd, 1H, J = 4,5 та 7,6 Гц), 7,31-7,11 (m, 6H), 6,65 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 4,51 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 4,5 Гц), 3,39 (t, 2H, J = 4,2 Гц); LCMS (m/z): 508 (MH⁺).

VII-56: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридинілметил)бензо[1,4]оксазин-7-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,30 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,98 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,91 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,4 Гц), 7,71 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,35 (dd, 1H, J = 4,5 та 9,7 Гц), 7,21 (s, 2H), 7,19-7,05 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 4,49 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J = 4,5 Гц), 3,37 (t, 2H, J = 4,5 Гц), 2,47 (s, 3H); LCMS (m/z): 522 (MH⁺).

I-185: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,64 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,84 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,42 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,13 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 5,13 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

I-186: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,84 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,40 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,18 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 5,13 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,37 (q, 6H, J = 6,9 Гц), 0,85 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

I-160 942988: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-

піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін
¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,32 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,02 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,50 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,33 (dd, 1H, J = 5,1 та 7,0 Гц), 7,21 (s, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 5,73 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

I-191: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(3-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,61 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,86 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 7,81 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,62 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,56 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,41 (dd, 1H, J = 5,1 та 7,8 Гц), 7,21 (br s, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,18 (s, 2H), 2,72 (bs s, 2H), 2,34 (m, 6H), 0,83 (t, 6H, J = 7,5 Гц); LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

III-66: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокисфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 4,2 Гц), 8,04 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,24 (d, 2H, J = 4,5 Гц), 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,01 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 6,95 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

III-67: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,25 (m, 7H), 3,94 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 2,37 (q, 6H, J = 6,9 Гц), 0,85 (t, 6H, J = 6,6 Гц); LCMS (m/z): 550 (MH⁺).

I-161: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 8,04 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,01 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,32 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,17 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 495 (MH⁺).

I-162: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 5,4 Гц), 8,06 (d, 2H, J = 3,9 Гц), 7,93 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,31 (m, 3H), 7,24 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,17 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

I-193: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 8,06 (d, 2H, J = 3,6 Гц), 7,93 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 7,28 (m, 4H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

I-194: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 8,07 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,02 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,86 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,2 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,42 (d, 2H, J = 5,4 Гц), 7,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,97 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 5,18 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

III-72: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридинілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,63 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,45 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,23 (t, 4H, J = 9,3 Гц), 7,18 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 6,0 Гц), 2,37 (q, 6H, J = 6,9 Гц), 0,84 (t, 6H, J = 6,5 Гц); LCMS (m/z): 550 (MH⁺).

I-187: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[3-(3-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,52 (dd, 1H, J = 1,5 та 4,8 Гц), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 1,2 Гц), 8,02 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,31 (br s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H, J = 2,4 та 7,9 Гц), 5,12 (s, 2H), 2,78 (br s, 2H), 2,35 (q, 6H, J = 7,2 Гц), 0,84 (t, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

I-163: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,61 (t, 4H, J = 6,6 Гц), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,33 (t, 1H, J = 8,7 Гц), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

I-164: N2-(3-Аміносульфонілпіридин-4-ил)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,29 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 8,56 (m, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,36 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,34 (m, 1H), 7,06 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,91 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 5,18 (s, 2H); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

I-165: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

I-166: N2-[3-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленокисфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,45 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,14 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,82 (m, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,33 (t, 2H, J = 7,8 Гц), 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,17 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,5

Гц), 2,38 (q, 6H, J = 6,9 Гц), 0,85 (t, 6H, J = 7,2 Гц); LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

I-195: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)метиленоксибеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,35 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,56 (d, 2H, J = 4,5 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,43 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,15 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,2 Гц); LCMS (m/z): 495 (MH⁺).

III-81: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,49 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,14 (s, 2H); LCMS (m/z): 440 (MH⁺).

III-82: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,38 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,2 Гц), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J = 4,5 Гц), 7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 6,89 (d, 1H, J = 0,9 Гц), 5,14 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH⁺).

IX-33: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфоліно)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,52 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,92 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,72 (br s, 4H), 2,64 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 517 (MH⁺).

IX-34: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,59 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 7,37 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 3,73 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺).

IX-35: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,53 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (t, 2H, J = 2,1 Гц), 7,92 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,2 Гц), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,73 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H), 2,46 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺).

IX-23: N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,58 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,13 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,25 (br s, 1H), 3,72 (br s, 4H), 2,48 (br s, 8H), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH⁺).

IX-24: N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 3,0 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,38 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,25 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 3,49 (br s,

8H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LCMS (m/z): 528 (MH⁺).

IX-25: N4-[4-(1-Ацетил-4-піперизинін)карбонілфеніл]-5-фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 3H, J = 8,1 Гц), 7,38 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,35 (q, 1H, J = 5,4 Гц), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,49 (br s, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 542 (MH⁺).

IX-29: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,60 (s, 2H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,15 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 3,60 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH⁺).

IX-30: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,85 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,5 Гц), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 3,61 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS (m/z): 564 (MH⁺).

IX-31: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(1-метансульфоніл-4-піперизинін)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,92 (m, 1H), 7,39 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,34 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,61 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,2 Гц); LCMS (m/z): 578 (MH⁺).

III-83: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,41 (s, 2H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,5 Гц), 7,75 (d, 3H, J = 8,1 Гц), 7,32 (q, 1H, J = 4,5 Гц), 7,22 (d, 3H, J = 8,7 Гц), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,94 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

IX-37: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, 3H, J = 8,7 Гц), 7,45 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 3,89 (br s, 4H), 3,26 (br s, 4H); LCMS (m/z): 521 (MH⁺).

IX-38: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,85 (d, 1H, J = 8,5 Гц), 7,44 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,24 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,88 (br s, 4H), 3,25 (br s, 4H), 2,50 (s, 3H); LCMS (m/z): 535 (MH⁺).

IX-39: N4-[4-(1,1-діоксо-4-

тіоморфолініл]карбонілфеніл]-5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносультоніл)-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,55 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,93 (m, 3H), 7,75 (d, 3H, J = 8,1 Гц), 7,44 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,34 (q, 1H, J = 5,2 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 3,88 (br s, 4H), 3,26 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 549 (MH⁺).

II-16: N2-(3-Аміносультоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,56 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 2,4 Гц), 8,00 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,46 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,23 (d, 3H, J = 7,2 Гц), 6,22 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

II-17: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,59 (s, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,94 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,88 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,22 (d, 2H, J = 7,5 Гц); LCMS (m/z): 453 (MH⁺).

II-18: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносультоніл)-4-метилфеніл]-5-фтор-N4-[4-(4-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,58 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,05-7,88 (m, 6H), 7,46 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,34 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 7,26 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,22 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 2,47 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

IX-36: N2-(4-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,68 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,86 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,37 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,12 (s, 2H), 3,74 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺).

IX-32: N2-(4-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метансультоніл-4-піперазиніл)карбонілфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,69 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,90 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,65 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,41 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,13 (s, 2H), 3,61 (br s, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,91 (s, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH⁺).

IX-40: N2-(4-Аміносультонілфеніл)-N4-[4-(1,1-діоксо-4-тіоморфолініл)карбонілфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,67 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,5 Гц), 7,92 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,43 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,13 (s, 2H), 3,63 (br s, 4H), 3,15 (br s, 4H); LCMS (m/z): 521 (MH⁺).

IX-26: N4-[4-(1-Ацетил-4-піперазинін)карбонілфеніл]-N2-(4-аміносультонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,87 (d, 2H, J =

8,1 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,41 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,13 (s, 2H), 3,49 (br s, 8H), 2,02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH⁺).

I-167: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридин-2-іл)метокси]-3-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,44 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,05 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,84 (t, 1H, J = 7,5 Гц), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 6,92 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 5,19 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

I-168: N2-(3-Аміно-4-метилсультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридин-2-іл)метокси]-3-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 6,93 (d, 1H, J = 9,6 Гц), 5,19 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 495 (MH⁺).

III-73: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлоридна сіль

N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін III-70 (50 мг) розчиняють у метанолі (10 мл), додають 4N HCl (у діоксані, 63,5 мкл) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години та концентрують при зниженому тиску. Наприкінці тверду речовину промивають гексанами та добре сушать у високому вакуумі, що приводить до одержання HCl солі з кількісним виходом. ¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,81 (d, 2H, J = 5,4 Гц), 8,20 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 5,4 Гц), 7,87 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,42-7,28 (m, 5H), 4,26 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH⁺).

Наступні три сполуки одержують за способом, подібним описаному вище.

III-129: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну метансультонілової кислоти сіль

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,79 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (br s, 3H), 7,76 (d, 2H, J = 7,5 Гц), 7,36-7,26 (m, 6H), 4,23 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); LCMS (m/z): 451 (MH⁺).

III-128: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну п-толуолсультонілової кислоти сіль

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,55 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,45 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,34 (d, 2H, J = 5,7 Гц), 7,25 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); LCMS (m/z): 451 (MH⁺).

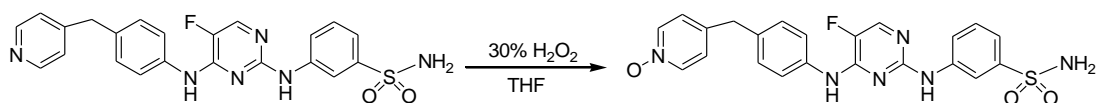
I-196: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлоридна сіль

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,98 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 8,18 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,10 (t, 1H, J = 8,4 Гц), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,61 (m, 3H),

7,38 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,29 (s, 2H);

LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

Приклад 34

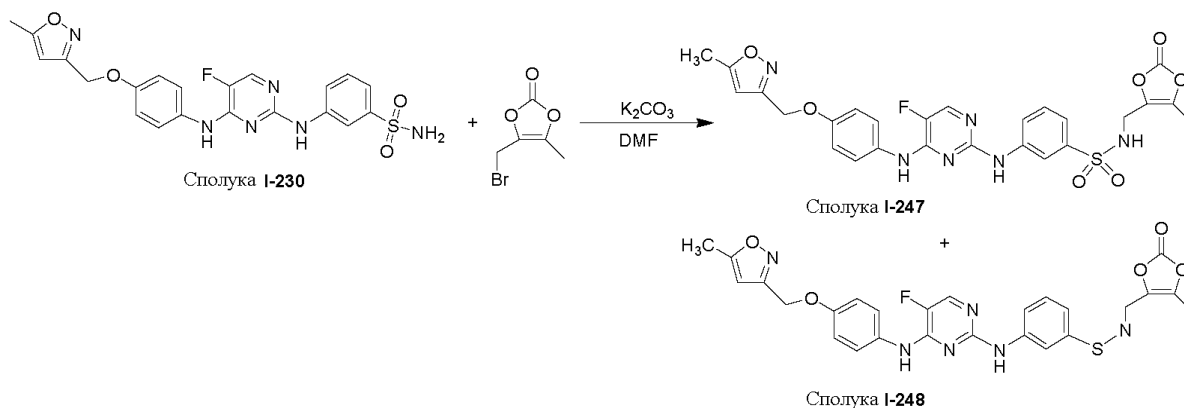


III-80: Одержання N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-оксидо-4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну

Суміш N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридилметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну (50 мг) та метилтриоксоренію (VII) (5 мг) у THF (15 мл) обробляють за допомогою 30% водн. H₂O₂ (23 мкл). Після 24 годин перемішування, додають 30% водн. H₂O₂ (23 мкл) та перемішують впродовж 24

годин. Реакційну суміш відфільтровують через целіт, фільтр промивають метанолом та концентрують. Залишок очищують за допомогою HPLC, що приводить до одержання 10 мг бажаного продукту. ¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,10 (m, 4H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,32-7,18 (m, 8H), 3,91 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

Приклад 35



Суміш N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (I-230, 0,627 мг, 1,33 ммоль), 4-бромметил-5-метил-1,3-діоксолєн-2-ону (0,283 мг, 1,33 ммоль) та безводного K₂CO₃ (0,202 г, 1,33 ммоль) у DMF (5 мл) перемішують при КТ впродовж 3 днів. Реакційну суміш виливають у воду (50 мл), відфільтровують тверду речовину та добре сушать. Очищують за допомогою HPLC, що забезпечує одержання бажаних I-247 (14 мг) та I-248 (14 мг) продуктів.

I-247: N2-{3-[(N-5-Метил-1,3-діоксолєн-2-он-4-іл)метилєн]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метилєноксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,49 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 3,9 Гц), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,87 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 2,40 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); LCMS (m/z): 583 (MH⁺).

I-248: N2-{3-[N,N-ди-[(5-Метил-1,3-діоксолєн-2-он-4-іл)метилєн]аміно-сульфоніл-феніл]-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метилєноксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J

= 3,3 Гц), 8,03 (d, 1H, J = 9,6 Гц), 7,81 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,39 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,04 (s, 5H); LCMS (m/z): 695 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 35, або за способами, розкритими у цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

I-249: N2-{3-[N,N-ди-[(5-трет-бутил-1,3-діоксолєн-2-он-4-іл)метилєн]аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метилєноксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,93 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,21 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,39 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,20 (s, 18H); LCMS (m/z): 779 (MH⁺).

I-250: N2-{3-[(N-5-трет-бутил-1,3-діоксолєн-2-он-4-іл)метилєн]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N4-[4-(5-метилізоксазол-3-іл)метилєноксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,29 (t, 1H, J = 6,0 Гц), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,92 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J =

9,0 Гц), 7,34 (t, 1 H, J = 7,8 Гц), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,0 Гц), 2,40 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS (m/z): 625 (MH⁺).

I-257: N2-{3-[(N-5-Метил-1,3-діоксолен-2-он-4-іл)метилена]аміносульфонілфеніл}-5-фтор-N4-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 9,49 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 2H, J = 2,1 Гц), 7,94 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,35 (t, 1 H, J = 7,8 Гц), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 5,46 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

III-17: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-фторфеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,51 (s, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,92-7,89 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87-7,82 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,88-2,86 (bd, J = 6 Гц, 2H), 2,82-2,80 (bd, J = 5,7 Гц, 2H), LCMS: 445,01 (MH⁺).

III-18: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-фторфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,87-7,83 (dd, J = 12,9 Гц, 1H), 7,61-7,58 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43-7,23 (m, 5H), 2,93-2,77 (m, 4H), LCMS: 430,98 (MH⁺).

III-19: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,06-8,05 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,95-7,91 (dd, J = 8,7 Гц, 1H), 7,63-7,59 (dd, J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,86-2,83 (t, 2H), 2,79-2,74 (t, 2H), LCMS: 441,49 (MH⁺).

III-20: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), LCMS: 427,45 (MH⁺).

III-21: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(2-ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,49 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,06-8,06 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,92-7,90 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88-7,88 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,85-7,82 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,00-2,95 (t, 2H), 3,84-2,80 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), LCMS: 460,94 (MH⁺).

III-22: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[3-хлор-4-(2-ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,60 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,97 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,89-7,88 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,85-7,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44-7,38 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 3,00-2,95 (t, 2H), 2,84-2,79 (t, 2H), LCMS: 446,93 (MH⁺).

VII-1: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(2S,4R)-1-(2-ціаноацетил)-2-метоксикарбонілпіролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 8,41-8,40 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,92-7,90 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,76-7,73 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,67-7,63 (dd, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,53-4,47 (t, 1H), 4,03 (bs, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,55-3,51 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), LCMS: 492,20 (MH⁺).

VII-2: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(2S,4S)-1-(2-ціаноацетил)-2-метоксикарбонілпіролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,59-7,56 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46-7,43 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,39-4,33 (t, 1H), 3,94-3,89 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,44-3,38 (t, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), LCMS: 492,79 (MH⁺).

VII-77: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,00-8,98 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,94-8,93 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,45-8,42 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,25-8,24 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,21-8,21 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,91-7,87 (dd, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68-7,67 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), LCMS: 425,68 (MH⁺).

VII-78: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 9,74-9,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 9,00-8,97 (dd, J = 6,9 Гц, 1H), 8,95-8,93 (dd, J = 3,9 Гц, 1H), 8,46-8,42 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28-8,27 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,303 (s, 1H), LCMS: 411,60 (MH⁺).

VII-79: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,73 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,94-8,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,45-8,43 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,26-8,25 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,19-8,16 (dd, J = 6 Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,37-7,31 (t, 1H), LCMS: 429,40 (MH⁺).

VII-69: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,69 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,76-8,74 (dd, J = 4,2 Гц, 1H), 8,61-8,61 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,21-8,19 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,16-8,15 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,12-8,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,10-8,06 (dd, J = 9,0 Гц, 1H), 7,95-7,92 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,94-7,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17-7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), LCMS: 425 (MH⁺).

VII-70: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,96 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,95-8,94 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), LCMS: 411,11 (MH⁺).

VII-57: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,44 (s, 1H), 9,40 (s,

1H), 8,41-8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,72-7,68 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,37-7,35 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,13-7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), LCMS: 430,37 (MH⁺).

VII-58: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,51 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,94-7,91 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,72-7,68 (dd, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38-7,36 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), LCMS: 416,39 (MH⁺).

VII-71: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,62 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,05-8,01 (dd, J = 9,3 Гц, 1H), 7,95-7,91 (dd, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85-7,82 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,38-7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17-7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), LCMS: 439,41 (MH⁺).

VII-72: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16-8,16 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,04 (bs, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,85-7,82 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), LCMS: 425,57 (MH⁺).

VII-65: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,47 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 4H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,17-7,14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), LCMS: 425,79 (MH⁺).

VII-66: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-3-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 3H), LCMS: 411,44 (MH⁺).

VII-67: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□□9,15 (s, 1H), 8,89-8,87 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,34-8,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,96-7,93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,75 (t, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,70-6,68 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), LCMS: 425,71 (MH⁺).

VII-68: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-5-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,53-7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,17-7,14 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,95-6,90 (t, 1H), LCMS: 411,58 (MH⁺).

VII-80: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-метилхінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,81 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,34-8,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,24-8,23 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), LCMS: 439,16 (MH⁺).

VII-81: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-

N4-(2-метилхінолін-8-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,84 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28-8,27 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), LCMS: 425,06 (MH⁺).

VII-64: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(хінолін-2-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□9,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00-7,97 (dd, J = 8,1 Гц, 1H), 7,96-7,89 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81-7,78 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,71-7,65 (t, 1H), 7,48-7,43 (t, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,19-7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), LCMS: 425,87 (MH⁺).

III-13: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□□10,52 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10-8,09 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,03-7,99 (dd, J = 8,7 Гц, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40-7,37 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,26-7,23 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,85-2,78 (m, 4H), LCMS: 447,45 (MH⁺).

III-11: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-ціаноетилфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□□9,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,07 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96-7,92 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69-7,66 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23-7,20 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), LCMS: 424,01 (MH⁺).

III-12: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-[4-(2-ціаноетил)феніл]-5-метил-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □□□9,45 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,09-8,05 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67-7,64 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,37-7,34 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,25-7,22 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,88-2,79 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), LCMS: 443,51 (MH⁺).

VI-103: N4-[4-(2-Ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-

пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □ 9,40 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 8,00-7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62-7,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,17-7,12 (t, 2H), 6,66-6,64 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16-2,11 (q, 2H), 0,90-0,85 (t, 3H), LCMS: 497,50 (MH⁺).

VI-104: N4-[4-(2-Ціаноетил)-3-метилфеніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-

пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16-7,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96-6,93 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,94-1,87 (q, 2H), 0,87-0,82 (t, 3H), LCMS: 497,44 (MH⁺).

VII-39: 5-Аміно-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-N4-(2,2-диметил-3-оксо-4H-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Гц), 7,61 (d, 1H, J = 1,3 Гц), 7,39 (dd, 1H, J = 1,3 та 8,8 Гц), 7,30-7,21 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 1,39 (s, 6H). LCMS: час утримання: 3,51 хвил.; чистота: 99%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

VII-22: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(3-метоксипропіл)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,8 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 9,1 Гц), 7,58 (d, 1H, J = 9,1 Гц), 7,31-7,25 (app m, 4H), 4,42 (t, 2H, J = 6,7 Гц), 3,32 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J = 6,7 Гц), 2,04 (qt, 2H, J = 6,7 Гц). LCMS: час утримання: 4,59 хвил.; чистота: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

VII-23: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(2-метоксиетил)індазолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,5 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 9,8 Гц), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Гц), 7,33-7,25 (m, 4H), 4,54 (t, 2H, J = 5,3 Гц), 3,75 (t, 2H, J = 5,3 Гц), s, 3H), 3,30 (s, 3H). LCMS: час утримання: 4,31 хвил.; чистота: 99%; MS (m/e): 458 (MH⁺).

I-1: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(3-ціанометокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,16 (d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,77 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 8,3 Гц), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 3H); LCMS: чистота 90 %; MS (m/e): 475 (MH⁺).

I-2: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(3-ціанометокси-4,5-диметоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 2,1 та J = 5,6 Гц), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS: чистота 99 %; MS (m/e): 489 (MH⁺).

V-4: Рацемічний N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бензо[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Чистота 90 %; MS (m/e): 565 (MH⁺).

V-5: Рацемічний N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бензо[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Чистота 90 %; MS (m/e): 565 (MH⁺).

V-6: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,20 □(d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,53 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); чистота 92 %; MS (m/e): 470 (MH⁺).

V-7: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,18 □(d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); чистота 90 %; MS (m/e): 470 (MH⁺).

VII-11: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксо-бензо[1,4]тіазин-

6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,28 □(d, 1H, 3,3 Гц), 8,13 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,89 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); чистота 91 %; MS (m/e): 521 (MH⁺).

VII-12: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

Чистота 90 %; MS (m/e): 521 (MH⁺).

V-11: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,21 (d, 1H, J = 3,2 Гц), 7,80 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); чистота 93 %; MS (m/e): 486 (MH⁺).

V-12: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,18 □(d, 1H, J = 3,4 Гц), 8,14 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); чистота 93 %; MS (m/e): 486 (MH⁺).

V-8: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,11 □(m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,00 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,54 (s, 3H); чистота 95 %; MS (m/e): 484 (MH⁺).

V-13: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,17 □(d, 1H, J = 3,4 Гц), 8,11 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); чистота 95 %; MS (m/e): 500 (MH⁺).

VII-46: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2,2,4-триметил-1,1,3-триоксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

Чистота 90 %; MS (m/e): 514 (MH⁺).

VII-47: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-ціанометил-5-фтор-N4-[3-оксо-4-метил-бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 7,88 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,46 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,33 (bs, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31 (s, 3H); чистота 99 %; MS (m/e): 500 (MH⁺).

V-9: (R/S)-N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 □(d, 1H, J = 2,2 Гц), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 6,78 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 5,00 (m, 2H), 3,76 (q, 1H, J = 6,6 Гц), 3,63 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,36 (d, 3H, J = 6,6 Гц); чистота 90 %; MS (m/e): 595 (MH⁺).

V-10: (R/S)-N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[2-метил-3-оксо-4-(4-метоксибензил)-бензо[1,4]тіазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,15 □(d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,65 (m, 2H), 7,52 (bs, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H, J =

8,4 Гц), 6,79 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 5,06 (s, 2H), 3,79 (q, 1H, J = 6,9 Гц), 3,64 (s, 3H), 1,38 (d, 3H, J = 6,9 Гц); чистота 99 %; MS (m/e): 581 (MH⁺).

V-2: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-(2-піридилметил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Чистота 90 %; MS (m/e): 536 (MH⁺).

V-3: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-оксо-4-(2-піридилметил)-бенз[1,4]оксазин-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

Чистота 90 %; MS (m/e): 522 (MH⁺).

VII-36: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4-ціанометил-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS (m/z): 445 (MH⁺).

VII-44: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил-феніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS (m/z): 461 (MH⁺).

VII-45: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил-феніл)-5-фтор-N4-(3-оксо-4Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS (m/z): 475 (MH⁺).

I-268: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 8,7Гц), 7,86 (d, 2H, J = 8,7Гц), 7,62 (d, 2H, J = 8,7Гц), 7,12 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7Гц), 5,47 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 472,4 (MH⁺).

I-271: N2-(5-N,N-Діетиламіносульфоніл-2-метоксибеніл)-5-фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 91,7%; MS (m/e): 558,5 (MH⁺).

I-272: 5-Фтор-N4-(4-[3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метиленоксифеніл)-N2-(5-піперидинсульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 558,5 (MH⁺).

VII-48: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-

піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96,5%; MS (m/e): 461,4 (MH⁺).

VII-49: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97,4%; MS (m/e): 461,4 (MH⁺).

VII-40: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97,1%; MS (m/e): 445,1 (MH⁺).

VII-41: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97,1%; MS (m/e): 445,1 (MH⁺).

VII-50: 5-Фтор-N4-(4-метил-3-оксо-бенз[1,4]тіазин-6-іл)-N2-(3-піперидиносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 529,4 (MH⁺).

VII-54: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(2-амінокарбонілбензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 84,5%; MS (m/e): 443,4 (MH⁺).

IX-5: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 92,6%; MS (m/e): 438,3 (MH⁺).

VII-59: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-N-трет-бутоксикарбоніламіно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97,7%; MS (m/e): 473,4 (MH⁺).

IX-6: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 438,4 (MH⁺).

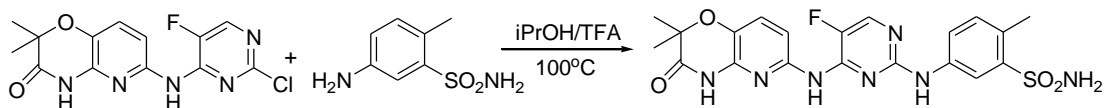
IX-7: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 452,4 (MH⁺).

IX-8: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(1-ціанометиленіндол-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 472,4 (MH⁺).

Приклад 36

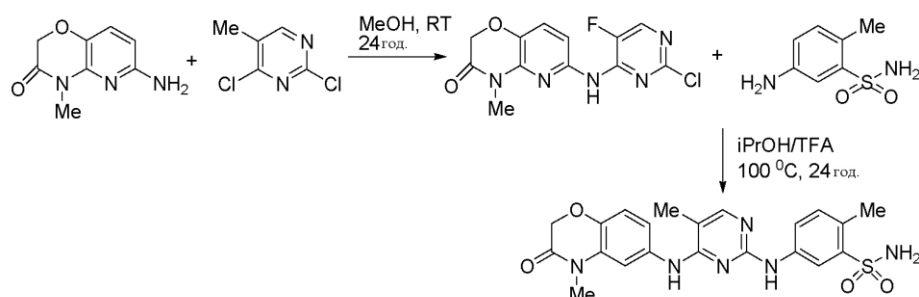


V-18: N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

Гетерогенну суміш N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-2-хлор-5-фтор-4-піримідинаміну (40 мг, 0,123 ммоль), 4-метил-амінобензол-3-сульфонаміду (25,5 мг, 0,148 ммоль) та трифтороцтової кислоти (50 мкл) у MeOH (2 мл) нагрівають у герметично закритій реакційній колбі при 100 °С впродовж 24 годин. Отриману реакційну суміш очищують за допомо-

гою силікагелевої колонкової хроматографії, використовуючи 1-3% 2N NH₃/MeOH у CH₂Cl₂, що забезпечує одержання 20,0 мг (34%) бажаного N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[2,2-диметил-3-оксо-4Н-пірид[1,4]оксазин-7-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіаміну. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,07 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,38 (d, 1H, J = 10,2 Гц), 7,24 (s, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 2,49 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 475 (MH⁺).

Приклад 37

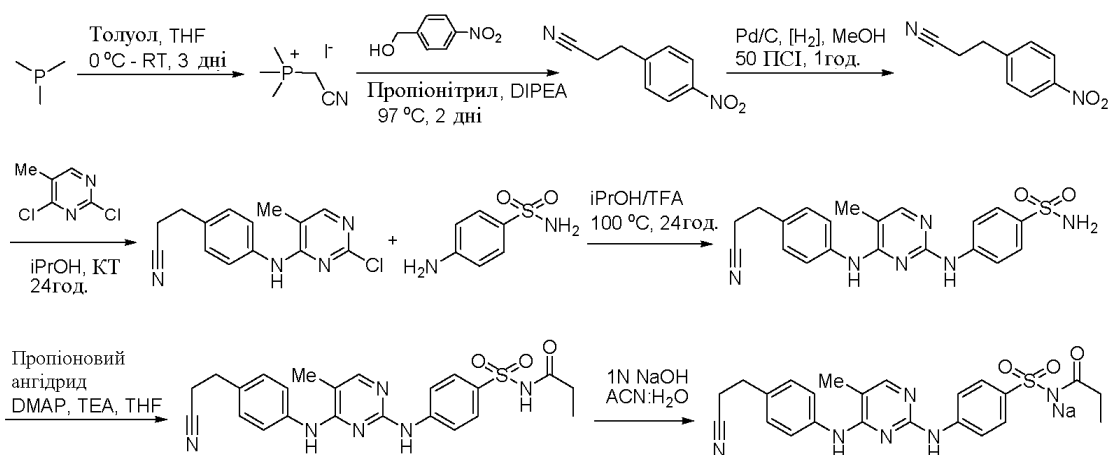


VII-30: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

Суміш 250 мг 6-аміно-3-оксо-4Н-бенз[1,4]оксазину та 460 мг 2,4-дихлор-5-метилпіримідину у 15 мл метанолу перемішують впродовж ночі при КТ та об'єм розчиннику зменшують шляхом використання роторного випаровування. Розчин відфільтровують та фільтрат розбавляють водою та нейтралізують за допомогою бікарбонату натрію. Осад збирають шляхом фільтрування з відсмоктуванням, промивають за допомогою води та сушать на лійці, що приводить до одержання 75 мг (20%) бажаного продукту 2-хлор-5-метил-N4-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідинаміну. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,98 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (d, 1H $J = 6$ Гц), 4,54 (s, 2H), 2,11 (s, 3H) чистота 97 %; MS (m/e) 291 (MH^+).

Гетерогенну суміш 2-хлор-5-метил-N4-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-4-піримідин-аміну (25 мг) та 3-аміносульфоніл-4-метиланіліну (40 мг) у iPrOH: TFA (4:1; об'єм/об'єм) нагрівають у герметично закритій пробірці впродовж 24 годин. Отриману реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють за допомогою 2N HCl та отриману тверду речовину відфільтровують. Тверду речовину після перенесення у суміш метанол:вода нейтралізують водним розчином бікарбонату натрію та отриману тверду речовину виділяють фільтруванням, що приводить до одержання N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіаміну. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); чистота 99 %; MS (m/e): 441 (MH^+).

Приклад 38



III-27: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетилфеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін та його проліки

Розчин трифенілфосфіну у толуолі (1 моль l^{-1} , 40 мл, 40 ммоль) при 0° C у атмосфері азоту додають до суміші толуолу (20 мл) та тетрагідрофурану (20 мл). Потім при енергійному перемішуванні краплинним способом додають йодацетонітрил (2,8 мл, 38,7 ммоль). Льодяну баню усувають та суміш перемішують при кімнатній температурі

впродовж ще 40 годин. Суміш відфільтровують та тверду речовину промивають за допомогою толуолу та перекристалізують з ацетонітрилу, що приводить до одержання 8 г (ціанометил)триметилфосфоній йодиду у вигляді білої твердої речовини. LCMS: 243,03 (M^+).

Пропіонітрил (32 мл), діізопропілетиламін (2,5 г, 19,58 ммоль) додають до суміші 4-нітробензилового спирту (1 г, 6,53 ммоль) та (ціанометил)триметилфосфоній йодиду (4 г, 16,32

ммоль). Суміш нагрівають при 97 °C впродовж 24 годин. До суміші додають воду (1 мл) та потім концентровану HCl (5 мл). Етилацетат (3 x 100 мл) використовують для екстрагування продукту. Органічний шар промивають за допомогою сольового розчину, сушать з сульфатом натрію, концентрують, що приводить до одержання темно-коричневої твердої речовини. Сирий продукт очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (етилацетат: гексани 1:1), що приводить до одержання 740 мг 3-(4-нітрофеніл)пропіонітрилу у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,20-8,17 (dd, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,59-7,56 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H).

3-(4-Нітрофеніл)пропіонітрил (740 мг, 4,2 ммоль) розчиняють у метанолі (100 мл), додають 10% Pd/C та суміш струшують у атмосфері водню (50 psi) при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш відфільтровують через целіт, та промивають за допомогою 20 мл метанолу. Об'єднані органічні фази розчиннику концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання сирих матеріалів, які додатково очищують за допомогою флеш колонкової хроматографії (етилацетат: гексани 1:1), що приводить до одержання 520 мг 3-(4-амінофеніл)пропіонітрилу у вигляді світло-жовтого масла. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 6,91-6,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,49-6,46 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,66 (s, 4H).

3-(4-Амінофеніл)пропіонітрил (152 мг, 1,0 ммоль) розчиняють у ізопропіловому спирті (2 мл), до цього розчину додають 2,4-дихлор-5-метилпіримідин (300 мг, 1,8 ммоль). Суміш перемішують впродовж 48 годин. Весь розчинник видаляють при зниженому тиску, додають насичений бікарбонат натрію, водний шар екстрагують за допомогою етилацетату. Етилацетат сушать з сульфатом натрію, фільтрують, концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання сирого продукту. Сирий продукт додатково очищують шляхом колонкової хроматографії (етилацетат:гексани, 1:1 до 3:1), що приводить до одержання 70 мг 2-хлор-N4-(4-ціаноетилефеніл)-5-метил-4-піримідинаміну у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,52 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,271 -7,244 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); LCMS: 275,28 (MH^+).

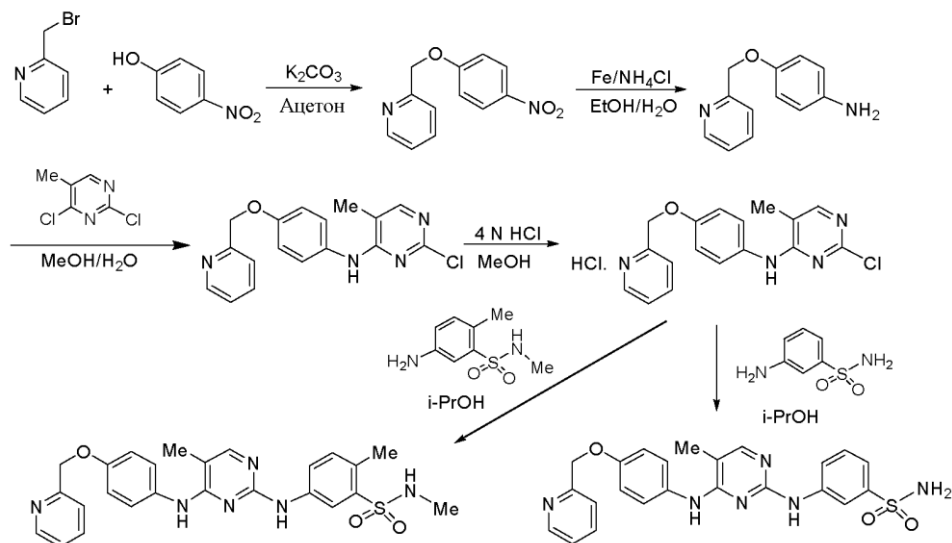
2-Хлор-N4-(4-ціаноетилефеніл)-5-метил-4-піримідинамін (70 мг, 0,25 ммоль) розчиняють у ізопропіловому спирті (2 мл). Трифтороцтову кис-

лоту (2 краплі) та 4-аміносультфоніланілін (70 мг, 0,4 ммоль) додають до розчину, суміш нагрівають при 100 °C впродовж 48 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, додають насичений бікарбонат натрію, та екстрагують за допомогою етилацетату. Органічний шар сушать з сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, що приводить до одержання сирого продукту. Сирий продукт обробляють ультразвуком з дихлорметаном та ацетоном відповідно, що приводить до одержання 120 мг N2-(4-аміносультфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетилефеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіаміну у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81-7,78 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,63-7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,57-7,55 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,26-7,23 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,07 (s, 2H), 2,88-2,81 (m, 4H), 2,11 (s, 3H); LCMS: 409,01 (MH^+).

N2-(4-Аміносультфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетилефеніл)-5-метил-2,4-піримідиндіамін (70 мг, 0,17 ммоль) додають до THF (2 мл), DMAP (10 мг, 0,5 еквіваленту), триетиламіну (0,028 мл, 1,2 еквіваленти) та пропіонового ангідриду (0,024 мл, 1,1 еквівалент). Суміш струшують впродовж ночі, весь розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок екстрагують за допомогою дихлорметану, органічний шар промивають за допомогою води, сушать та концентрують при зниженому тиску, що приводить до одержання 20 мг проліків N4-(4-ціаноетилефеніл)-5-метил-N2-(4-пропіоніламіносультфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну, у вигляді брудно-білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,79 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84-7,81 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,65-7,62 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,61-7,59 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,27-7,24 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,86-2,82 (m, 4H), 2,21-2,13 (q, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,90-0,85 (t, 2H); LCMS: 465,02 (MH^+).

N4-(4-Ціаноетилефеніл)-5-метил-N2-(4-пропіоніламіносультфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін (20 мг, 0,04 ммоль) розчиняють у ацетонітрилі та воді, краплинним способом додають 1N NaOH. Розчин ліофілізують впродовж 48 годин, що приводить до одержання натрієвої солі проліків III-27, у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 7,60-7,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,50-7,48 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,24-7,22 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,87-2,81 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,89-1,86 (q, 2H), 0,87-0,82 (t, 3H); LCMS: 465,02 (MH^+).

Приклад 39



I-179: N2-(3-Аміносультонілфеніл)-5-метил-N4-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

Суху реакційну колбу завантажують 4-нітрофенолом (3,858 г, 27,75 ммоль), безводним K_2CO_3 (8,29 г, 60 ммоль) та ацетоном (250 мл). До цієї гетерогенної суміші додають 2-піридилметилбромід гідробромід (7,0 г, 27,75 ммоль) та нагрівають при зрошенні впродовж 24 годин. З отриманої реакційної суміші, 200 мл ацетону видаляють при зниженому тиску. Отриманий залишок далі розбавляють за допомогою льодяної води (1 літр), тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають за допомогою води та ретельно сушать, що приводить до одержання 2-[(4-нітрофенокси)метил]піридину (6,05 г, 95% вихід). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,61 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 8,19 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,72 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 5,28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH^+).

2-[(4-Нітрофенокси)метил]піридин (2,30 г, 10 ммоль) розчиняють у етанолі (160 мл) та воді (40 мл). NH_4Cl (5,30 г) додають до описаної вище суміші та нагрівають до 70-80 °C. До цієї реакційної суміші частинами додають порошок заліза (5,50 г) при енергійному перемішуванні та перемішування продовжують впродовж 2 годин. Реакційну суміш гарячою відфільтровують через фільтр з Целіту та фільтр промивають за допомогою MeOH. Фільтрат концентрують, розбавляють водою, екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (3 x 75 мл), сушать та концентрують, що забезпечує одержання 2-[(4-амінофенокси)метил]піридину у вигляді коричневої твердої речовини (1,735 г) з 86% виходом. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,18 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 6,62 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,12 (s, 2H), 3,43 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

Суміш 2-[(4-амінофенокси)метил]піридину (0,794 г, 3,97 ммоль) та 2,4-дихлор-5-метилпіридину (0,65 г, 3,97 ммоль) у суміші метанолу (49 мл) та води (16 мл) перемішують при кім-

натній температурі впродовж 48 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску для видалення MeOH (30 мл) та потім розбавляють за допомогою льодяної води (200 мл). Отриману суміш залишають стояти впродовж 1 години, тверду речовину, що відділилася, відфільтровують, промивають за допомогою води та сушать, що дозволяє одержати 2-хлор-5-метил-N-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (1,21 г, 93% вихід). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 7,94 (d, 1H, J = 0,9 Гц), 7,81 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,31 (dd, 1H, J = 4,8 та 7,5 Гц), 7,02 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 5,17 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS (m/z): 327 (MH^+).

2-Хлор-5-метил-N-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-4-піримідинамін (1,21 г) розчиняють у MeOH (65 мл), краплинним способом додають 4N HCl (у діоксані, 2,12 мл), перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, видаляють розчинники при зниженому тиску та наприкінці сушать у високому вакуумі, що забезпечує одержання гідрохлоридної солі з кількісним виходом, яку використовують у наступній стадії як таку.

Суміш 2-хлор-5-метил-N-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-4-піримідинаміну гідрохлориду (54 мг, 0,149 ммоль) та 3-амінобензолсульфонамід (25,6 мг, 0,149 ммоль) у i-PrOH (2 мл) вводять у реакцію у герметично закритій реакційній пробірці при 100 °C впродовж 24 годин. Продукт очищують шляхом колонкової хроматографії [силікагелева колонка, елюють за допомогою CH_2Cl_2 : 2M NH_3 у MeOH (4-5%)], що забезпечує одержання N2-(3-аміносультонілфеніл)-5-метил-N4-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіаміну (I-179; 55,4 мг) з 80% виходом. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 9,23 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,21 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, J = 1,8 та 7,8 Гц), 7,58 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,52 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,33 (dd, 1H, J = 5,1 та 6,9 Гц), 7,22 (m, 4H),

6,98 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,17 (s, 2H), 2,08 (s, 3H); LCMS (m/z): 463 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним тому, що описаний для I-179.

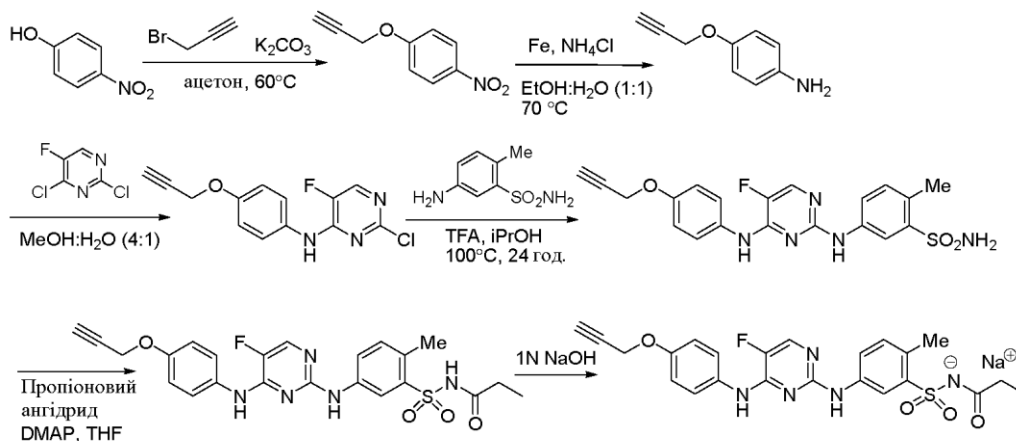
I-180: 5-Метил-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін
¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 6,98 (d, 2H, J = 9,0

Гц), 5,17 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц), 2,08 (s, 3H); LCMS (m/z): 491 (MH⁺).

I-181: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-[4-(2-піридиніл)метиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,30 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,33 (dd, 1H, J = 4,8 та 6,7 Гц), 7,09 (s, 2H), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,18 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS (m/z): 463 (MH⁺).

Приклад 40



VI-53: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін та його проліки

4-Нітрофенол (1,00 г, 7,19 ммоль), пропаргіл-бромід (80 мас. % у толуолі; 0,788 мл, 7,09 ммоль), та K₂CO₃ (1,08 г, 7,84 ммоль) перемішують у ацетоні (16,0 мл) при 60°C впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють водою (200 мл). 4-(проп-2-інілокси)нітробензол виділяють у вигляді білої твердої речовини шляхом фільтрування з відсмоктуванням (1,12 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,22 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 2,4 Гц, 1H).

4-(Проп-2-інілокси)нітробензол (0,910 г, 5,13 ммоль), залізо (1,42 г, 25,3 ммоль), та NH₄Cl (0,719 г, 12,8 ммоль) енергійно перемішують у суміші EtOH/вода (1:1, 55 мл) при 70 °C впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш гарячою відфільтровують через целіт та концентрують у вакуумі. Залишок суспендують у 10% 2N амонійного метанолу у дихлорметані, обробляють ультразвуком та фільтрують через целіт. Концентрування приводить до одержання 4-(проп-2-інілокси)аніліну у вигляді коричневого масла, яке використовують без додаткового очищення. Загалом, виділені проп-2-інілоксианіліни не стабільні і, тому їх використовують відразу після другого фільтрування. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,82 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,61 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,50 (t, J = 2,4 Гц, 1H).

Сирий 4-(проп-2-інілокси)анілін (0,750 г, 5,10 ммоль) та 2,4-дихлор-5-фторпіримідин (1,27 г,

0,760 ммоль) перемішують у суміші MeOH/вода (4:1, 35 мл) при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc (200 мл) та промивають за допомогою 1N HCl (50 мл) та сольового розчину (50 мл). Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують шляхом колонокової хроматографії (силікагель, гексани лінійно зростають до EtOAc:гексани (1:10)), що забезпечує одержання 2-хлор-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинаміну у вигляді світло-коричневої твердої речовини (0,514 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 2,55 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 279 (MH⁺).

2-Хлор-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-4-піримідинамін (0,514 г, 1,85 ммоль), 3-(аміносульфоніл)-4-метиланілін (0,689 г, 3,70 ммоль), та трифтороцтову кислоту (0,186 мл, 2,41 ммоль) об'єднують з iPrOH (6,0 мл) у герметично закритій колбі та нагрівають при 100°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють за допомогою 1N HCl (80 мл). N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (VI-53) виділяють у вигляді білої твердої речовини шляхом фільтрування з відсмоктуванням (0,703 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,08 (bs, 2H), 8,19 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,32 (bs, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,53

(s, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 428 (MH⁺).

N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (0,200 г, 0,467 ммоль), DMAP (40 мг, 0,33 ммоль) та триетиламін (0,118 мл, 0,847 ммоль) перемішують у THF (6,0 мл). Пропіононий ангідрид (0,180 мл, 1,40 ммоль) краплинним способом додають до розчину. Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж ночі. Розчин розбавляють за допомогою етилацетату (50 мл) та промивають за допомогою води (5 x 25 мл) та сольового розчину (10 мл). Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують та випарюють. Залишок суспендують у етилацетаті (25 мл), обробляють ультразвуком та відфільтровують, що приводить до одержання проліків VI-53, 5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіаміну (VI-56; 0,20 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, J = 0,3 та 3,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1 та 7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,56 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 484 (MH⁺).

5-Фтор-N2-(4-метил-3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін (0,125 г, 0,258 ммоль) суспендують у ацетонітрилі (1,5 мл) та воді (1,5 мл) та охолоджують у льодяній бані. Розчин 1N NaOH водн. (0,260 мл) додають краплинним способом. Реакційну суміш перемішують, поки вона не стане прозорою, фільтрують через скляну вату та ліофілізують, що приводить до одержання натрієвої солі проліків VI-56 (незалежно визначають як VI-62). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,17 (bs, 2H), 8,01 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 3H), 4,76 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 484 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують за способом, подібним прикладу 40 або за способами, розкритими у цьому описі або відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки.

VII-31: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,93 □(s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,24 (bs, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (m, 1H) 7,27 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); чистота 99 %; MS (m/e): 427 (MH⁺).

VII-33: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,91 □(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); чистота 95 %; MS (m/e): 471 (MH⁺).

VII-34: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,96 □(s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); чистота 90 %; MS

(m/e): 457 (MH⁺).

VII-32: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(3-оксо-бенз[1,4]оксазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,14 (s, 3H); чистота 96 %; MS (m/e): 427 (MH⁺).

VII-35: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-метил-N4-(4-метил-3-оксо-бензо[1,4]тіазин-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,95 □(s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 3,52 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); чистота 90 %; MS (m/e): 456 (MH⁺).

VI-63: N2-[3-Аміносульфоніл-4-(2-пропіл)феніл]-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,40-9,84 (m, 2H), 8,15 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8 та 8,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 3,77 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,56 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ; LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

VI-64: N4-[4-[2-(Диметиламінокарбонілокси)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,95 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,15 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,22 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 0,89 (t, J = 7,5 Гц, 3H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 531 (MH⁺).

VI-65: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіно)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 5,85 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,48 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 427 (MH⁺).

VI-66: N4-[4-[2-(Диметиламінокарбонілокси)етил]феніл]-5-фтор-N2-(3-пропіоніламіносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27-7,11 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,91 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Гц, 3H); ; LCMS: чистота: 97%.

VI-67: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-[біс(проп-2-ініл)аміно]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 2,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,12 Гц, 4H), 3,17 (t, J = 2,1 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 465 (MH⁺).

VI-68: 5-Фтор-N2-(4-метил-3-метиламіносульфонілфеніл)-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,75 (s, 2H), 8,13 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,57 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (d, J = 4,8 Гц, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 443 (MH⁺).

VI-69: 5-Фтор-N2-{[4-метил-3-((1-метилпіперидин-4-іл)аміносульфоніл)]феніл}-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13-2,99 (m, 2H), 1,66-1,40 (m, 4H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 526 (MH⁺).

VI-70: N2-{3-Аміносульфоніл-4-(1-метилпіперазин-4-іл)феніл}-5-фтор-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4 та 8,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 6,84 (s, 2H), 4,77 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,53-2,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 512 (MH⁺).

VI-71: N4-{4-[2-(Амінокарбоніламіно)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 5,91-5,85 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS: чистота: 87%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

VI-72: N4-{4-[2-(Амінокарбоніламіно)етил]феніл}-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,65 (t, J = 6,6 Гц, 2H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 447 (MH⁺).

VI-73: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(проп-2-інілокси)карбоніламінометил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,72 (bs, 2H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1 та 8,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 4,63 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,48 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 486 (MH⁺).

VI-74: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-{4-[(проп-2-інілокси)карбоніламінометил]феніл}-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,73 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,63 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,48 (t, J = 2,1 Гц, 2H);

LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 471 (MH⁺).

IX-1: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,00 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 1,8 та 9,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 3,42 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 451 (MH⁺).

IX-2: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,03 (bs, 2H), 8,18 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,44 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,43 (t, J = 2,4 Гц, 2H); LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 437 (MH⁺).

VI-75: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,14-8,06 (m, 3H), 8,02 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 2,4 та 5,7 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 478 (MH⁺).

VI-76: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 2,4 та 8,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,67 (dd, J = 2,4 та 6,0 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

VI-77: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,10-8,03 (m, 3H), 7,84 (d, J = 9,0, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,17 (s, 2H), 3,68 (dd, J = 2,7 та 5,7 Гц, 2H), 3,06 (t, J = 2,7 Гц, 1H); LCMS: чистота: 96 MS (m/e): 477 (MH⁺).

VI-78: 5-Фтор-N2-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-N4-[4-(проп-2-інілокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,07 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,45-7,32 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 452 (MH⁺).

IX-3: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,38 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H); LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 451

(MH⁺).

IX-4: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[1-(пропін-3-іл)індол-6-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,70-9,58 (m, 2H), 8,12 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,44 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,38 (m, 1H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 437 (MH⁺).

VI-79: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,92 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,1 та 8,4 Гц, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 2,4 та 5,7 Гц, 2H), 3,06 (t, J = 2,7 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

VI-80: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,77 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,21 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,15 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 2,4 та 5,7 Гц, 2H), 3,06 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 477 (MH⁺).

VI-81: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(проп-2-ініламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,20 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,15 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49-7,34 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 3,70 (dd, J = 2,4 та 5,4 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 2,4 Гц, 1H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 477 (MH⁺).

III-84: N2-[4-(2-N,N-Діетиламіноетил)аміносульфонілфеніл]-5-фтор-N4-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,64 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, 2H, J = 3,6 Гц), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,20 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,76 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 2,42 (m, 6H), 0,87 (t, 6H, J = 7,2 Гц); LCMS (m/z): 539 (MH⁺).

III-76: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 8,09 (d, 2H, J = 2,4 Гц), 7,95 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,34 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 7,24 (d, 4H, J = 6,0 Гц), 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 3,30 (d, 4H, J = 1,2 Гц); LCMS (m/z): 465 (MH⁺).

III-77: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 4,5 Гц), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,80 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,23 (m, 4H), 7,15 (m, 3H), 3,31 (d, 4H, J = 1,2 Гц), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH⁺).

III-78: 5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(4-піридиніл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 8,07 (d, 2H, J = 3,9 Гц), 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,32 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,23 (d, 2H, J = 5,4 Гц), 7,17 (t, 3H, J = 8,1 Гц), 3,30 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 493 (MH⁺).

I-169: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-фторметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,08 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,16 (t, 1H, J = 9,3 Гц), 5,23 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH⁺).

I-170: 5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-піридиніл)-3-метилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,32 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,94 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 6,93 (d, 1H, J = 9,6 Гц), 5,18 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,2 Гц), 2,25 (s, 3H); LCMS (m/z): 509 (MH⁺).

I-171: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-хлорметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,03 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H, J = 2,4 та 9,0 Гц), 7,55 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,35 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 5,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 501 (MH⁺).

I-172: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-фторметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,90-7,81 (m, 3H), 7,51 (t, 2H, J = 7,5 Гц), 7,34 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 449 (MH⁺).

I-173: 5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-піридиніл)-3-фторметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,4 Гц), 7,83 (m, 2H), 7,51 (t, 2H, J = 9,3 Гц), 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,14 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 5,23 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 1H, J = 4,2 Гц); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

I-174: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-хлорметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,42 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,55 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,34 (t, 1H, J = 5,1 Гц), 7,24 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 5,26 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LCMS (m/z): 515 (MH⁺).

IX-54: 5-Фтор-N2-[3-N-(метил)аміносульфоніл-

4-метилфеніл]-N4-[4-(2-піридиніл)-3-

хлорметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,43 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,96 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H, J = 3,0 та 8,8 Гц), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,34 (t, 2H, J = 5,1 Гц), 7,17 (t, 2H, J = 9,0 Гц), 5,26 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, 1H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 529 (MH⁺).

II-11: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,57 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (t, 1H, J = 2,1 Гц), 8,18 (t, 2H, J = 3,3 Гц), 7,99 (d, 1H, J = 7,5 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,44 (m, 4H), 7,32 (s, 2H), 7,13 (d, 2H, J = 9,0 Гц); LCMS (m/z): 453 (MH⁺).

III-85: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну гідрохлорид

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,79 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,80 (d, 3H, J = 8,1 Гц), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,40 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, 3H, J = 4,2 Гц); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

III-86: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіаміну дигідрохлорид

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,85 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 4,2 Гц), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,80 (d, 3H, J = 8,1 Гц), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,41 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, 3H, J = 4,2 Гц); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

II-12: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,08 (d, 2H, J = 3,0 Гц), 7,86 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 7,13; LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

II-13: 5-Фтор-N2-[3-N-(метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,43 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (t, 1H, J = 2,4 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,00 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,2 Гц), 7,84 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,39 (m, 2H), 7,33 (q, 1H, J = 4,2 Гц), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 2,44 (s, 3H), 2,40 (d, 3H, J = 4,5 Гц); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

III-79: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(4-піридиніл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,42 (d, 2H, J = 4,2 Гц), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,61 (t, 4H, J = 9,3 Гц), 7,24 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 7,19 (d, 4H, J = 8,1 Гц), 7,15 (s, 2H), 3,92 (s, 4H); LCMS (m/z): 465 (MH⁺).

I-175: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-хлорметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,71 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 4,1 Гц), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,92 (m, 2H), 7,85 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 7,63 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,41 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 7,19 (s, 2H), 5,33 (s,

2H); LCMS (m/z): 501 (MH⁺).

I-176: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-метилметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,63 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,91 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,85 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,60 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,26 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

II-14: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 12,3 Гц), 8,21 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,86 (d, 4H, J = 6,9 Гц), 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,48 (s, 2H), 7,17 (m, 4H); LCMS (m/z): 453 (MH⁺).

III-87: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-імідазоліл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,51 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J = 3,6 Гц), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,83 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, J = 6,9 Гц), 3,06 (t, 2H, J = 7,2 Гц); LCMS (m/z): 454 (MH⁺).

III-88: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-імідазоліл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,95 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,1 Гц), 7,78 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,54 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,20 (s, 2H), 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,90 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, J = 6,9 Гц), 3,06 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 2,53 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

III-91: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метил-1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,39 (s, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 7,89 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,2 Гц), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,79 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

III-89: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1-імідазоліл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,40 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,95 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,48 (s, 1H), 7,33 (q, 1H, J = 4,5 Гц), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,84 (s, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 3,00 (t, 2H, J = 7,2 Гц), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 482 (MH⁺).

I-177: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-піридиніл)-3-фторметиленоксифеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,72 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 8,21 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,92 (m, 2H), 7,88 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,60 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,50 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,41 (dd, 1H, J = 5,1 та 6,7 Гц), 7,26 (t, 1H, J = 9,3 Гц), 7,21 (s, 2H), 5,31 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH⁺).

III-92: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метил-1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,13 (t, 2H, J = 3,6 Гц), 7,77 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,70 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,55 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,27 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,79 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH⁺).

III-99: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,74 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,27 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,14 (s, 2H), 5,39 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH⁺).

III-95: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[1-(1,2,3-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J = 3,6 Гц), 7,86 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,2 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,73 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 5,74 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH⁺).

III-96: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-[1-(1,2,3-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,60 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 0,9 Гц), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,78 (t, 3H, J = 5,4 Гц), 7,74 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,29 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,15 (s, 2H), 5,59 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH⁺).

III-100: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,50 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (bs s, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,33 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 7,26 (d, 4H, J = 7,5 Гц), 5,37 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH⁺).

III-101: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,46 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,4 Гц), 7,84 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,30 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,55 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH⁺).

III-102: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,01 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,34 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,24 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,38 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 469 (MH⁺).

VII-60: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,73 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 3,94 (t, 2H, J = 8,7 Гц), 3,11 (t, 2H, J = 8,1 Гц), 2,97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH⁺).

VII-61: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,35 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,1 Гц), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 10,5 Гц), 7,18 (m, 4H), 3,94 (t, 2H, J = 8,7 Гц), 3,10 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 2,96 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); LCMS (m/z): 493 (MH⁺).

VII-62: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,36 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,99 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,93 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,2 Гц), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,7 Гц), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 3,94 (t, 2H, J = 8,7 Гц), 3,10 (t, 2H, J = 8,4 Гц), 2,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 507 (MH⁺).

III-93: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(2-метил-1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,39 (s, 2H), 8,09 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 7,33 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 7,12 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,5 Гц), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 482 (MH⁺).

III-97: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-[1-(1,2,3-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,17 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 7,33 (m, 4H), 5,64 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH⁺).

III-98: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-[1-(1,2,3-триазоліл)метил]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 0,9 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,00 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,1 Гц), 7,76 (t, 3H, J = 8,7 Гц), 7,33 (q, 1H, J = 5,1 Гц), 7,26 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 5,58 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 469 (MH⁺).

III-90: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-імідазоліл)фенетил]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,61 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,62 (t, 4H, J = 9,0 Гц), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 6,85 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, J = 6,9 Гц), 3,03 (t, 2H, J = 6,9 Гц); LCMS (m/z): 454 (MH⁺).

VII-63: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1-метилсульфоніл)індолін-5-іл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,57 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,78 (d, 2H, J =

8,4 Гц), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,22 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,13 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 5,4 Гц), 3,12 (t, 2H, J = 8,1 Гц), 2,97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH⁺).

IV-5: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,58 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 2H); LCMS (m/z): 427 (MH⁺).

IV-6: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (t, 2H, J = 3,9 Гц), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,95 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,4 Гц), 7,72 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 2,57 (s, 3H); LCMS (m/z): 441 (MH⁺).

IV-1: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,10 (d, 2H, J = 9,9 Гц), 8,04 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,97 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 7,31 (m, 4H); LCMS (m/z): 427 (MH⁺).

IV-2: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,55 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,12 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,09 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 7,29 (s, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 2,52 (s, 3H); LCMS (m/z): 441 (MH⁺).

IV-7: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,06 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,97 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,92 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,59 (s, 1H), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 2,47 (s, 3H), 2,42 (d, 3H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 455 (MH⁺).

IV-8: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,65 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,98 (s, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,47 (m, 1H); LCMS (m/z): 427 (MH⁺).

IV-3: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,68 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,83 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,66 (m, 5H), 7,13 (s, 2H); LCMS (m/z): 427 (MH⁺).

IV-4: 5-Фтор-N2-[3-(N-метиламіносульфоніл)-4-метилфеніл]-N4-[3-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,51 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 5,1 Гц), 7,33 (q, 1H, J = 4,8 Гц), 7,03 (d, 1H,

J = 8,1 Гц), 2,41 (d, 6H, J = 4,8 Гц); LCMS (m/z): 455 (MH⁺).

II-15: N2-[3,5-біс(аміносульфоніл)феніл]-5-фтор-N4-[4-(3-піридилокси)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,84 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 1,5 Гц), 8,34 (m, 2H), 8,16 (t, 2H, J = 3,6 Гц), 7,93 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,79 (t, 1H, J = 1,5 Гц), 7,50 (s, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (d, 2H, J = 9,0 Гц); LCMS (m/z): 532 (MH⁺).

III-94: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(2-метил-1-імідазолілметил)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,10 (t, 2H, J = 3,9 Гц), 7,92 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,33 (d, 2H, J = 4,8 Гц), 7,25 (s, 2H), 7,11 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 6,76 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH⁺).

I-192: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[4-(3-піридиніл)-метилентіофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 9,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 8,19 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 8,16 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,18 (s, 2H), 4,26 (s, 2H); LCMS (m/z): 483 (MH⁺).

VI-94: N2-(4-аміносульфоніл)феніл-5-фтор-N4-(4-тіометилкарбоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,81 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,11 (br, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,42 (br, 1H), 9,59 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,61; LCMS: чистота: 79,54%; MS (m/e): 406,05 (M-28).

VI-95: N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-N4-(4-тіометилкарбоніл)феніл-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,23 (br, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,90 (dd, J = 8,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,40 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,55; LCMS: чистота: 98,63%; MS (m/e): 420,06 (M-28).

III-41: N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,65-0,72 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,26 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,12 (br, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,42 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,16; LCMS: чистота: 98,07%; MS (m/e): 457,29 (MH⁺).

III-42: N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,65-0,72 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 4,24 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,94 (dt, J = 2,1, 6,6 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,52 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 9,47 (br,

1H), 9,56 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,79; LCMS: чистота: 96,52%; MS (m/e): 457,46 (MH⁺).

III-43: N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,66-0,72 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 4,25 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,28 (br, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,54 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,80 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,18; LCMS: чистота: 99,45%; MS (m/e): 471,57 (MH⁺).

III-125: N2-(4-аміносультфоніл)феніл-N4-[4-(N-карбамоіл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,65 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,14 (br, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,81 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,19 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,87 (br, 2H), 9,55 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,11; LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 431,45 (M-42).

III-126: N2-(3-аміносультфоніл)феніл-N4-[4-(N-карбамоіл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,65 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,28 (br, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 1,2, 3,6 Гц, 1H), 8,94 (br, 2H), 9,50 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,56; LCMS: чистота: 98,40%; MS (m/e): 431,15 (M-42).

III-127: N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(N-карбамоіл-N-пропіл)амінометил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,66 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (br, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,87 (d, J = 8,7 Гц, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,02 (br, 2H), 9,65 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,58; LCMS: чистота: 96,79%; MS (m/e): 445,20 (M-42).

III-35: N2-(4-аміносультфоніл)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,03 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,15 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 4,24 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,13 (br, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,26 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 9,41 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,68; LCMS: чистота: 84,18%; MS (m/e): 445,55 (MH⁺).

III-36: N2-(3-аміносультфоніл)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,03 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,14 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 4,22 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,95 (dt, J = 2,1, 7,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,23 (t, J = 6,0 Гц,

1H), 9,36 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,05; LCMS: чистота: 90,32%; MS (m/e): 445,17 (MH⁺).

III-37: N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-етилкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,03 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,14 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 4,22 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,22 (br, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (dd, J = 2,1, 7,8 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 9,32 (br, 1H), 9,38 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,60; LCMS: чистота: 88,90%; MS (m/e): 459,62 (MH⁺).

III-113: N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(4-аміносультфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,18 (s, 2H), 6,49 (br, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,14 (br, 2H), 7,30 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (br, 2H), 7,63 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,77 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,91; LCMS: чистота: 89,57%; MS (m/e): 432,18 (MH⁺).

III-114: N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(3-аміносультфоніл)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,16 (s, 2H), 6,47 (br, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,78 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,79; LCMS: чистота: 97,93%; MS (m/e): 432,14 (MH⁺).

III-115: N4-(3-амінокарбоніламінометил)феніл-N2-(3-аміносультфоніл-4-метил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 4,17 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 5,53 (br, 2H), 6,43 (t, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,36 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,31; LCMS: чистота: 86,53%; MS (m/e): 446,55 (MH⁺).

III-38: N2-(4-аміносультфоніл)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,64-0,70 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,13 (br, 2H), 7,31 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,18 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,57 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,73 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,90; LCMS: чистота: 98,26%; MS (m/e): 457,49 (MH⁺).

III-39: N2-(3-аміносультфоніл)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,64-0,71 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 4,27 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,55 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 9,67 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,98; LCMS: чистота: 93,15%; MS (m/e): 457,13 (MH⁺).

III-40: N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(3-циклопропілкарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,64-0,70 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 4,26 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,54 (t, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,70 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,36; LCMS: чистота: 98,87%; MS (m/e): 471,61 (MH⁺).

III-122: N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,97 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,67 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,98 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,22 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,16 (br, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 8,14 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,50 (br, 1H), 9,67 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,40; LCMS: чистота: 98,96%; MS (m/e): 474,56 (MH⁺).

III-123: N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,97 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,64 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,16 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,25 (br, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 9,32 (br, 1H), 9,49 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,04; LCMS: чистота: 96,25%; MS (m/e): 474,55 (MH⁺).

III-124: N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[4-(2-етиламінокарбоніламіно)етил]феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,96 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,98 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,20 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,67 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,42; LCMS: чистота: 90,25%; MS (m/e): 488,16 (MH⁺).

III-116: N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,97 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 3,01 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 4,20 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 5,90 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 6,31 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (br, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Гц, 4H), 7,80 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,14 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9,47 (br, 1H), 9,58 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,50; LCMS: чистота: 84,70%; MS (m/e): 460,19 (MH⁺).

III-117: N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,97 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 3,02 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,32 (br, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,93 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 9,70 (br, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 200,97; LCMS: чистота: 94,77%; MS (m/e): 460,13 (MH⁺).

III-118: N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-

N4-(3-етиламінокарбоніламінометил)феніл-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,98 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,02 (p, J = 6,6 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 5,86 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 6,26 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (br, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,34 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,30; LCMS: чистота: 98,09%; MS (m/e): 474,15 (MH⁺).

VII-13: N2-(4-аміносульфоніл)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,22 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,13 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,13 (br, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,14 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 9,40 (br, 1H), 9,61 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,54; LCMS: чистота: 94,58%; MS (m/e): 507,37 (MH⁺).

VII-14: N2-(3-аміносульфоніл)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,22 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,13 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,36 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 9,34 (br, 1H), 9,50 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 201,96; LCMS: чистота: 82,10%; MS (m/e): 507,37 (MH⁺).

VII-15: N2-(3-аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-[(N-етилсульфоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,22 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,13 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,50 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,24 (br, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,07 (m, 2H), 9,30 (br, 1H), 9,39 (br, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): δ - 202,55; LCMS: чистота: 97,17%; MS (m/e): 521,14 (MH⁺).

III-23: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціаноетил-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,198 (s, 1H), 8,984 (s, 1H), 8,015 (bs, 2H), 7,722-7,695 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,259 (s, 1H), 7,179 (s, 2H), 7,126 (s, 1H), 7,098 (s, 1H), 6,965-6,938 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,865-2,792 (m, 4H), 2,438 (s, 3H), 2,171 (s, 3H), LCMS: 441,11 (MH⁺).

III-24: N2-(3-Аміносульфоніл)феніл-N4-(4-ціаноетил-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,315 (s, 1H), 9,047 (s, 1H), 8,061-8,049 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,985 (s, 1H), 7,805-7,778 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,259-7,106 (m, 6H), 2,866-2,816 (m, 4H), 2,173 (s, 3H), LCMS: 427,38 (MH⁺).

III-25: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метил)феніл-N4-(4-ціаноетил-3-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,395 (s, 1H), 8,089 (s, 2H), 7,920-7,891 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,503-7,476 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,315 (s, 1H), 7,175-7,124 (t, 3H), 3,742

(s, 3H), 2,811-2,727 (m, 4H), LCMS: 457,07 (MH⁺).

III-26: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-ціаноетилен-2-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,512 (s, 1H), 9,400 (bs, 1H), 8,123-8,090 (t, 2H), 7,988-7,963 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,500-7,472 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,370-7,249 (m, 4H), 7,160-7,132 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,753 (s, 3H), 2,812-2,708 (m, 4H), LCMS: 443,08 (MH⁺).

IX-46: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □11,120 (s, 1H), 9,541 (s, 1H), 8,194-8,183 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,139 (s, 1H), 7,618-7,604 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,261-7,234 (m, 3H), 6,996-6,983 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,773 (s, 3H), 2,527 (s, 3H), LCMS: 438,36 (MH⁺).

IX-47: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □11,158 (s, 1H), 9,642 (s, 1H), 8,228-8,218 (d, J = 3 Гц, 1H), 8,128 (s, 1H), 8,020-7,996 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,452-7,413 (m, 2H), 7,279 (s, 2H), 7,004-6,992 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,773 (s, 3H), LCMS: 424,32 (MH⁺).

IX-48: N2-(3-Аміносульфоніл-4-фторфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □11,20 (bs, 1H), 9,332 (s, 1H), 8,075-8,057 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 7,573-7,559 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 7,304-7,244 (t, 1H), 6,789 (s, 1H), 3,740 (s, 3H), LCMS: 442,26 (MH⁺).

IX-49: N2-(4-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(5-метоксикарбоніл-тіофен-2-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □11,166 (s, 1H), 9,437 (s, 1H), 8,053 (s, 1H), 7,930-7,901 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,692-7,664 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,591 (s, 1H), 7,113 (s, 2H), 6,808 (s, 1H), 3,757 (s, 3H), LCMS: 423,97 (MH⁺).

III-28: N4-(3-Хлор-4-ціаноетилен-феніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □12,029 (s, 1H), 9,586 (s, 1H), 9,509 (s, 1H), 8,149-7,137 (m, 2H), 8,041-8,012 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,873 (s, 1H), 7,849-7,821 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,371-7,343 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,252-7,225 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,996-2,952 (t, 2H), 2,843-2,797 (t, 2H), 2,273-2,199 (q, 2H), 0,906-0,857 (t, 3H), LCMS: 517,38 (MH⁺).

III-29: N4-(3-Хлор-4-ціаноетилен-феніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-пропіонаміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіаміну натрієва сіль

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,395 (s, 1H), 9,306 (s, 1H), 8,097-8,085 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,922-7,875 (m, 2H), 7,840 (s, 1H), 7,780-7,754 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,375-7,347 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,997-6,970 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,991-2,945 (t, 2H), 2,837-2,788 (t, 2H), 2,421 (s, 3H), 1,938-1,863 (q, 2H), 0,873-0,824 (t, 3H), LCMS: 514,83 (MH⁺).

VII-73: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,527 (s, 1H), 9,460 (s, 1H), 9,356 (s, 1H), 8,077 (s, 2H), 8,030-8,010 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,889 (s, 1H), 7,850 (s, 1H), 7,297-7,268 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,219 (s, 2H), 7,076-7,048 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,382 (s, 1H), 3,146 (s, 3H), 2,339 (s, 2H), 2,076 (s, 1H), LCMS: 454,92 (MH⁺).

VII-74: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(2-гідрокси-4-метилхінолін-6-іл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □11,531 (s, 1H), 9,502 (s, 1H), 9,468 (s, 1H), 8,117-7,900 (m, 3H), 7,303-7,243 (m, 3H), 3,150 (s, 3H), 2,352 (s, 2H), 2,074 (s, 1H), LCMS: 440,94 (MH⁺).

III-30: N4-(4-Ціаноетилен-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-(4-метил-3-аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,647 (s, 1H), 9,506 (s, 1H), 8,345-8,319 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,152-8,141 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,065 (s, 1H), 7,941 (s, 1H), 7,891-7,864 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,541-7,513 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,244 (s, 2H), 7,193-7,166 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,044-2,998 (t, 2H), 2,883-2,836 (t, 2H), LCMS: 495,62 (MH⁺).

III-31: N4-(4-Ціаноетилен-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,603 (s, 1H), 8,341-8,313 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,175-8,164 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,059 (s, 1H), 7,948 (s, 2H), 7,546-7,517 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,385-7,348 (m, 2H), 3,044-2,996 (t, 2H), 2,882-2,834 (t, 2H), LCMS: 481,55 (MH⁺).

III-47: N4-[4-(2-Амінокарбоксилетил)феніл]-5-фтор-N2-(4-метил-3-аміносульфонілфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,374 (s, 1H), 9,258 (s, 1H), 8,115 (s, 1H), 8,056-8,044 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,909-7,881 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,699-7,670 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,269-7,128 (m, 6H), 6,740 (s, 1H), 2,799-2,748 (t, 2H), 2,370-2,319 (t, 2H), LCMS: 445,11 (MH⁺).

III-48: N4-[4-(2-Амінокарбоксилетил)феніл]-N2-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,486 (s, 1H), 9,301 (s, 1H), 8,094 (bs, 2H), 7,969-7,942 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,374-7,341 (m, 2H), 7,248 (bs, 3H), 7,164-7,137 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,743 (s, 1H), 2,800-2,750 (t, 2H), 2,370-2,321 (t, 2H), LCMS: 431,10 (MH⁺).

III-49: N4-[4-(2-Амінокарбоксилетил)феніл]-N2-(4-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,594 (s, 1H), 9,372 (s, 1H), 8,125-8,112 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,818 (s, 1H), 7,788 (s, 1H), 7,627-7,591 (m, 4H), 7,283 (s, 1H), 7,191-7,163 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,735 (s, 1H), 2,821-2,773 (t, 2H), 2,391-2,342 (t, 2H), LCMS: 431,05 (MH⁺).

VII-21: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3,4-дигідро-(1H)-хінолін-2-он-6-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ □9,981 (s, 1H), 9,306 (s, 1H), 8,042-8,017 (m, 2H), 7,898-7,869 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,565-7,515 (m, 2H), 7,148-7,120 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,817-6,789 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,863-2,814 (t, 2H), LCMS: 443,05 (MH⁺).

VII-75: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-N,N'-диметиламін-хінолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,393 (s, 2H), 8,270 (s, 1H), 8,081 (bs, 2H), 7,944-7,903 (m, 2H), 7,789-7,781 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,508-7,478 (d, J = 9 Гц, 1H), 7,124-7,065 (m, 3H), 3,146 (s, 6H), LCMS: 467,99 (MH⁺).

VII-76: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(2-N,N'-диметиламін-хінолін-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,518 (s, 1H), 9,446 (s, 1H), 8,266 (s, 1H), 8,118-8,017 (m, 3H), 7,953-7,921 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,516-7,485 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,331 (s, 2H), 7,265 (s, 2H), 7,099-7,068 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,147 (s, 6H).

III-51: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[(1-етилпіразоліл-5-амінокарбонілметиле)н]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,50 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,93 (bs, 2H), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,50 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 3,66 (s, 2H), 1,24 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 511 (MH⁺).

III-52: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-N4-[(1-етилпіразоліл-5-амінокарбонілметиле)н]феніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J = 10,8 Гц), 7,93 (d, 2H), 7,75 (d, 2H, J = 7,8 Гц), 7,29 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 6,9 Гц), 3,66 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J = 6,3 Гц); LCMS: чистота: 87%; MS (m/e): 525 (MH⁺).

III-50: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N-4-[4(1-метилпіразоліл-3-амінокарбонілметиле)н]феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 6,6 Гц), 7,69 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,49 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 2H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 497 (MH⁺).

IV-12: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,40 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 8,15 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,55 (t, 1H, J = 7,8 Гц), 7,44 (d, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

IV-9: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N,N'-диметиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,75 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,56 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H, J = 2,7 Гц), 8,10 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,38 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 2,62 (s, 6H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

IV-10: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N,N'-диметиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 8,16 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,11 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,85 (m, 2H), 7,58 (t, 1H, J = 8,1 Гц), 7,39 (d, 1H, 8,7 Гц), 7,21 (m, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,48 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 481 (MH⁺).

IV-11: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-(N-метиламіносульфоніл)феніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 453 (MH⁺).

VI-34: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилфеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 7,90 (d, 2H, J = 9 Гц), 7,80 (s, 2H), 7,30 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,03 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 488 (MH⁺).

VI-35: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,94 (bd, 1H, J = 6,9 Гц), 7,69 (d, 2H, J = 9 Гц), 7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 1,28 (s, 9H); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 416 (MH⁺).

VI-36: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 3,3 Гц), 7,86 (bdd, 1H, J = 8,1 Гц), 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,21 (bs, 2H), 7,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 430 (MH⁺).

VI-37: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,28 (bs, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 3,9 Гц), 7,86 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,75 (bd, 1H), 7,64 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,33 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,01 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 460 (MH⁺).

VI-38: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 8,36 (bdd, 1H, J = 9 Гц), 8,21 (bd, 1H, J = 2,1 Гц), 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,07 (s, 1H), 7,89 (bd, 1H, J = 6,9 Гц), 7,62 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 2H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

VI-39: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,74 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,38 (bd, 1H, J = 8,7 Гц), 8,17 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,61 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,25 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,09 (s, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 477 (MH⁺).

VI-40: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,38 (bd, 1H, J = 9 Гц), 8,17 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 9 Гц), 7,04 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,21 (s, 1H); LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 507 (MH⁺).

VI-41: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторфеніл)-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 463 (MH⁺).

VI-42: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,15 (bdd, 1H, J = 2,7 Гц), 8,00 (bdd, 1H, J = 1,5 та 9,0 Гц), 7,91 (d, 2H, J = 8,1 Гц), 7,47 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,32 (d, 2H, J = 8,7 Гц); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 478 (M⁺).

IX-21: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 460 (MH⁺).

VI-43: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-трет-бутилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,09 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,00 (dd, 1H, J = 2,7 та 8,7 Гц), 7,66 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,44 (s, 2H), 7,36 (m, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 451 (MH⁺).

VI-44: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(3-хлор-4-трифторметил-феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 87%; MS (m/e): 497 (MH⁺).

III-62: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-(4-бензилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,02 (bs, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,69 (bdd, 1H, J = 9,3 Гц), 7,47-7,31 (m, 9H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 9 Гц); LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 450 (M⁺).

III-63: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(4-бензилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,70 (bd, 1H, J = 8,7 Гц), 7,46-7,14 (m, 10 H), 5,19 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 465 (MH⁺).

III-64: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-N4-(4-бензилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,65 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,02 (dd, 1H, J = 2,7 та 9 Гц), 7,81 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,70 (dd, 1H, J = 2,7 та 9 Гц), 7,39 (m, 8H), 7,19 (d, 2H, J = 9 Гц), 5,20 (s, 2H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 485 (MH⁺).

III-65: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метокси-5-метилфеніл)-N4-(4-бензилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 2H), 8,08 (bs, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (bd, 1H, J = 8,7 Гц), 7,37 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 495 (MH⁺).

VI-45: N2-(3-Аміносульфоніл-4-ізо-пропілфеніл)-N4-(3-хлор-4-метокси-феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,25 (s, 2H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,79 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 7,57 (dd, 1H, J = 1,8 та 8,7 Гц), 7,45 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 8,83 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

RIX-22: N2-(3-Аміносульфоніл-4-ізо-пропілфеніл)-N4-(2-ціанобензофуран-5-іл)-5-фтор-

2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 1,8 Гц), 8,10 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,03 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,70 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,32 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Гц); LCMS: чистота: 95%; MS (m/e): 467 (MH⁺).

I-8: N2-(3-Аміносульфоніл-4-ізо-пропілфеніл)-N4-(4-ціанометиленоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,71 (bs, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 4,2 Гц), 7,95 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,82 (dd, 1H, J = 2,1 та 8,4 Гц), 7,71 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,36 (s, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 9,3 Гц), 5,25 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,9 Гц); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 457 (MH⁺).

N4-(4-Аміносульфонілметилфеніл)-N2-(3-аміносульфоніл-4-метил-феніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,43 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H, J = 2,4 та 8,4 Гц), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,29 (d, 2H, J = 8,4 Гц), 7,22 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 6,80 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); LCMS: чистота: 99%; MS (m/e): 468 (MH⁺).

VI-46: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,26 (bs, 2H), 8,24 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,87 (s, 1H), 7,70 (bd, 1H, J = 8,1 Гц), 7,60 (d, 2H, J = 9 Гц), 7,34 (bs, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,04 (d, 2H, J = 9 Гц), 4,75 (q, 2H, J = 8,7 Гц); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

VI-47: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,20 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,8 Гц), 7,89 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,34 (bs, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,75 (q, 2H, J = 9 Гц); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 458 (MH⁺).

VI-48: N2-(3-Аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-N4-(4-трифторметилметиленоксифеніл)-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,23 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 4,5 Гц), 8,10 (d, 1H, J = 2,1 Гц), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 та 9 Гц), 7,62 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,54 (bs, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 9 Гц), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 4,75 (q, 2H, J = 6 Гц); LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 492 (M⁺).

V-16: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-(2-ціаноетил-бензотіофен-5-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,423 (s, 2H), 8,305 (s, 1H), 8,096-8,070 (m, 2H), 7,938-7,903 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,846-7,818 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,670-7,634 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,233-7,217 (m, 3H), 7,154-7,127 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,238-3,192 (t, 2H), 2,974-2,928 (t, 3H), 2,065 (s, 3H); LCMS: 482,90 (MH⁺).

IX-45: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[(4R)-1-(2-ціаноацетил)-піролідін-4-іл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,324 (s, 1H), 8,540 (s, 1H), 7,904-7,891 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,670-7,650 (d, J = 6 Гц, 1H), 7,579-7,557 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,185 (s,

1H), 7,158 (s, 1H), 4,673 (bs, 1H), 3,705 (bs, 1H), 3,552-3,457 (m, 2H), 3,371-3,355 (m, 1H), 2,186 (bs, 1H), 2,032-1,979 (m, 1H), LCMS: 434,42 (MH⁺).

VI-113: N2,N4-біс-(3-аміносульфонілфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,75 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, 2H, J = 7,2 Гц), 7,94 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,27 (s, 2H): LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 440 (MH⁺).

VI-114: N2,N4-біс-(3-аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,61 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,23 (d, 2H, J = 2,1 Гц), 8,11 (d, 2H, J = 1,8 Гц), 8,02 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,24 (s, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 2,55 (s, 6H): LCMS: чистота: 89%; MS (m/e): 468 (MH⁺).

VI-115: N2,N4-біс-(3-аміносульфоніл-4-хлорфеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,28 (d, 1H, J = 3,0 Гц), 8,24 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 8,20 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,01 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H): LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 508 (MH⁺).

IX-17: N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-ціанометил-1H-індол-6-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 94%; MS (m/e): 537 (MH⁺).

IX-18: N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-ціанометил-1H-індол-7-іл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 537 (MH⁺).

VI-116: N2-[3-Аміносульфоніл-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 523 (MH⁺).

IX-19: N4-(3-ціанометил-1H-індол-5-іл)-5-фтор-N2-[3-(1-метил-4-амінопіперадин)сульфоніл-4-метилфеніл]-2,4-піримідиндіамін

LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 549 (MH⁺).

I-78: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,88 (s, 2H): LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

I-79: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,50 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,17 (m, 3H), 3,88 (s, 2H): LCMS: чистота: 91%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

I-80: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,11 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 6,6 Гц), 7,58 (s, 2H), 7,35 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,26 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,19 (s, 3H): LCMS: чистота: 92%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

I-81: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метил-4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,23 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,18 (s, 3H): LCMS: чистота: 98%; MS (m/e): 470 (MH⁺).

I-82: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[3-хлор-4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,4 Гц), 7,85 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,26 (s, 1H), 3,97 (s, 2H): LCMS: чистота: 97%; MS (m/e): 476 (MH⁺).

I-83: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[3-хлор-4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,13 (d, 1H, J = 3,3), 7,89 (d, 1H, J = 2,1), 7,85 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 9,0 Гц), 7,21 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,49 (s, 3H): LCMS: чистота: 90%; MS (m/e): 490 (MH⁺).

I-84: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-5-фтор-N4-[3-метокси-4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, 1H), .50 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Гц), 7,53 (d, 1H, J = 9,3 Гц), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H): LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

I-85: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-5-фтор-N4-[3-метокси-4-(N-ціаноацетил)амінофеніл]-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9,55 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,08 (t, 3H, J = 2,4 Гц), 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Гц), 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Гц), 7,53 (d, 1H, J = 9,6 Гц), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,8 Гц), 3,96 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H): LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 486 (MH⁺).

I-86: N2-(3-Аміносульфонілфеніл)-N4-[4-(N-ціаноацетил-N-метил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,17 (d, 1H, J = 3,6 Гц), 8,13 (s, 1H), 7,92 (t, 3H, J = 8,1 Гц), 7,40 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,17 (s, 3H): LCMS: чистота: 96%; MS (m/e): 457 (MH⁺).

I-87: N2-(3-Аміносульфоніл-4-метилфеніл)-N4-[4-(N-ціаноацетил-N-метил)амінофеніл]-5-фтор-2,4-піримідиндіамін

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,12 (s, 2H), 7,94 (d, 2H, J = 8,7 Гц), 7,86 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 7,31 (d, 2H, J = 9,0 Гц), 7,28 (d, 3H, J = 8,4 Гц), 3,60 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,49 (s, 3H): LCMS: чистота: 93%; MS (m/e): 471 (MH⁺).

Приклад 41

Дослідження Ramos В-клітинної лінії, стимульованої за допомогою IL-4

В-клітини, стимульовані за допомогою цитокіну Інтерлейкіну-4 (IL-4), активують JAK/Stat шлях через фосфорилування JAK сімейства кіназ, JAK-1 та JAK-3, які у свою чергу фосфорилують та активують транскрипційний фактор Stat-6. Один з генів, апрегульованих активованим Stat-6, являє собою IgE рецептор низької афінності, CD23. Для дослідження ефекту інгібіторів на JAK сімейство кіназ, Ramos В клітини людини стимулюють за допомогою IL-4 людини.

Ramos В-клітинну лінію придбали у ATCC

(ATCC Catalog No. CRL-1596). Клітини культивують у RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, Cat No. 10-040-CM) з 10 % бичачою плідною сироваткою (FBS), дезактивують теплом (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, Cat No. 12106-500M) відповідно до ATCC протоколу розповсюдження. Клітини підтримують при щільності $3,5 \times 10^5$. За день до експерименту, Ramos В-клітини розводять до $3,5 \times 10^5$ клітин/мл для забезпечення знаходження їх у фазі логарифмічного зростання.

Клітини центрифугують та суспендують у RPMI з 5% сироваткою. 5×10^4 клітин використовують на лунку у 96-лунковому планшеті культури тканини. Клітини перед-інкубують зі сполукою або контролем - DMSO наповнювачем (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat No. D2650) впродовж 1 години у 37 °C інкубаторі. Потім клітини стимулюють за допомогою IL-4 (PeproTech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat No. 200-04) для кінцевої концентрації 50 один./мл впродовж 20-24 годин. Потім клітини центрифугують та забарвлюють з анти-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, Cat No. 555711) та аналізують за допомогою FACS. Визначення проводять, використовуючи BD LSR I Систему протокового цитометру, замовлену з Becton Dickinson Biosciences of San Jose, California. IC₅₀, розраховані базуючись на результатах цього дослідження, забезпечені у ТАБЛИЦІ XII.

Приклад 42

Дослідження проліферації первинних Т-клітин людини, що стимулюють за допомогою IL-2

Первинні Т-клітини людини, одержані з периферичної крові та перед-активовані шляхом стимуляції Т-клітинного рецептору та CD28, проліферуються *in vitro* у відповідь на цитокін Інтерлейкін-2 (IL-2). Ця проліферативна відповідь залежить від активації JAK-1 та JAK-3 тирозинкіназ, які фосфорилують та активують транскрипційний фактор Stat-5.

Первинні Т-клітини людини отримують наступним способом. Цільну кров одержують від здорових волонтерів, змішують 1:1 з PBS, розшаровують у Фікол-гіпак середовищі (Ficoll Nyraque) (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catalog #17-1440-03) у 2:1 співвідношенні кров/PBS:фікол та центрифугують впродовж 30 хвилин при 4°C при 1750 об./хвил.. Лімфоцити на границі розділу сироватка:фікол виділяють та промивають двічі за допомогою 5 об'ємів PBS. Зазначені клітини знову суспендують у середовищі Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, Catalog #400-103), що містить 40 од./мл рекомбінантного IL2 (R та D Systems, Minneapolis, MN, Catalog #202-IL (20 µg)) та висіюють у колбі, попередньо покритій за допомогою 1 мкг/мл анти-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catalog #555336) та 5 мкг/мл анти-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea California, Catalog #IM1376). Первинні Т-клітини стимулюють впродовж 3-4 днів, потім переносять у свіжу колбу та підтримують у RPMI з 10% FBS та 40 од./мл IL-2.

Первинні Т-клітини промивають двічі з PBS для видалення IL-2 та знову суспендують у середовищі Yssel при 2×10^6 клітин/мл. По 50 мкл клітинної суспензії, що містить 80 од./мл IL-2, дода-

ють до кожної лунки плоскодонного 96-лункового чорного планшета. Для кожного нестимульованого контролю, у останню колонку на планшеті не вводять IL-2. Сполуки серійно розводять у диметилсульфоксиді (DMSO, 99,7% чистоти, протестований на клітинні культури, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catalog No. D2650) з 5 мМ у 3-разових розведеннях, та потім розводять 1:250 у середовищі Yssel. 50 мкл 2X сполуки додають у лунку у двох екземплярах та клітини залишають проліферуватися впродовж 72 годин при 37°C.

Проліферацію вимірюють, використовуючи CellTiter-Glo[®] люмінесцентне дослідження життєздатності клітин (Luminescent Cell Viability Assay) (Promega), яке визначає кількість життєздатних клітин у культурі, що базується на кількісному визначенні присутнього АТФ, як індикаторі метаболічно активних клітин. Субстрат розморожують відтаюванням та залишають досягти кімнатної температури. Після змішування разом реагенту Cell Titer-Glo та розріджувача, 100 мкл додають до кожної лунки. Планшети змішують на орбітальному шейкері впродовж двох хвилин для спричинення лізису та інкубують при кімнатній температурі впродовж ще десяти хвилин для забезпечення урівноваження сигналу. Визначення проводять, використовуючи Wallac Victor2 1420 багатомітковий лічильник, замовлений з Perkin Elmer, Shelton, CT. IC₅₀, розраховані базуючись на результатах цього дослідження, забезпечені у ТАБЛИЦІ XII.

Приклад 43

A549 Епітеліальна лінія, стимульована за допомогою IFN γ

A549 легеневі епітеліальні клітини апрегулюють ICAM-1 (CD54) поверхневу експресію у відповідь на цілий ряд різних стимулювань. Тому, використовуючи ICAM-1 експресію як індикатор, ефекти сполуки на різні сигнальні шляхи можуть бути оцінені на тому ж типі клітин. IFN γ апрегулює ICAM-1 через активацію JAK/Stat шляху. У цьому прикладі, оцінюють апрегулювання ICAM-1 за допомогою IFN γ .

A549 легеневу епітеліальну карциномну клітинну лінію одержують з Американської колекції типових культур. Рутинне культивування проводять у F12K середовищі (Mediatech Inc., Lenexa, KS, Cat. No. 10-025-CV) з 10% бичачою плідною сироваткою, 100 I.U.(міжнародні одиниці) пеніциліну та 100 нг/мл стрептоміцину (повне F12k середовище). Клітини інкубують у насиченій атмосфері 5% CO₂ при 37 °C. Перед використанням у дослідженні, A549 клітини промивають за допомогою PBS та трипсинізують (Mediatech Inc., Cat. No. 25-052-CI) для підняття клітин. Трипсинову клітинну суспензію нейтралізують за допомогою повного F12K середовища та центрифугують для осадження клітин. Клітинний осад у пробірці після центрифугування знову суспендують у повному F12K середовищі при концентрації $2,0 \times 10^5$ /мл. Клітини висіюють при 20.000 на лунку, 100 мкл загальний об'єм, у плоскодонному планшеті тканини культури та залишають прикріплюватися впродовж ночі.

На другий день, A549 клітини перед-інкубують з 2,4-заміщеною піримідиндіамінною тестовою

сполукою або DMSO (контроль) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catalog No. D2650) впродовж 1 години. Потім клітини стимулюють з IFN γ (75 нг/мл) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat. No. 300-02) та залишають інкубуватися впродовж 24 годин. Кінцевий інтервал доз тестової сполуки становить від 30 мкМ до 14 нМ у 200 мкл F12K середовища, що містить 5% FBS, 0,3% DMSO.

На третій день, клітинне середовище видаляють та клітини промивають за допомогою 200 мкл PBS (фосфат-забуферений сольовий розчин). Кожну лунку трипсинізують для дисоціації клітин, потім нейтралізують додаванням 200 мкл повного F12K середовища. Клітини осаджують центрифугуванням та забарвлюють за допомогою APC кон'югованого мишиного анти-людського ICAM-1 (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catalog #559771) антитіла впродовж 20 хвилин при 4 °C. Клітини промивають за допомогою льодяно-холодного FACS буферу (PBS + 2% FBS) та поверхневу ICAM-1 експресію аналізують за допомогою проточної цитометрії. Визначення проводять, використовуючи BD LSR I систему проточного цитометру, замовлену з BD Biosciences of San Jose, California. Отриману суміш пропускають для відсіювання живих клітин та розраховують середнє геометричне (Becton-Dickinson CellQuest програмне забезпечення версія 3,3, Franklin Lakes, NJ). Будують графік залежності середнього геометричного до концентрації сполуки для створення дозозалежної характеристичної кривої. IC $_{50}$, розраховані базуючись на результатах цього дослідження, забезпечені у ТАБЛИЦІ XII.

Приклад 44

U937 IFN γ ICAM1 FACS дослідження

U937 людські моноцитарні клітини апрегулюють ICAM-1 (CD54) поверхневу експресію у відповідь на цілий ряд різних стимулювань. Тому, використовуючи ICAM-1 експресію як індикатор, ефекти сполуки на різні сигнальні шляхи можуть бути оцінені на тому ж типі клітин. IFN γ апрегулює ICAM-1 через активацію JAK/Stat шляху. У цьому прикладі, оцінюють апрегулювання ICAM-1 за допомогою IFN γ .

U937 моноцитарну лінію клітин людини одержують з ATCC з Rockville Maryland, каталожний номер CRL-1593,2, та культивують у RPMI-1640 середовищі, що містить 10% (об'єм/об'єм) FCS. U937 клітини вирощують у 10% RPMI. Потім клітини поміщають при концентрації 100.000 клітин на 160 мкл у 96-лункові плоскодонні планшети. Потім тестові сполуки розбавляють наступним чином: 10 мМ тестової сполуки розбавляють 1:5 у DMSO (3 мкл 10 мМ тестової сполуки у 12 мкл DMSO), що супроводжують 1:3 серійним розведенням тестової сполуки у DMSO (6 мкл тестової сполуки серійно розводять у 12 мкл DMSO, що приводить до одержання 3-разових розведень). Потім 4 мкл тестової сполуки переносять у 76 мкл 10% RPMI, що при-

водить до одержання 10X розчину (100 мкМ тестової сполуки, 5% DMSO). Для контрольних лунок, 4 мкл DMSO розводять у 76 мкл 10% RPMI.

Дослідження проводять у двох екземплярах з 8 точками (8 концентрацій 3-разового розведення з 10 мкл) та з 4 лунками тільки DMSO (контрольні лунки) при умовах стимулювання та з 4 лунками тільки DMSO при нестимульованих умовах.

Планшет розведеної сполуки змішують 2X, використовуючи мультимек (Beckman Coulter of Brea, California) та потім 20 мкл розведених сполук переносять у 96-лунковий планшет, що містить 160 мкл клітин, які потім змішують двічі знову при низьких швидкостях. Клітини та сполуки потім передінкубують впродовж 30 хвилин при 37 °C з 5% CO $_2$.

10X суміш стимулювання отримують шляхом одержання 100 нг/мл розчину IFN γ людини у 10% RPMI. Клітини та сполуку потім стимулюють за допомогою 20 мкл IFN γ суміші стимулювання, що приводить до одержання кінцевої концентрації 10 нг/мл IFN γ , 10 мкМ тестової сполуки, та 0,5% DMSO. Клітини тримають в умовах для стимулювання впродовж 18-24 годин при 37 °C з 5% CO $_2$.

Клітини переносять у 96-лунковий круглодонний планшет для забарвлення та потім тримають на льоду протягом процедури забарвлення. Клітини осаджують центрифугуванням при 1000 об./хвил. впродовж 5 хвилин при 4 °C, після чого надосадову рідину видаляють. Після видалення надосадової рідини, 1 мкл APC кон'югованого мишиного анти-людського ICAM-1 антитіла додають на 100 мкл FACS буферу. Потім клітини інкубують на льоду у темноті впродовж 30 хвилин. Після інкубування додають 150 мкл FACS буферу та клітини центрифугують при 1000 об./хвил. впродовж 5 хвилин при 4 °C, після чого надосадову рідину видаляють. Після видалення надосадової рідини додають 200 мкл FACS буферу та клітини знову суспендують. Після суспендування, клітини центрифугують при 1000 об./хвил. впродовж 5 хвилин при 4 °C. Потім надосадову рідину видаляють перед ресуспендуванням клітин у 150 мкл FACS буферу.

Визначення проводять, використовуючи BD LSR I систему проточного цитометру, замовлену з BD Biosciences of San Jose, California. Живі клітини пропускають для відсіювання живих клітин та вимірюють середнє геометричне ICAM-APC (Becton-Dickinson CellQuest програмне забезпечення версія 3,3, Franklin Lakes, NJ). Аналізують як % живих клітин, так і ICAM-1 експресію. Дослідження тестових сполук проводять паралельно з контрольною сполукою відомої активності. EC $_{50}$ для контрольної сполуки становить, як правило, 40-100 нМ. IC $_{50}$, розраховані базуючись на результатах цього дослідження, забезпечені у ТАБЛИЦІ XII.

ТАБЛИЦЯ XII

Сполука	Приклад 41	Приклад 42	Приклад 43	Приклад 44
I-1	0,36551	9,89222	18,4509	35,3335
I-2	0,53194			
I-3	0,10738	0,98708	9999	
I-4	0,04905	0,17843	4,85721	
I-5	1,64619		29,901	
I-6	0,52212		20,9805	9999
I-7	0,12002	0,50172		
I-8	0,0587	0,1743	9999	0,41
I-9	0,23306	0,48494	15,6334	0,78723
I-10	0,02551	0,09568	6,54622	0,26124
I-11	0,02333	0,03929	17,6237	0,3294
I-12	0,03694	0,05968	3,19514	0,22195
I-13	0,00627	0,00505	1,34069	0,0435
I-14	0,01296	0,01149	0,61167	0,04176
I-15	0,30896	1,18318		4,96519
I-16	0,12424	0,4356	7777	
I-17	0,0487	0,04318	2,34513	0,36534
I-18	0,28251	1,48925	8888	2505,23
I-19	0,50856	1,04177	24,8675	10,0825
I-20	0,03672	0,06619	6,53867	0,33882
I-21	0,09302	0,25767	22,7159	0,8223
I-22	0,23636	0,94439	14,3679	4,43304
I-23	0,03013	0,08823	9999	0,45476
I-24	0,05422	0,29639	9999	1,04466
I-25	0,05582	1,6129	25,3098	8888
I-26	0,03781	0,40073	4,23449	0,42446
I-27	0,06186	0,91443	3,48033	0,53438
I-28	0,06454	0,5598	7777	1,89233
I-29	0,1196	0,50183		
I-30	5,43333	3,57085		
I-31	4,62505			
I-32	0,16136	2,78095	5,49713	1,96749
I-33	0,0965	0,1705	8888	0,89708
I-34	0,06229	0,80566	7777	1,05493
I-35	0,04696	1,1331	8,58425	1,82151
I-36	8,80466	9999		
I-37	0,49851	3,68499		5,73717
I-38	6,44228			
I-39	0,84081			9,32297
I-40	0,30838		31,0382	3345,23
I-41	0,03738		10,15	
I-42	0,02408		8888	
I-43	0,01826	0,18317	36,6502	0,77073
I-44	0,05316	0,34166	9999	5,06833
I-45	0,1036	0,83377	17,0422	3,63512
I-46	0,11322	0,40872	9999	0,75129
I-47	0,12011	0,55068		0,75908
I-48	1,40357			
I-49	2,31794	5,55983		
I-50	0,37337			25,1264
I-51	0,26268	2,11715		32,1941
I-52	0,15228	5,30087	9999	68,6571
I-53	0,23595			12,2055
I-54	0,27682			7,15982
I-55	9999			
I-56	0,10355	0,2618	4,97271	0,42424
I-57	0,02161	0,05314	9999	0,13971
I-58	0,00505	0,01925	0,73026	0,06599

I-59	0,00655	0,02487	0,94741	0,05766
I-60	0,10288	2,17439	7,89243	0,84765
I-61	0,04586	0,12299	8888	0,42748
I-62	0,10056	0,37599	3,52859	0,73487
I-63	0,16924	1,31421	34,3138	0,69103
I-64	0,11281	1,87772	5,16607	1,15237
I-65	0,09651	0,04731	8888	0,31629
I-66	0,10306	0,28704	9999	0,68933
I-67	0,03322	0,15663	4,61611	0,23869
I-68	0,18704	0,48243	4,96049	0,91274
I-69	0,11784	1,02837	5,64408	5000,08
I-70	0,06138	0,57305	3,43038	0,384
I-71	0,06178	0,13591	3,26769	0,32803
I-72	0,05239	0,30295	3,30881	0,57377
I-73	0,11976	0,7281	5,55843	1,06264
I-74	0,24475	1,49815	10,7945	1,75731
I-75	0,19865	3,3	7777	3,1
I-76	0,10102	0,19585	5,13601	1,12224
I-77	0,14716	1,61795		
I-78	0,6349	1,2051		
I-79	0,4606	1,0611		
I-80	0,3649	0,4697		
I-81	0,3597	0,9566		
I-82	0,2439	1,3819		
I-83	0,158	1,7561	14,9	
I-84	1,4005			
I-85	0,7913			
I-86	0,9162			
I-87	1,0381			
I-88	1,07518			
I-89	5,49992		9999	
I-90	0,40109	2,19063		6,16341
I-91	2,03142			
I-92	0,16624	0,54302	9999	15,59
I-93	0,26489	1,17393	23,774	11,0701
I-94	0,34492	0,56287		5,66845
I-95	0,11825	0,32508	9999	6,3
I-96	0,13177	0,77151	40,8692	3,30063
I-97	0,21244	0,86883	31,0729	27,4081
I-98	0,29451		37,2587	10,9783
I-99	0,06863	0,14752	9999	3,77549
I-100	0,38027		9999	6670,09
I-101	0,32832		51,1576	36,6028
I-102	0,21893	0,21079	43,7663	15,5943
I-103	1,24843		9999	
I-104	1,42542		9999	
I-105	1,1675		9999	
I-106	2,95316			
I-107	1,51103			
I-108	0,14545	0,14758	9999	3,97385
I-109	0,30527	0,20336	25,9633	9,93933
I-110	0,35788	0,25307	20,584	3,92933
I-111	0,89035		9999	
I-112	2,36464		9999	
I-113	0,16466	1,6854	9999	13,5121
I-114	0,44754	6,70638	9999	9999
I-115	0,79259		7777	
I-116	0,27394	0,97166	9999	4455,33
I-117	0,35266	0,30095	36,4268	14,5685
I-118	0,292	0,55723		2,42563
I-119	0,21095	2,43898	9,67128	11,8985
I-120	0,20071	0,27964	19,9754	4,45634

365

96265

366

I-121	0,18382	0,63384	14,5419	2,98512
I-122	0,29151	3,5	9999	15,6681
I-123	0,15927	0,22497	12,8283	2,2221
I-124	0,10241	0,34199	10,373	1,33026
I-125	0,53802			
I-126	0,35476	0,60989		7,20132
I-127	0,2333	0,50965		2,5105
I-128	0,87135			
I-129	0,61228			
I-130	0,60114	1,73251		
I-131	0,26226	3,78086		2,99277
I-132	0,35129	0,46431		2,71959
I-133	0,23656	1,34872		9999
I-134	0,17762	0,50998	9999	3,23999
I-135	0,11208	0,10418	3,24251	1,82933
I-136	0,13205	0,19642	8,11382	1,64002
I-137	0,38672	1,09918	9999	29,5795
I-138	0,4607	0,22286	91,4861	9,46799
I-139	0,37466	0,24038	11,5578	3,26019
I-140	0,38751			
I-141	0,1625	0,66903	15,6032	
I-142	0,15485	0,85438	9999	
I-143	1,19256			
I-144	1,00541			
I-145	0,54156	0,3493		
I-146	0,36436		7777	9999
I-147	0,07985	0,17442	7777	9999
I-148	0,06117	0,24003	9999	9999
I-149	0,1613	0,19724		14,7293
I-150	0,06569	0,06806	7777	10,5387
I-151	0,06185	0,07829	9999	8888
I-152	0,30174	1,5412		
I-153	0,11405	0,33375	9999	
I-154	0,27631	0,9925	9999	
I-155	0,11775	0,09932	9999	65,0584
I-156	0,06549	0,14151	9999	2,62254
I-157	0,24574	1,8906		9999
I-158	0,2967	0,44535		1,38012
I-159	0,33805	0,53944		1,63449
I-160	0,13042	0,2484		0,92282
I-161	0,31398			2,41123
I-162	0,05105	0,13566	9999	0,59381
I-163	0,17656	0,4391		1,40511
I-164	9999			
I-165	0,24517	0,44644		1,63555
I-166	0,61646			
I-167	0,14175		7777	
I-168	0,15437	1,17511	9999	
I-169	0,0546	0,1373		8888
I-170	0,4507			
I-171	0,11717	0,41497		
I-172	0,04734	0,2771	38,674	1,09663
I-173	0,11513	0,907	9999	15,5343
I-174	0,11681	1,23383	8888	
I-175	0,14696	3,0806	9999	
I-176	0,25875	1,69038		
I-177	8888	0,5		
I-178	0,0235	0,0293		0,11756
I-179	0,02427	0,01178		0,11711
I-180	0,0624	0,02868		0,4558
I-181	0,01301			
I-182	0,18961	1,12876		8888

367

96265

368

I-183	0,24913	1,83159		2,27747
I-184	0,48571	2,57372		6,62465
I-185	0,29773			9999
I-186	0,18828	1,08437		3,53394
I-187	2,91228			
I-188	0,0427	0,0642	15,0825	0,50022
I-189	0,13708	0,14331	6,74171	0,50811
I-190	0,14533	0,24207	9,30992	1,5006
I-191	0,13487	0,29228		0,79644
I-192	0,13748	0,15499		0,97787
I-193	0,03822	0,05562	9999	
I-194	0,02858	0,09935	5,02722	
I-195	0,08263	0,12705	9999	9999
I-196	0,12446	0,13926	9999	0,75397
I-197	0,13477	0,32885		1,2782
I-198	0,10154	0,46016	9999	0,80536
I-199	0,23967	3,02692		2,68752
I-200	9999			
I-201	9999			
I-202	3,075			
I-203	0,26472	0,68359	5,77164	3,1332
I-204	0,25571	1,6463		3,92821
I-205	0,31543	1,8632	9,4856	3341,09
I-206	0,72572			
I-207	8888			
I-208	1,39961			
I-209	0,58003	4,46766	2,96679	9999
I-210	0,86614			
I-211	1,05253			
I-212	0,75778			
I-213	11,4811			
I-214	0,14442	1,32831		1,30455
I-215	0,97626			
I-216	0,20482	0,49337		1,56836
I-217	0,02498	0,21692	36,591	0,4785
I-218	0,07262	0,11588	3,26785	0,43399
I-219	0,03162	0,12305	7,16246	0,58776
I-220	0,12138	1,06662	7777	8888
I-221	0,34372	2,68161		4,43571
I-222	0,03308	0,58244	9999	0,84
I-223	0,08803	0,62525	9,08836	1,20989
I-224	0,03615	0,19417	11,324	0,4936
I-225	0,69987			
I-226	0,49797			
I-227	1,48242			
I-228	3,80514			
I-229	3,75639			
I-230	0,08426	0,06925	10,477	0,46548
I-231	0,09468	0,29003	9999	8,40421
I-232	1,42979			
I-233	0,14834	0,37693	9999	1,74874
I-234	0,10247	1,00762	8,15676	2,01923
I-235	0,17818	0,4695	9999	2,55555
I-236	1,98037			
I-237	0,14699	2,04005	9999	3,57746
I-238	0,16477	0,45567	9999	1,12717
I-239	0,23965		9999	7,05758
I-240	0,20499	5,25922		8888
I-241	0,26564	0,44243		2,87423
I-242	0,52009			
I-243	0,91747			
I-244	0,28501	1,40668	14,7078	3,11959

369

96265

370

I-245	0,20153	1,74332	16,6871	4,1888
I-246	0,10624	0,18232	8,87569	0,87257
I-247	0,225	0,1187	11,115	1,0767
I-248	0,38838	0,13774		2,65851
I-249	0,51223			11,0003
I-250	0,67255			
I-251	0,16719	0,15516	34,8518	1,09204
I-252	0,0906	0,55777	74,2104	2,46619
I-253	0,12662	2,56423		
I-254	0,15452	1,91498	8,95614	1,82459
I-255	0,25614	2,86397	39,3342	5,52062
I-256	0,28206	38,2034	9999	15,9307
I-257	0,14527	0,10222	3,07682	0,95888
I-258	0,02798	0,05539	9999	0,3241
I-259	0,02793	0,06575	7,50745	0,3147
I-260	0,09477	0,22271	8,44012	0,98515
I-261	5031,28			
I-262	0,07832	0,16396	3,67509	1,04486
I-263	0,12368	0,06443		0,66548
I-264	0,59917			14,9995
I-265	0,04232	0,0397	4,08382	0,41479
I-266	0,08513	0,20071	9999	0,824
I-267	0,32828	2,01965		5,06578
I-268	0,06074	0,13983	5,0785	0,21895
I-269	0,91657			
I-270	0,77962			
I-271	9999			
I-272	0,78775			
I-273	0,47773	0,19296	12,8791	5,10428
I-274	1,17189			
I-275	0,22313	0,57744	9999	1,9
I-276	0,13508	0,10582	8,0902	0,8217
I-277	0,15065	0,09153	6,91127	1,47355
I-278	0,19343	0,41215	11,0338	2,26901
I-279	0,12274	0,16744	9999	0,9178
I-280	0,14472	0,9783		1,45628
I-281	0,09321	0,09036	9999	0,97459
I-282	0,33926	0,69745		3,10495
I-283	0,51821	0,3617		2,94063
I-284	0,13587	0,42105		1,54787
I-285	0,13257	0,31358		1,485
II-1	0,18176	1,13989		8,32597
II-2	0,24439	1,51926		4,59317
II-3	0,08404	0,91766	11,921	6,50431
II-4	0,31643	2,37109		3,51083
II-5	2,20619			
II-6	0,11067	1,2178		6,38785
II-7	0,14372	0,52156		1,62567
II-8	0,03878	0,56414	9999	
II-9	0,23159	1,31747		2,7171
II-10	0,36923	0,8756		1,39632
II-11	0,10669	0,19762		0,91162
II-12	0,05626	0,40891	5,52004	1,19102
II-13	0,32334			
II-14	0,04685	0,57852		
II-15	0,98189	1,10065		
II-16	18,3048	3,71528		
II-17	21,2024	8,20964		
II-18	2,04279	3,30797		
II-19	0,39546	8888		9999
II-20	0,42846	0,96892		11,5294
II-21	0,69755	1,76163		41,7481

II-22	0,85847	7,48812		
III-1	0,15102	0,54475		1,11685
III-2	0,22374	3,43534		6,71592
III-3	0,53624			
III-4	0,01872	0,17102	8,36734	1,71666
III-5	4,9773		9999	
III-6	0,78109		30,674	
III-7	0,0851	0,19544	12,3228	1,08953
III-8	0,13823	0,92083	14,4636	2,2522
III-9	0,21457	1,80396	23,6063	6,98319
III-10	0,22461	0,92188	9999	3,52348
III-11	0,0642	0,04604	2,24405	0,16825
III-12	0,07001	0,10746	3,51838	0,32092
III-13	0,2953	0,70092		
III-14	0,13985	0,05263	3,60147	0,58483
III-15	0,07596	0,10691	4,65521	0,55294
III-16	0,2733	0,34222	7,23576	1,79675
III-17	0,05674	0,1974		0,78205
III-18	0,03659	0,13567		0,54387
III-19	0,07229	0,17392	21,8899	0,05559
III-20	0,04299	0,76298	6,63588	3,33323
III-21	0,0303	0,11378		0,33867
III-22	0,04545	0,07611	8888	0,44428
III-23	0,39727			
III-24	0,25751	1,62056		
III-25	0,27162	1,25963		
III-26	0,16196	0,58276		
III-27	0,05834	0,11898	7777	0,25737
III-28	3,74795	17,4221		
III-29	3,63333	12,3622	9999	
III-30	0,06455	0,31911		9999
III-31	0,09536	0,32762		1,70465
III-32	4,40366	3,31651	9999	
III-33	1,68071	0,85213		
III-34	0,47276	0,38085		
III-35	1,0814			
III-36	0,3944	0,3819		
III-37	0,2997			0,834
III-38	0,1976	1,127		
III-39	0,1171	0,1297	4,15	1,435
III-40	0,1341	0,2286		1,116
III-41	1,0134			
III-42	0,2936	0,6406		
III-43	0,2705	0,8975		
III-44	1,43012			
III-45	0,29277	0,38431		
III-46	0,21144	1,05234		
III-47	0,21084	0,36642		9999
III-48	0,20373	0,21773		9999
III-49	0,17801			
III-50	0,30572	1,96867		
III-51	1,00749			
III-52	0,18299	1,20459		
III-53	0,0977	0,28629		1,13155
III-54	0,13522	0,13989	9999	1,59326
III-55	0,14436	0,97312		
III-56	0,19581	0,49929		
III-57	0,05356	0,16996	55,5368	0,83776
III-58	0,15671	1,25684		
III-59	0,14965	0,45792		
III-60	0,13462	0,17751	25,5295	1,01469
III-61	0,25873	1,08295		

373

96265

374

III-62	0,1715	0,699		
III-63	0,3153	1,8768		
III-64	0,4473	5,9565		
III-65	0,209	0,9359		
III-66	0,14152	1,15034		0,96668
III-67	0,34745			3,05467
III-68	3,23069			
III-69	3,31825			
III-70	0,06446	0,16921	9999	1,64984
III-71	0,09785	0,36848	8,25586	1,70255
III-72	1,95167			
III-73	0,13087	0,43435		
III-74	0,09524	0,17541	9999	0,93514
III-75	0,16969	0,22009	10,0944	1,77125
III-76	0,1042	0,1348		0,447
III-77	0,1774	0,2095		0,681
III-78	0,2754	0,2041	7777	22,9
III-79	0,16853	0,96749		
III-80	3,15582	0,84435		
III-81	0,18003	0,20392	48,3461	3,42825
III-82	0,12695	0,15998	24,1674	2,27381
III-83	0,09874	0,09622	9999	1,35976
III-84	0,4428	1,8956		
III-85	0,07272	0,12242	9999	3,62044
III-86	0,0976	0,09394	9999	6,44528
III-87	0,14099	0,14172	76,2393	2,94666
III-88	0,14065	0,16557	10,6231	2,03999
III-89	0,11498			
III-90	0,35751	0,46822		2,6323
III-91	0,14274	0,46742		
III-92	0,32272	1,89757		
III-93	0,17308	0,81891		
III-94	0,16161	0,71606		
III-95	0,1494	0,37003		29,7109
III-96	3,32588	2,18995		
III-97	0,27887	1,02568		
III-98	0,11654	0,45747		
III-99	1,03465	2,17142		
III-100	0,16233	0,19656		1,9107
III-101	0,2401	0,4464		
III-102	0,30171	0,48559		
III-103	0,23001	1,05998		2,42638
III-104	0,24173	1,19132		2,1621
III-105	1,27754			
III-106	0,04277	0,07508	5,89649	0,49188
III-107	0,21914	0,5404		1,52384
III-108	0,18343	1,21503		1,50897
III-109	0,14312	0,25198		0,53111
III-110	0,24698	0,99788		13,5631
III-111	0,32121	0,92557		5,34359
III-112	2,47605			
III-113	1,0305			0,345
III-114	2,6833			
III-115	1,6524			
III-116	0,19663	3,94714	7777	
III-117	0,39696			
III-118	0,62434	2,29421		
III-119	1,29867			
III-120	0,65536	0,5542		
III-121	0,57495	1,0202		
III-122	0,53873			
III-123	0,17252	1,38789		

375

96265

376

III-124	0,29523			
III-125	0,8356			
III-126	0,1972	0,4701		
III-127	0,1982	0,6123		
III-128	0,14513	0,13942	28,0649	1,43941
III-129	0,17355	0,1799	31,2977	1,187
IV-1	0,07356	0,28652		0,27169
IV-2	0,08002	0,36242		0,70488
IV-3	0,09325			
IV-4	0,15095	0,3032		2,42396
IV-5	0,09767	0,11589	16,0697	0,50367
IV-6	0,10292	0,13159		0,88048
IV-7	0,11241	0,20304		1,23784
IV-8	0,16592	0,62672		
IV-9	0,19023	1		
IV-10	0,13472	0,71395		
IV-11	0,3672			
IV-12	0,25666	1,21823		
V-1	2,00456	9,77279		9999
V-2	1,17796			
V-3	0,66409			13,7306
V-4	0,10843	1,53933	9,24355	
V-5	0,69624			
V-6	0,02185	0,07083	7777	0,57206
V-7	0,05877	0,12703	5,00173	0,82053
V-8	0,02908	0,22532	5,20729	0,61971
V-9	1,11064			
V-10	0,26102	8,26777		2,69871
V-11	0,0698	0,79519	8888	1,41593
V-12	0,18817	0,95693	54,0071	3,03787
V-13	0,05289	0,46847	6,86738	1,19717
V-14	0,19711	2,59168		6,84803
V-15	0,17289	9,30756		8888
V-16	8,3722			
VI-1	0,20474			
VI-2	0,08925	3,57169		9999
VI-3	0,20565	8,79279	9999	9999
VI-4	0,02107	0,2312	9999	9999
VI-5	0,04047	0,71837	8888	1,3851
VI-6	0,03747	1,44938	14,9708	7,70441
VI-7	0,76592			
VI-8	2,28135			
VI-9	0,05327	0,94453	9,95895	14,5216
VI-10	0,22022	2,39519	24,9026	9999
VI-11	0,25923	4,61735	47,0634	7,13718
VI-12	0,14575	1,3099	9999	8888
VI-13	0,09654	1,34867	8,2263	1,3926
VI-14	0,41325		7777	9,26616
VI-15	0,045	0,46887		0,76722
VI-16	0,25935	3,91458		8888
VI-17	0,04344	0,2436	6,42231	0,45391
VI-18	0,25733	4,36513		6,06278
VI-19	1,02551			
VI-20	0,72602			
VI-21	11,321			
VI-22	0,66268			
VI-23	0,59672			
VI-24	8,61565			
VI-25	9,91092			
VI-26	0,04444	0,0289	1,70264	0,257
VI-27	0,07613		3,7609	0,5446
VI-28	0,75443			

VI-29	0,04982	0,36201		8888
VI-30	0,01324	0,1702		9999
VI-31	18,2541			
VI-32	0,33323	1,65819		
VI-33	0,27207	0,66049		
VI-34	0,1567	0,8386		
VI-35	0,1583	1,2589		
VI-36	0,3743	4,4975		
VI-37	0,0692	1,0785	12,4	
VI-38	0,4143	2,0675		
VI-39	0,401	3,139		
VI-40	0,2883	1,2369		
VI-41	0,3425	6,2401		
VI-42	0,4515	6,1678		
VI-43	0,7393	6,1404		
VI-44	0,4293	7,3093		
VI-45	0,1081	1,3279	10,53	
VI-46	0,1435	1,2558		
VI-47	0,0828	0,2589	9999	0,596
VI-48	0,3153	2,2429		
VI-49	0,26786	1,26457		2,09896
VI-50	0,21701	0,94365		1,87806
VI-51	0,15225	0,54688	9999	2,13363
VI-52	0,16844	0,16223	5,91841	1,73898
VI-53	0,05631	0,18115	11,3381	0,56491
VI-54	0,14667	0,96651	31,0319	1,61592
VI-55	0,12204	0,62467		1,36955
VI-56	9,6557			
VI-57	0,20172	1,18287		
VI-58	0,16427	0,72381	9999	
VI-59	0,07598	0,33972	4,98157	
VI-60	0,08692	0,18673	3,84551	0,40964
VI-61	0,09897	0,18455	3,11335	0,36684
VI-62	3,9717			
VI-63	0,15987	0,36325		1,74329
VI-64	5,80304			
VI-65	0,09062	0,20944	4,12861	0,9643
VI-66	6,0949			
VI-67	0,14725	0,7175		
VI-68	0,1016	0,74156	26,8087	1,80963
VI-69	0,19376	1,34478	18,7049	
VI-70	0,07056	0,31112	8888	0,65688
VI-71	1,07371			
VI-72	0,45477			
VI-73	0,25111	2,01413		
VI-74	0,09458	0,34829	9999	3,85373
VI-75	0,90444	0,92854		
VI-76	0,54911	0,78345		
VI-77	9999	43,2745		
VI-78	0,16137			
VI-79	0,096			
VI-80	0,3601			
VI-81	3,1748			
VI-82	0,21184	1,63499	8888	
VI-83	0,11255	0,29326	7,29592	0,53506
VI-84	0,13247	0,51438	4,58337	
VI-85	0,12862	0,76235	24,7027	
VI-86	0,1531	0,17808	4,43831	0,48745
VI-87	0,5411	1,24269		
VI-88	0,21559	1,18558	24,6776	
VI-89	0,13188	0,17139	5,75508	2,04395
VI-90	1,075	3,9664		

VI-91	0,22118	1,23424	9999	
VI-92	0,0835	0,10732	12,9834	1,1583
VI-93	0,10988	0,5602		
VI-94	0,9442			
VI-95	1,0032			
VI-96	0,80335			
VI-97	3,00715			
VI-98	0,13555	0,9859	9999	9999
VI-99	0,06845	0,6166	9999	9999
VI-100	0,32107	0,07427	9,1817	4,89859
VI-101	0,91914			
VI-102	0,18285	0,13496	14,7259	2,7967
VI-103	3,07902			
VI-104	1,98452			
VI-105	10,2998			
VI-106	0,06219	1,19886	9999	9999
VI-107	0,15912	0,07409	8888	0,85644
VI-108	9999			
VI-109	0,13553	2,86926	7777	9999
VI-110	0,08364	0,34532	9999	5,46321
VI-111	0,31375	1,09272		3,43245
VI-112	0,15223	0,77009		1,25566
VI-113	0,6995			
VI-114	0,2095	2,2419	9999	33,19
VI-115	0,8899			
VI-116	0,0311	0,1742	8,101	0,673
VII-1	6,653			
VII-2	36,2228			
VII-3	14,0844	16,5455		
VII-4	2,49292	9999		
VII-5	4,12527			
VII-6	0,10208	1,99812	23,4363	3,6535
VII-7	0,50186	3,91608		9999
VII-8	0,39911	8,63335	7777	7777
VII-9	0,24627	2,71965	17,0751	5,34695
VII-10	0,86258			
VII-11	0,60232			
VII-12	0,60208	6,68655		31,7728
VII-13	0,13967	0,38047	7777	1,28577
VII-14	0,10259	0,17683	9,92695	0,87716
VII-15	0,06662	0,12058	13,1417	0,56816
VII-16	0,27544	1,07422		24,3537
VII-17	0,35301	2,09765		6,96416
VII-18	0,22688	0,83852		1,29055
VII-19	0,08753	0,51424	12,53	1,25627
VII-20	0,28603	0,69758		
VII-21	0,54792			
VII-22	0,1114	0,1276	9999	0,84875
VII-23	0,12929	0,16124	61,259	0,59644
VII-24	0,62303			
VII-25	0,21695			
VII-26	0,54544	1,20006		9,26107
VII-27	0,41342	2,05177		6,2489
VII-28	0,0367	0,70906	16,5843	8888
VII-29	0,0476	1,46279	30,5071	38,4779
VII-30	0,0358	0,02682	8,91572	0,70135
VII-31	0,12467	0,17419	9999	7,27828
VII-32	0,1071	0,0321	8888	2,057
VII-33	0,02891	0,01839		
VII-34	0,04504	0,02248		
VII-35	0,0448	0,0461	8888	0,245
VII-36	0,02945	0,11909	82,8107	1,08605

381

96265

382

VII-37	0,02814			
VII-38	0,06234	0,41674		
VII-39	0,77157	0,91901		
VII-40	0,23602	6,48486	9999	
VII-41	0,04694	0,26426	9999	9999
VII-42	0,6688	7,28447		45,547
VII-43	0,60291			9999
VII-44	0,03299	0,54552	9,12322	1,22643
VII-45	0,04385	0,28169	4,03246	0,47741
VII-46	0,96115			
VII-47	2,67352			
VII-48	0,03083	0,3365	9999	0,66
VII-49	0,03778	0,05493	3,06481	0,57652
VII-50	0,34963	0,85602	4,41963	5,0643
VII-51	0,54109	1,79232		9999
VII-52	47,0815			
VII-53	0,16792	0,48379	5,46124	
VII-54	0,29487	0,59608		64,6261
VII-55	0,18411	0,59857		1,66866
VII-56	0,18495	1,28469		1,92946
VII-57	0,10717	0,8182	10,6982	0,73524
VII-58	0,13577	0,26518		1,09844
VII-59	0,83147	2,98692		
VII-60	0,06501	0,15195	2,60397	0,56965
VII-61	3333,23	0,14031	2,69156	0,35591
VII-62	0,10412	0,14422	9999	0,49561
VII-63	0,23311	0,30064		6,02744
VII-64	0,36258	3,8097		
VII-65	0,38533	3,05525		
VII-66	0,36866	2,87032		
VII-67	0,31467	0,76791		
VII-68	0,81157	1,30092		
VII-69	0,07673	0,69583	7,50321	0,98982
VII-70	0,06542	0,37513	6,47721	2,76015
VII-71	0,14944	0,56875	5,47023	
VII-72	0,08484	0,41516	9,93038	1,18433
VII-73	6,08963	4444,5		
VII-74	4,56128	8888		
VII-75	0,54401			
VII-76	0,67316			
VII-77	0,12407	1,78366		3,53562
VII-78	0,08583	0,6825	9999	8888
VII-79	0,20627	3,20167		7777
VII-80	2,03294			
VII-81	3,07323			
VII-82	0,3126	1,07552		8888
VII-83	0,0775	0,93655		9999
VIII-1	1,58839			
VIII-2	0,1777	0,40901		8,54969
VIII-3	0,15335	1,84224		10,0847
IX-1	0,08928	0,58079	4,88106	1,13251
IX-2	0,0795	0,28213	8888	1,76728
IX-3	0,11457			
IX-4	0,12037			
IX-5	0,02962	0,07382	6,09872	1,84617
IX-6	0,08403	0,53531	36,7836	8888
IX-7	0,10867	0,7509	9999	4,73418
IX-8	0,04643	0,12398	5,24218	0,54254
IX-9	8,87638	5016,37		
IX-10	6,40728			
IX-11	0,1146	0,21538	7777	2,23698
IX-12	0,09731	0,11725	7777	3,47525

383

96265

384

IX-13	0,13847	0,43042	30,2755	1,84616
IX-14	0,05744	0,65645	3,37992	1,08814
IX-15	0,21708	0,15678	7777	5,36404
IX-16	0,20966	0,22281	7777	2,50539
IX-17	0,1084	0,8151	21,95	1,98
IX-18	0,1684	2,4	55,18	6,659
IX-19	0,1179	1,5963		3,368
IX-20	0,12232	1,79208		2,89558
IX-21	0,2709	2,7359		
IX-22	0,2953	1,59		
IX-23	9,57788			
IX-24	6,33149	38,3916		
IX-25	6,3071			
IX-26	9999			
IX-27	1,37969	7,62931		
IX-28	1,66076	10,0529		
IX-29	3,45769			
IX-30	1,93529	6,79992		
IX-31	1,4025			
IX-32	9999		9999	
IX-33	0,52102			
IX-34	0,58245	0,57557		3,95135
IX-35	0,45471	0,8665	9999	2,09598
IX-36	1,03601		9999	
IX-37	3,70466			
IX-38	2,31392			
IX-39	1,39641			
IX-40	9999		9999	
IX-41	0,13318	6,25787	9999	
IX-42	0,29236	2,17331	9999	
IX-43	0,52347	2,80149		
IX-44	0,22324	0,78907	8,16963	2,93981
IX-45	3,615			
IX-46	0,07388	1,38897	7777	
IX-47	0,22282	2,38854		
IX-48	0,25834	2,62415	9,56437	
IX-49	0,0965	61,8954	9999	
IX-50	0,17891	9999		
IX-51	0,23983	9999		
IX-52	0,11677			
IX-53	0,24002			
IX-54	0,17434	2,47371	9999	
X-1	8,24549			
X-2	1,84451			
X-3	0,34839	1,09444	4,97666	1,3837