(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0022880**

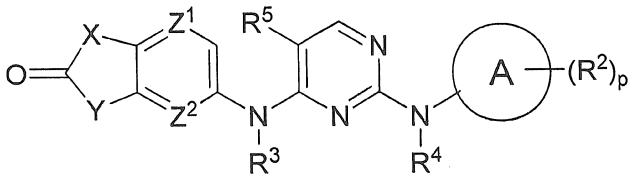
(51)[7] **C07D 401/12**, A61K 31/506, 31/5377, 31/538, 31/5383, 31/54, C07D 403/14, 413/12, 413/14, 417/14, 451/02, 471/04, 471/08, 491/08, 498/04

(13) **B**

(21) 1-2011-02202
(22) 22.01.2010
(86) PCT/US2010/021856 22.01.2010
(87) WO2010/085684 29.07.2010
(30) 61/147,059 23.01.2009 US
61/241,630 11.09.2009 US
(45) 27.01.2020 382
(43) 27.08.2012 293
(73) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)
1180 Veteran's Boulevard, So. San Francisco, California 94080, United States of America
(72) LI, Hui (CN), HECKRODT, Thilo, J. (DE), CHEN, Yan (CN), MCMURTRIE, Darren, John (CA), TAYLOR, Vanessa (GB), SINGH, Rajinder (US), DING, Pingyu (CN), THOTA, Sambaiah (US), YEN, Rose (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ĐỂ ỨC CHẾ CON ĐƯỜNG JANUS KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, và dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc điều biến con đường JAK hoặc việc ức chế JAK kinaza, cụ thể là JAK 2 và JAK 3, có tác dụng trị liệu.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm để điều biến con đường JAK, ức chế một hoặc nhiều JAK kinaza và để điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc điều biến con đường JAK hoặc việc ức chế JAK kinaza, đặc biệt là JAK3, có tác dụng trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Janus Kinaza (hay JAK) là họ các protein tyrosin kinaza của tế bào chất gồm JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Mỗi kinaza trong số các JAK kinaza đều có tính chọn lọc đối với thụ thể xytokin nhất định, mặc dù nhiều JAK kinaza có thể được tác động bởi xytokin hoặc con đường dẫn truyền tín hiệu cụ thể. Các nghiên cứu đã gợi ý rằng JAK3 liên quan đến chuỗi gamma (γc) phổ biến của nhiều thụ thể xytokin khác nhau. Cụ thể, JAK3 liên kết có chọn lọc với các thụ thể và là một phần của con đường dẫn truyền tín hiệu xytokin đối với IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 và IL-21. Kinaza JAK1 tương tác với, trong số các thụ thể khác, thụ thể đối với xytokin IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 và IL-21, trong khi JAK2 tương tác với, trong số các thụ thể khác, thụ thể đối với IL-9 và TNF-α. Nhờ vào việc liên kết của xytokin nhất định với thụ thể của chúng (ví dụ, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 và IL-21), quá trình oligome hóa thụ thể xảy ra, dẫn đến đuôi tế bào chất của JAK kinaza đã kết hợp được đưa lại gần và tạo thuận lợi cho quá trình phosphoryl hóa chuyển của các gốc tyrosin trên JAK kinaza. Quá trình phosphoryl hóa chuyển này làm hoạt hóa JAK kinaza.

JAK kinaza đã được phosphoryl hóa liên kết với nhiều protein là chất dẫn truyền tín hiệu và chất hoạt hóa sự phiên mã (STAT). Các protein STAT này, là các protein liên kết ADN được hoạt hóa bằng cách phosphoryl hóa các gốc tyrosin, có tác dụng vừa như phân tử dẫn truyền tín hiệu vừa là các yếu tố phiên mã và liên kết cơ bản với trình tự ADN đặc hiệu có mặt trong gen khởi đầu của các gen đáp ứng xytokin (Leonard và cộng sự, (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.*105:877-888). Quá trình dẫn truyền tín hiệu của JAK/STAT có liên quan đến sự điều biến nhiều đáp ứng miễn dịch bất thường như bệnh dị ứng, bệnh hen, các bệnh tự miễn như hiện tượng thải loại cơ quan ghép (mô ghép), chứng viêm khớp mạn tính, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ và bệnh đa xơ cứng, cũng như đến các bệnh ác tính về phần rắn và máu như bệnh bạch cầu và u bạch huyết. Để xem lại

sự can thiệp dược học của con đường JAK/STAT, xem Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456 và Seidel và cộng sự, (2000), *Oncogene* 19:2645-2656.

Cụ thể, JAK3 có liên quan đến nhiều quá trình sinh học. Ví dụ, sự tăng sinh và khả năng sống sót của tế bào mast của chuột được kích ứng bởi IL-4 và IL-9 được cho thấy là phụ thuộc vào quá trình dẫn truyền tín hiệu chuỗi gamma và JAK3 (Suzuki và cộng sự, (2000), *Blood* 96:2172-2180). Có vai trò thiết yếu trong đáp ứng khử hạt tế bào mast qua trung gian thụ thể IgE (Malaviya và cộng sự, (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813), sự ức chế JAK3 kinaza đã chứng tỏ là làm ngăn ngừa phản ứng quá mẫn loại I, gồm tính quá mẫn (Malaviya và cộng sự, (1999), *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038). Sự ức chế JAK3 cũng đã chứng tỏ là dẫn đến sự ức chế miễn dịch đối với hiện tượng thải loại mô ghép (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33:3268-3270). Kinaza, cụ thể là JAK3 kinaza, cũng được nói đến trong các cơ chế liên quan đến giai đoạn sớm và muộn của chứng viêm khớp mạn tính (Muller-Ladner và cộng sự, (2000), *J. Immunol.* 164:3894-3901); bệnh xơ cứng cột bên teo cơ gia đình (Trieu và cộng sự, (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267:22-25); bệnh bạch cầu (Sudbeck và cộng sự, (1999), *Clin. Cancer Res.* 5:1569-1582); bệnh u sùi dạng nấm, sự hình thành u bạch huyết tế bào T (Nielsen và cộng sự, (1997), *Prac. Natl. Acad. Sci. USA* 94:6764-6769); và sự phát triển tế bào bất thường (Yu và cộng sự, (1997), *J. Immunol.* 159:5206-5210; Catlett-Falcone và cộng sự, (1999), *Immunity* 10:105-115).

JAK kinaza, gồm JAK3, được biểu hiện dư thừa trong các tế bào bạch cầu nguyên phát từ trẻ em mắc bệnh bạch cầu lympho bào cấp, dạng phổ biến nhất ở bệnh ung thư trẻ em, và các nghiên cứu có liên quan đến sự hoạt hóa STAT ở các tế bào nhất định với các tín hiệu điều tiết sự tự chết theo chu trình (Demoulin và cộng sự, (1996), *Mol. Cell. Biol.* 16:4710-6; Jurlander và cộng sự, (1997), *Blood.* 89:4146-52; Kaneko và cộng sự, (1997), *Clin. Exp. Immun.* 109:185-193; và Nakamura và cộng sự,(1996), *J. Biol. Chem.* 271:19483-8). Chúng cũng được biết là quan trọng trong sự biệt hóa lympho bào, chức năng và khả năng sống sót. Cụ thể, JAK3 đóng vai trò thiết yếu trong chức năng của các tế bào lympho, đại thực bào, và tế bào mast. Căn cứ vào tầm quan trọng của JAK kinaza, cụ thể là JAK3, hợp chất điều biến con đường JAK, gồm các hợp chất có tính chọn lọc đối với JAK3, có thể là hữu ích để điều trị bệnh và tình trạng bệnh trong đó chức năng của các tế bào lympho, đại thực bào, hoặc tế bào mast là có liên quan (Kudlacz và cộng sự, (2004) *Am. J. Transplant* 4:51-57; Changelian (2003) *Science* 302:875-878). Các tình trạng bệnh

trong đó việc nhằm đích con đường JAK hoặc việc điều biến JAK kinaza, cụ thể là JAK3, được cho là có hiệu quả điều trị có thể bao gồm, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, hiện tượng thải loại mô ghép (ví dụ, hiện tượng thải loại mô ghép đảo tụy, các ứng dụng cấy ghép tủy xương (ví dụ, chứng mô ghép chống lại vật chủ), các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh tiểu đường), và chứng viêm (ví dụ, bệnh hen, phản ứng dị ứng). Các tình trạng bệnh mà có thể có lợi đối với tác dụng ức chế của JAK3 được nêu chi tiết dưới đây.

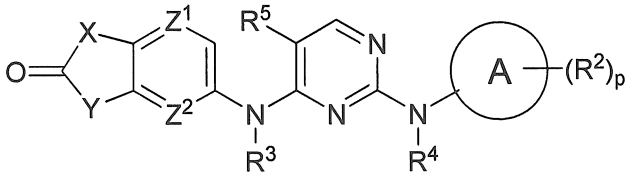
Tài liệu WO 2008/118822 bộc lộ chế phẩm và phương pháp để ức chế con đường JAK. Tài liệu Luo et al, Drug Discovery Today, 2004, 9(6)L268-275 bộc lộ tổng quan về các chiến lược sàng lọc và thiết kế cho các chất ức chế JAK/STAT và kinaza.

Xem xét đến việc nhiều tình trạng bệnh được cho là có lợi bằng điều trị có liên quan đến việc điều biến con đường JAK, rõ ràng là các hợp chất mới mà điều biến con đường JAK và các phương pháp sử dụng hợp chất này cần tạo ra các lợi ích trị liệu cơ bản với nhiều bệnh nhân. Được đề xuất trong bản mô tả này là hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin mới để sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc nhằm đích con đường JAK hoặc việc ức chế JAK kinaza, cụ thể là JAK3, có tác dụng trị liệu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, tiền dược chất, và các hợp chất này và tiền dược chất của chúng được dùng để điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc điều biến con đường JAK hoặc việc ức chế JAK kinaza, cụ thể là JAK2, JAK3, hoặc cả hai, có tác dụng trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **I**, muối của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này:



I

trong đó:

mỗi X và Y độc lập là O, S, S(O), SO_2 hoặc NR^1;

mỗi R^1 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl được thế tùy ý, C(O)-C_{1-6}alkyl, CO_2-C_{1-6}alkyl hoặc R^{50};

mỗi R^{50} là -$C(R^9)_2$-A-R^{10}, trong đó A là O hoặc S; mỗi R^9 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{6-10}aryl tùy ý được thế hoặc C_{7-16}arylalkyl tùy ý được thế; hoặc theo cách khác, hai R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C_{3-8}xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroalixyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế; R^{10} là R^a hoặc -$P(O)(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai;

vòng A là C_{6-10}aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, R^e, R^b, R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -OR^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -SR^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$C(O)R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$N(R^a)R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$S(O)_2R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$N(R^a)$-$S(O)_2R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$B(OR^a)_2$, -$B(N(R^c)_2)_2$, -$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -S-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^b)_2)_m$-R^a, -$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(CH_2)_m$-$CH((CH_2)_mR^b)R^b$, -$C(O)N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^a)_2)_m$-$C(O)N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -$N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, -S-$(C(R^a)_2)_m$-$C(O)N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -$N(R^a)$-C(O)-$(C(R^a)_2)_m$-$C(R^a)(R^b)_2$ hoặc -$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-C(O)-$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b;

mỗi R^a độc lập mỗi khi xuất hiện là H, đoteri, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11}xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, -OR^a, -O-$(C(R^a)_2)_m$-OR^a, haloC_{1-3}alkyloxy, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -$N(R^c)_2$, halo, -CF_3, -CN, -NC, -OCN, -SCN,

-NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -S(O)R^a, -$S(O)_2R^a$, -SO_3R^a, -S(O)N(R^c)$_2$, -$S(O)_2$N(R^c)$_2$, -OS(O)R^a, -$OS(O)_2R^a$, -OSO_3R^a, -$OS(O)_2$N(R^c)$_2$, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)N(R^c)$_2$, -C(NR^a)-N(R^c)$_2$, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)$_2$, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)$_2$, -OC(NH)-N(R^c)$_2$, -OC(NR^a)-N(R^c)$_2$, -N(R^a)-$S(O)_2$H, -[N(R^a)C(O)]$_n$$R^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_nOR^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_n$N($R^c$)$_2$ hoặc -[N(R^a)C(NR^a)]$_n$-N(R^c)$_2$;

mỗi R^c độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a, hoặc, theo cách khác, hai R^c cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn tạo thành heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh có thể tùy ý gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bổ sung giống hoặc khác nhau và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^d giống hoặc khác nhau;

mỗi R^d là =O, -OR^a, haloC_{1-3}alkyloxy, C_{1-6}alkyl, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)$_2$, halo, -CF_3, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -S(O)R^a, -$S(O_2)R^a$, -SO_3R^a, -S(O)N(R^a)$_2$, -$S(O)_2$N(R^a)$_2$, -OS(O)R^a, -$OS(O)_2R^a$, -OSO_3R^a, -$OS(O)_2$N(R^a)$_2$, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)N(R^a)$_2$, -C(NR^a)N(R^a)$_2$, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)$_2$, -OCO_2R^a, -OC(O)N(R^a)$_2$, -OC(NR^a)N(R^a)$_2$, -[N(R^a)C(O)]$_n$$R^a$, -($C(R^a)_2$)$_n$-O$R^a$, -N($R^a$)-$S(O)_2R^a$, -C(O)-$C_{1-6}$haloalkyl, -$S(O)_2C_{1-6}$haloalkyl, -OC(O)$R^a$, -O($C(R^a)_2$)$_m$-O$R^a$, -S($C(R^a)_2$)$_m$-O$R^a$, -N($R^a$)$C_{1-6}$haloalkyl, -P(O)(O$R^a$)$_2$, -N($R^a$)-($C(R^a)_2$)$_m$-O$R^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_nOR^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_n$N($R^a$)$_2$, -[N($R^a$)C($NR^a$)]$_n$N($R^a$)$_2$ hoặc -N(R^a)C(O)C_{1-6}haloalkyl; hai R^d, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 3 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a;

mỗi R^e độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11} xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi m là 1, 2 hoặc 3;

mỗi n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hai nhóm R^2, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là CH, CR^2 hoặc N;

R^3 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50};

R^4 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50}; và

R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, alkynyl, hyđroxy, C_{1-6}alkoxy tùy ý được thế, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ hoặc $-C(O)R^a$.

Phương án khác là phương pháp ức chế hoạt tính của JAK kinaza, gồm bước cho JAK kinaza tiếp xúc với lượng có hiệu quả ức chế hoạt tính JAK kinaza của hợp chất trong đó hợp chất có công thức I như nêu trong bản mô tả. Theo một phương án, bước cho tiếp xúc được thực hiện *in vitro*, theo phương án khác, bước cho tiếp xúc được thực hiện *in vivo*.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị bệnh tự miễn được điều biến bởi tế bào T.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như nêu trong bản mô tả, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa hiện tượng thải loại mô ghép ở thể nhận. Sử dụng theo ngữ cảnh này có thể gồm việc cho cơ quan ghép tiếp xúc với hợp chất hoặc dược phẩm đã được nêu trong bản mô tả trước khi ghép và/hoặc đồng thời với bước đưa vào thể nhận mô ghép.

Vẫn theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa phản ứng quá mẫn Loại IV.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn về mắt.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế tầng dẫn truyền tín hiệu trong đó JAK3 kinaza đóng một vai trò, phương pháp bao gồm bước cho tế bào biểu hiện thụ thể liên quan đến tầng dẫn truyền tín hiệu tiếp xúc với hợp chất trong đó hợp chất có công thức I như nêu trong bản mô tả.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được điều biến bởi JAK kinaza.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa hợp chất có công thức I như nêu trong bản mô tả. Liệu pháp sử dụng hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin và dược phẩm như được nêu trong bản mô tả có thể được áp dụng một mình, hoặc có thể được được áp dụng kết hợp với hoặc thêm vào với các liệu pháp ức chế miễn dịch khác.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kit thử gồm hợp chất có công thức I như nêu trong bản mô tả, tiền dược chất của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất, bao gói và các hướng dẫn sử dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm liều đơn vị gồm hợp chất có công thức I như nêu trong bản mô tả, tiền dược chất của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức I.

Các phương án khác gồm hợp chất để sàng lọc các chất khác được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được điều biến bởi JAK kinaza.

Mô tả chi tiết hơn cho các phương án này và các phương án khác được đưa ra dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tổng quan

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I và dược phẩm và các hợp chất này được dùng để điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc điều biến con đường JAK hoặc việc ức chế JAK kinaza, cụ thể là JAK3, có tác dụng trị liệu. Các chế phẩm, sử dụng làm chất sàng lọc và các sử dụng khác cũng được mô tả.

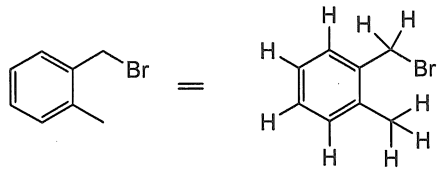
Thuật ngữ

Như được sử dụng trong bản mô tả, các từ và cụm từ sau được dùng với nghĩa nêu dưới đây, trừ trường hợp trong đó chúng sử dụng để chỉ điều khác hoặc chúng được định nghĩa riêng để mang nghĩa nào khác.

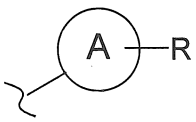
Ký hiệu " — " chỉ liên kết đơn, " ═ " chỉ liên kết đôi, " ≡ " chỉ liên kết ba. Ký hiệu " ∿∿ " chỉ nhóm nằm trên liên kết đôi chiếm vị trí ở phần cuối của liên kết đôi mà

ký hiệu này được gắn vào; tức là, dạng hình học, *E*- hoặc *Z*-, của liên kết đôi là không xác định và cả hai chất đồng phân đều được bao gồm. Khi nhóm được mô tả là bị loại khỏi công thức gốc của nó, ký hiệu " ∼ " sẽ được sử dụng ở đuôi của liên kết mà về lý thuyết bị phân cắt để tách nhóm ra khỏi công thức cấu tạo gốc của nó.

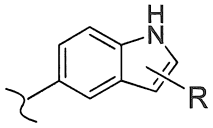
Khi cấu trúc hóa học được biểu diễn hoặc được mô tả, trừ khi được quy định khác một cách rõ ràng, tất cả các cacbon được cho là có phần thế hyđro để tạo thành hóa trị bốn. Ví dụ, trong cấu trúc phía bên trái của sơ đồ dưới đây có chín nguyên tử hyđro được bao gồm. Chín nguyên tử hyđro này được mô tả trong cấu trúc bên tay phải. Đôi khi, nguyên tử cụ thể trong cấu trúc được mô tả trong công thức diễn giải là có nguyên tử hyđro hoặc các nguyên tử hyđro dưới dạng thế (hyđro được xác định riêng), ví dụ, $-CH_2CH_2-$. Sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các cách mô tả đã được đề cập là đã biết rõ trong lĩnh vực hóa học để tạo ra tính ngắn gọn và đơn giản trong việc mô tả các cấu trúc phức tạp khác.



Trong đơn này, một số cấu trúc vòng được biểu diễn tổng quát và sẽ được mô tả theo cách diễn giải. Ví dụ, trong sơ đồ dưới đây, nếu vòng A được sử dụng để mô tả phenyl, có nhiều nhất là bốn hyđro trên vòng A (khi R không phải là H).

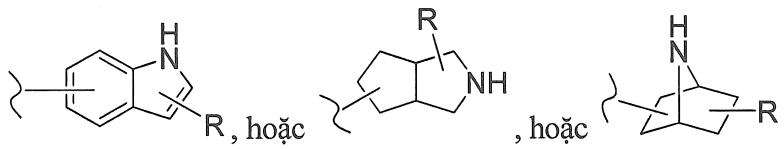


Nếu nhóm R được biểu diễn dưới dạng "nổi" trên hệ vòng, như ví dụ trong nhóm:



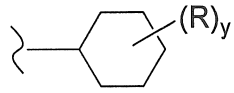
thì trừ khi được định nghĩa khác, phần tử thế R có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của hệ vòng đôi đã được dung hợp, ngoại trừ nguyên tử mang liên kết với ký hiệu " ∼ ", miễn cấu trúc ổn định được tạo thành. Trong ví dụ đã nêu, nhóm R có thể nằm trên nguyên tử trong vòng 5 hoặc 6 cạnh của hệ vòng indolyl.

Khi có nhiều hơn một nhóm "nổi" được biểu diễn, như ví dụ trong các công thức:

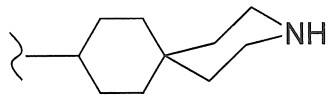


trong đó có hai nhóm, cụ thể là, R và liên kết chỉ sự gắn với cấu trúc gốc; thì, trừ khi được định nghĩa khác, nhóm "nổi" có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của hệ vòng, một lần nữa giả định mỗi nhóm sẽ thay thế cho hyđro đã được mô tả, được bao gồm, hoặc được định nghĩa rõ ràng trên hệ vòng và hợp chất ổn định về mặt hóa học sẽ được tạo ra bởi cách sắp xếp như vậy.

Khi nhóm R được mô tả là nằm trên hệ vòng chứa cacbon no, như ví dụ trong công thức:



trong đó, trong ví dụ này, y có thể là nhiều hơn một, giả định mỗi nhóm thay thế cho hyđro được mô tả, được bao gồm hoặc được định nghĩa rõ ràng trên vòng; thì, trừ khi được quy định khác, hai nhóm R có thể nằm trên cùng một cacbon. Ví dụ đơn giản là khi R là nhóm metyl; có thể tồn tại đimetyl sinh đôi trên cacbon của vòng mô tả (cacbon "hình vòng khuyên"). Theo ví dụ khác, hai R nằm trên cùng một cacbon, gồm cùng cacbon đó, có thể tạo thành vòng, do đó tạo ra cấu trúc vòng kiểu vòng spiro (nhóm "spiroxyclyl"). Sử dụng ví dụ trên, trong đó hai R tạo thành, ví dụ vòng piperiđin trong sắp xếp kiểu vòng spiro với xyclohexan, như ví dụ trong công thức:



"Alkyl" theo nghĩa rộng nhất của nó được dùng để chỉ cấu trúc hyđrocacbon dạng mạch thẳng, nhánh hoặc vòng và các hỗn hợp của chúng. Nhóm alkyl có thể là no hoàn toàn hoặc có một hoặc nhiều đơn vị không no, nhưng thơm. Nhóm alkyl thông thường được xác định bằng các chỉ số dưới, hoặc là số nguyên cố định hoặc là một khoảng các số nguyên. Ví dụ, "C_8alkyl" bao gồm *n*-octyl, iso-octyl, 3-octynyl, xyclohexenyletyl, xyclohexyletyl, và chất tương tự; trong đó chỉ số dưới "8" chỉ ra rằng tất cả các nhóm được xác định bằng thuật ngữ này có số lượng cacbon cố định là tám. Trong ví dụ khác, thuật ngữ "C_{1-6}alkyl" chỉ nhóm alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon và số lượng hyđro cần thiết phụ thuộc vào mạch không no, nhánh và/hoặc vòng. Ví dụ về nhóm C_1-

$_6$alkyl gồm metyl, etyl, vinyl, propyl, isopropyl, butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, isobutyl, isobutenyl, pentyl, pentynyl, hexyl, xyclohexyl, hexenyl, và nhóm tương tự. Khi gốc alkyl có số cacbon cụ thể được gọi tên chung, tất cả các chất đồng phân hình học có số lượng cacbon này đều được dự định được bao gồm trong sáng chế. Ví dụ, "propyl" hoặc "C_3alkyl" mỗi nhóm gồm *n*-propyl, *c*-propyl, propenyl, propynyl, và isopropyl. Xycloalkyl là tập con của alkyl và bao gồm các nhóm hyđrocacbon dạng vòng có từ ba đến mười ba nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm xycloalkyl gồm *c*-propyl, *c*-butyl, *c*-pentyl, norbornyl, norbornenyl, *c*-hexenyl, adamantyl và nhóm tương tự. Như nêu trên, alkyl chỉ gốc alkanyl, alkenyl, và alkynyl (và hỗn hợp của chúng) – nó được dự định để bao gồm, ví dụ, xyclohexylmetyl, vinyl, alyl, isoprenyl, và gốc tương tự. Alkyl có số cacbon cụ thể có thể được gọi tên bằng cách sử dụng công thức rút gọn hình học cụ thể hơn nhưng vẫn tổng quát, ví dụ "C_{3-6}xycloalkyl" mà có nghĩa chỉ các xycloalkyl có từ 3 đến 6 cacbon cũng được bao gồm trong định nghĩa cụ thể đó. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl, dù đứng một mình hay là một phần của nhóm khác, ví dụ -C(O)alkyl, có từ một đến hai mươi nguyên tử cacbon, tức là C_{1-20}alkyl. Trong ví dụ "-C(O)alkyl", trong đó không có giới hạn về số lượng cacbon được xác định, cacbonyl của nhóm -C(O)alkyl không được tính vào số lượng cacbon, vì "alkyl" được chỉ định tổng quát. Nhưng khi giới hạn cacbon cụ thể được đưa ra, ví dụ trong thuật ngữ "C_{1-20}alkyl tùy ý được thế" trong đó việc thế tùy ý bao gồm "oxo", cacbon của cacbonyl bất kỳ tạo thành bởi sự thế "oxo" này sẽ được tính vào số lượng cacbon vì chúng là một phần của giới hạn số lượng cacbon ban đầu. Tuy nhiên, đề cập lại đến "C_{1-20}alkyl tùy ý được thế," nếu việc thế tùy ý bao gồm nhóm chứa cacbon, ví dụ $-CH_2CO_2H$, hai cacbon trong nhóm này không được tính vào giới hạn cacbon C_{1-20}alkyl.

Khi giới hạn số lượng cacbon được đưa ra ở đầu thuật ngữ mà bản thân thuật ngữ này bao gồm hai thuật ngữ, giới hạn số lượng cacbon được hiểu là bao gồm cả hai thuật ngữ. Ví dụ, đối với thuật ngữ "C_{7-14}arylalkyl", cả phần "aryl" và "alkyl" của thuật ngữ này đều được tính vào số lượng cacbon, tối đa là 14 trong ví dụ này, nhưng nhóm thế bổ sung trên đó không được tính vào số lượng nguyên tử này trừ khi chúng kết hợp với cacbon từ nhóm được chỉ định số lượng cacbon, như trong ví dụ "oxo" ở trên. Tương tự khi giới hạn số nguyên tử được đưa ra, ví dụ "heteroarylalkyl có từ 6 đến 14 cạnh", cả phần "heteroaryl" và "alkyl" đều được tính vào giới hạn số lượng nguyên tử, nhưng nhóm thế bổ sung trên đó không được tính vào số lượng nguyên tử này trừ khi chúng kết hợp với

cacbon từ nhóm được chỉ định số lượng cacbon. Theo ví dụ khác, "C_{4-10}xycloalkylalkyl" chỉ xycloalkyl được liên kết với cấu trúc gốc thông qua alkylen, alkyliđen hoặc alkyliđyn; trong ví dụ này, nhóm được giới hạn đến 10 cacbon bao gồm dưới đơn vị alkylen, alkyliđen hoặc alkyliđyn. Trong ví dụ khác, phần "alkyl" của, ví dụ "C_{7-14}arylalkyl" bao gồm alkylen, alkyliđen hoặc alkyliđyn, trừ khi được nêu khác, ví dụ như trong thuật ngữ "C_{7-14}arylalkylen" hoặc "C_{6-10}aryl-CH_2CH_2-."

"Alkylen" chỉ gốc hóa trị hai, mạch thẳng, nhánh và vòng (và hỗn hợp của chúng) gồm duy nhất nguyên tử cacbon và hyđro, không chứa phần không no và có từ một đến mười nguyên tử cacbon, ví dụ, metylen, etylen, propylen, *n*-butylen và gốc tương tự. Alkylen giống như alkyl, chỉ cùng các gốc như alkyl, nhưng có hai điểm gắn và, cụ thể là, no hoàn toàn. Ví dụ về alkylen gồm etylen (-CH_2CH_2-), propylen (-$CH_2CH_2CH_2$-), đimetylpropylen (-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-), xyclohexan-1,4-điyl và gốc tương tự.

"Alkyliđen" chỉ gốc hóa trị hai không no, mạch thẳng, nhánh và vòng (và hỗn hợp của chúng) gồm duy nhất nguyên tử cacbon và hyđro, có từ hai đến mười nguyên tử cacbon, ví dụ, etyliđen, propyliđen, *n*-butyliđen, và gốc tương tự. Alkyliđen giống như alkyl, chỉ cùng các gốc như alkyl, nhưng có hai điểm gắn và, cụ thể là, ít nhất một đơn vị có phần không no liên kết đôi. Ví dụ về alkyliđen gồm vinyliđen (-CH=CH-), xyclohexylvinyliđen (-CH=C(C_6H_{13})-), xyclohexen-1,4-điyl và gốc tương tự.

"Alkyliđyn" chỉ gốc hóa trị hai không no, mạch thẳng, nhánh và vòng (và hỗn hợp của chúng) gồm duy nhất nguyên tử cacbon và hyđro, có từ hai đến mười nguyên tử cacbon, ví dụ, propylid-2-ynyl, *n*-butylid-1-ynyl, và gốc tương tự. Alkylidyn giống như alkyl, chỉ cùng các gốc như alkyl, nhưng có hai điểm gắn và, cụ thể là, ít nhất một đơn vị có phần không no liên kết ba.

Gốc bất kỳ trong số các gốc "alkylen", "alkyliđen" và "alkyliđyn" ở trên khi tùy ý được thế, có thể chứa phần thế alkyl mà bản thân nó có thể chứa phần không no. Ví dụ, 2-(2-phenyletynyl-but-3-enyl)-naphtalen (tên IUPAC) chứa gốc *n*-butylid-3-ynyl có phần tử thế vinyl ở vị trí 2 của gốc. Hỗn hợp các alkyl và phần thế chứa cacbon trên đó được giới hạn đến ba mươi nguyên tử cacbon.

"Alkoxy" chỉ nhóm -O-alkyl, trong đó alkyl như được xác định trong bản mô tả. Alkoxy bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *t*-butoxy, *sec*-

butoxy, *n*-pentoxy, xyclohexyloxy, xyclohexenyloxy, xyclopropylmetyloxy, và nhóm tương tự.

"Haloalkyloxy" chỉ nhóm -O-alkyl, trong đó alkyl như được xác định trong bản mô tả, và ngoài ra, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Ví dụ, nhóm haloC_{1-3}alkyloxy" bao gồm $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CH_2CH_2I$, $-OC(CH_3)_2Br$, $-OCH_2Cl$ và nhóm tương tự.

"Axyl" chỉ nhóm -C(O)H, -C(O)alkyl, -C(O)aryl và -C(O)heteroxyclyl.

"α-Axit amin" chỉ các α-axit amin có trong tự nhiên và α-axit amin có trên thị trường và chất đồng phân quang học của chúng. α-Axit amin có trong tự nhiên và α-axit amin có trên thị trường thông thường là glyxin, alanin, serin, homoserin, threonin, valin, norvalin, loxin, isoloxin, norloxin, axit aspartic, axit glutamic, lysin, ornithin, histiđin, arginin, xystein, homoxystein, methionin, phenylalanin, homophenylalanin, phenylglyxin, ortho-tyrosin, meta-tyrosin, para-tyrosin, tryptophan, glutamin, asparagin, prolin và hyđroxyprolin. "Mạch bên của α-axit amin" chỉ gốc được tìm thấy trên α-cacbon của α-axit amin như được xác định ở trên, ví dụ, hyđro (đối với glyxin), metyl (đối với alanin), benzyl (đối với phenylalanin), v.v.

"Amino" chỉ nhóm $-NH_2$.

"Amit" chỉ nhóm $-C(O)NH_2$ hoặc -N(H)axyl.

"Aryl" (đôi khi được đề cập đến là "Ar") chỉ nhóm carboxyclic thơm, hóa trị một, có, trừ khi có quy định khác, từ 6 đến 15 nguyên tử cacbon có vòng đơn (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ, naphtyl hoặc anthryl) mà các vòng ngưng tụ này có thể là thơm hoặc không (ví dụ, 2-benzoxazolinon, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl, 9,10-đihyđrophenanthrenyl, indanyl, tetralinyl, và fluorenyl và tương tự), với điều kiện điểm gắn là thông qua nguyên tử của phần thơm của nhóm aryl và phần thơm tại điểm gắn chỉ chứa cacbon trong vòng thơm. Nếu phần vòng thơm bất kỳ chứa nguyên tử khác loại, nhóm là heteroaryl và không phải là aryl. Nhóm aryl có dạng vòng đơn, vòng đôi, ba vòng hoặc bốn vòng.

"Arylen" chỉ aryl có ít nhất hai nhóm được gắn với nó. Ví dụ cụ thể hơn, "phenylen" chỉ gốc vòng phenyl hóa trị hai. Do đó, phenylen có thể có nhiều hơn hai

nhóm được gắn, nhưng được xác định bởi ít nhất hai nhóm không phải là hyđro được gắn với nó.

"Arylalkyl" chỉ nhóm trong đó gốc aryl được gắn với cấu trúc gốc thông qua một trong số các gốc alkylen, alkyliđen, hoặc alkyliđyn. Ví dụ gồm benzyl, phenetyl, phenylvinyl, phenylalyl và dạng tương tự. Khi được chỉ rõ là "tùy ý được thế", cả aryl, và phần alkylen, alkyliđen, hoặc alkyliđyn tương ứng của nhóm arylalkyl có thể tùy ý được thế. Ví dụ, "C_{7-11}arylalkyl" chỉ arylalkyl được giới hạn ở tổng số mười một cacbon, ví dụ, phenyletyl, phenylvinyl, phenylpentyl và naphtylmetyl là tất cả các ví dụ về nhóm "C_{7-11}arylalkyl".

"Aryloxy" chỉ nhóm -O-aryl, trong đó aryl như được xác định trong bản mô tả, gồm, ví dụ, phenoxy, naphtoxy, và tương tự.

"Carboxyl", "carboxy" hoặc "carboxylat" chỉ $-CO_2H$ hoặc muối của chúng.

"Carboxyl este" hoặc "carboxy este" hoặc "este" chỉ nhóm $-CO_2$alkyl, $-CO_2$aryl hoặc $-CO_2$heteroxyclyl.

"Cacbonat" chỉ nhóm $-OCO_2$alkyl, $-OCO_2$aryl hoặc $-OCO_2$heteroxyclyl.

"Cacbamat" chỉ nhóm $-OC(O)NH_2$, -N(H)carboxyl hoặc -N(H)carboxyl este.

"Xyano" hoặc "nitril" chỉ nhóm -CN.

"Formyl" chỉ nhóm axyl cụ thể -C(O)H.

"Halo" hoặc "halogen" chỉ flo, clo, bromo và iodo.

"Haloalkyl" và "haloaryl" đề cập chung đến gốc alkyl và aryl mà lần lượt được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Ví dụ "đihaloaryl", "đihaloalkyl," "trihaloaryl" v.v. chỉ aryl và alkyl được thế bằng nhiều halogen, nhưng không nhất thiết phải là nhiều halogen giống nhau; do đó 4-clo-3-flophenyl là nhóm đihaloaryl.

"Heteroalkyl" chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều, nhưng không phải là tất cả, cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại. Nhóm heteroalkyl có dạng mạch thẳng hoặc nhánh. Ví dụ, "heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh" là nhóm có thể chứa không nhiều hơn 5 nguyên tử cacbon, vì ít nhất một trong số tối đa 6 nguyên tử phải là nguyên tử khác loại, và nhóm là mạch thẳng hoặc nhánh. Ngoài ra, vì mục đích của sáng chế, nhóm heteroalkyl luôn bắt đầu với nguyên tử cacbon, tức là, mặc dù heteroalkyl có thể chứa một

hoặc nhiều nguyên tử khác loại, nhưng điểm gắn với phân tử gốc không phải là nguyên tử khác loại. Nhóm heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh bao gồm, ví dụ, $-CH_2XCH_3$, $-CH_2CH_2XCH_3$, $-CH_2CH_2XCH_2CH_3$, $-C(CH_2)_2XCH_2CH_3$ và nhóm tương tự, trong đó X là, ví dụ O, NH, NC_{1-6}alkyl và $S(O)_{0-2}$.

"Perhalo" dưới dạng chất biến đổi chỉ nhóm rất biến đổi có tất cả các hyđro sẵn có của nó được thế bằng halogen. Ví dụ như "perhaloalkyl." Perhaloalkyl gồm $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, percloetyl và nhóm tương tự.

"Hyđroxy" hoặc "hyđroxyl" chỉ nhóm -OH.

"Nguyên tử khác loại" chỉ O, S, N, hoặc P.

"Heteroxyclyl" theo nghĩa rộng nhất bao gồm hệ vòng thơm và không thơm và cụ thể hơn là chỉ gốc vòng có từ ba đến mười lăm cạnh ổn định có chứa nguyên tử cacbon và từ một đến năm nguyên tử khác loại. Vì mục đích của sáng chế, gốc heteroxyclyl có thể là hệ vòng đơn, vòng đôi hoặc ba vòng, có thể gồm hệ vòng dung hợp hoặc có cầu cũng như hệ vòng spiro; và các nguyên tử nitơ, phospho, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroxyclyl có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau. Trong ví dụ cụ thể, nhóm $-S(O)_{0-2}-$, chỉ các liên kết -S- (sulfua), -S(O)- (sulfoxit), và $-SO_2-$ (sulfon). Để thuận tiện, nitơ, cụ thể là nhưng không mang nghĩa loại trừ, các nitơ thơm hình vòng khuyên, gồm dạng N-oxit tương ứng của chúng, mặc dù không được xác định rõ ràng như trong ví dụ cụ thể. Như vậy, đối với hợp chất có, ví dụ, vòng pyridyl; pyridyl-N-oxit tương ứng sẽ được bao gồm trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả. Ngoài ra, nguyên tử nitơ hình vòng khuyên có thể được tạo bậc bốn tùy ý. "Dị vòng" bao gồm heteroaryl và heteroalixyclyl, là vòng dị vòng có thể no một phần hoặc no hoàn toàn hoặc thơm. Do đó, thuật ngữ như "heteroxyclylalkyl" bao gồm các heteroalixyclylalkyl và heteroarylalkyl. Ví dụ về gốc heteroxyclyl gồm, nhưng không giới hạn ở, azetiđinyl, acriđinyl, benzođioxolyl, benzođioxanyl, benzofuranyl, carbazoyl, cinnolinyl, đioxolanyl, indolizinyl, naphthyriđinyl, perhyđroazepinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, pteriđinyl, purinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrazoyl, tetrahyđroisoquinolyl, piperiđinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperiđinyl, 2-oxopyroliđinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, pyrolyl, 4-piperidonyl, pyroliđinyl, pyrazolyl, pyrazoliđinyl, imiđazolyl, imiđazolinyl, imiđazoliđinyl, đihyđropyriđinyl, tetrahyđropyriđinyl, pyriđinyl, pyrazinyl, pyrimiđinyl, pyridazinyl,

oxazolyl, oxazolinyl, oxazoliđinyl, triazolyl, isoxazolyl, isoxazoliđinyl, morpholinyl, thiazolyl, thiazolinyl, thiazoliđinyl, isothiazolyl, quinucliđinyl, isothiazoliđinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, octahyđroindolyl, octahyđroisoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, decahyđroisoquinolyl, benzimiđazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, điazabixycloheptan, điazapan, điazepin, tetrahyđrofuryl, tetrahyđropyranyl, thienyl, benzothieliyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon, đioxaphospholanyl, và oxađiazolyl.

"Heteroaryl" chỉ nhóm thơm có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon hình khuyên và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại hình khuyên. Nhóm heteroaryl có ít nhất một thành phần vòng thơm, nhưng heteroaryl có thể là không no hoàn toàn hoặc không no một phần. Nếu vòng thơm bất kỳ trong nhóm có nguyên tử khác loại, thì nhóm này là heteroaryl, ngay cả, ví dụ, nếu vòng thơm khác trong nhóm không có nguyên tử khác loại. Ví dụ, 2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-yl, indolyl và benzimiđazolyl là "heteroaryl". Nhóm heteroaryl có thể có vòng đơn (ví dụ, pyriđinyl, imiđazolyl hoặc furyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ, indolizinyl, quinolinyl, benzimiđazolyl hoặc benzothienyl), trong đó vòng ngưng tụ có thể thơm hoặc không và/hoặc chứa nguyên tử khác loại, với điều kiện điểm gắn với phân tử gốc là qua nguyên tử của phần thơm của nhóm heteroaryl. Theo một phương án, (các) nguyên tử vòng nitơ và/hoặc lưu huỳnh của nhóm heteroaryl tùy ý được oxy hóa để tạo ra các gốc N-oxit (N→O), sulfinyl, hoặc sulfonyl. Hợp chất được nêu trong bản mô tả chứa phospho, trong vòng dị vòng hoặc không, bao gồm dạng oxy hóa của phospho. Nhóm heteroaryl có dạng vòng đơn, vòng đôi, ba vòng hoặc bốn vòng.

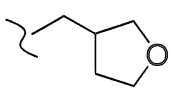
"Heteroaryloxy" chỉ -O-heteroaryl.

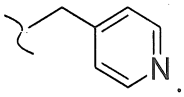
"Heteroarylen" chỉ chung heteroaryl bất kỳ có ít nhất hai nhóm được gắn với nó. Ví dụ cụ thể hơn, "pyridylen" chỉ gốc vòng pyridyl hóa trị hai. Do đó, pyridylen có thể có nhiều hơn hai nhóm được gắn, nhưng được xác định bởi tối thiểu hai nhóm không phải là hyđro gắn với nó.

"Heteroalixyclic" chỉ cụ thể gốc heteroxyclyl không thơm. Heteroalixyclic có thể chứa phần không no, nhưng không thơm. Như nêu trên, aryl và heteroaryl được gắn với cấu trúc gốc qua vòng thơm. Như vậy, ví dụ, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-4-yl là heteroalixyclic, trong khi 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl là aryl. Theo ví dụ khác, 2H-

pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-4-yl là heteroalixyclic, trong khi 2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-yl là heteroaryl.

"Heteroxyclylalkyl" chỉ nhóm heteroxyclyl được liên kết với cấu trúc gốc qua, ví dụ phần tử liên kết alkylen, ví dụ (tetrahyđrofuran-3-yl)metyl- hoặc (pyriđin-4-yl)metyl



hoặc


.

"Heteroxyclyloxy" chỉ nhóm -O-heterocycyl.

"Nitro" chỉ nhóm $-NO_2$.

"Oxo" chỉ gốc oxy liên kết đôi, =O.

"Oxy" chỉ gốc $-O^{\cdot}$ (còn được chỉ định là $\longrightarrow O$), tức là, gốc oxy liên kết đơn. Ví dụ, N-oxit là các nitơ mang gốc oxy.

Khi nhóm có cấu trúc liên kết của nó được biểu thị dưới dạng được liên kết với hai đối tác; tức là, gốc hóa trị hai, ví dụ, $-OCH_2-$, thì được hiểu là một trong hai đối tác có thể được liên kết với nhóm cụ thể một đầu, và đối tác kia cần được liên kết với đầu còn lại của nhóm hóa trị hai, trừ khi được quy định rõ ràng khác. Nói cách khác, các gốc hóa trị hai không được hiểu là bị giới hạn ở hướng mô tả, ví dụ "$-OCH_2-$" nghĩa là không chỉ là "$-OCH_2-$" như được thấy, mà còn là "$-CH_2O-$".

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" chỉ một sự kiện hoặc trường hợp được mô tả có thể xảy ra hoặc không, và mô tả này bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc trường hợp đã nói xảy ra và trường hợp trong đó sự kiện hoặc trường hợp đã nói không xảy ra. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, với phân tử bất kỳ được mô tả là chứa một hoặc nhiều phần tử thế tùy ý, chỉ các hợp chất có thể tổng hợp là được bao gồm. "Tùy ý được thế" chỉ tất cả các chất biến đổi sau đó nằm trong thuật ngữ, ví dụ trong thuật ngữ "arylC_{1-8}alkyl tùy ý được thế", sự thế tùy ý có thể xảy ra trên cả phần "C_{1-8}alkyl" và phần "aryl" của nhóm arylC_{1-8}alkyl. Ví dụ khác, alkyl tùy ý được thế bao gồm cả nhóm xycloalkyl tùy ý được thế. Thuật ngữ "được thế" khi được sử dụng để thay đổi nhóm hoặc gốc cụ thể, chỉ một hoặc nhiều nguyên tử hyđro của nhóm hoặc gốc cụ thể này, độc lập nhau, được thế bằng các nhóm phần tử thế giống hoặc khác nhau như nêu dưới đây. Như vậy, khi nhóm được xác định là "tùy ý được thế", định nghĩa này bao gồm

cả khi các nhóm được thế bằng một hoặc nhiều gốc được xác định dưới đây, và khi các nhóm này không được thế như vậy.

Nhóm phần tử thế để thế cho một hoặc nhiều hyđro (hai hyđro bất kỳ trên một cacbon có thể được thế bằng =O, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ hoặc =S) trên nguyên tử cacbon no trong nhóm hoặc gốc cụ thể là, trừ khi được quy định khác, $-R^{60}$, halo, =O, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalkyl, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, trong đó R^{60} là C_{1-6}alkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxyclylC_{1-6}alkyl có từ 3 đến 10 cạnh, C_{6-10}aryl hoặc C_{6-10}arylC_{1-6}alkyl; mỗi R^{70} độc lập mỗi khi xuất hiện là hyđro hoặc R^{60}; mỗi R^{80} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^{70} hoặc theo cách khác, hai R^{80} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được liên kết, tạo thành heteroalixyclyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại khác giống hoặc khác nhau được chọn từ O, N và S, N của nó tùy ý có sự thế H hoặc C_1-C_3alkyl; và mỗi M^+ là ion đối có điện tích dương đơn thực. Mỗi M^+ độc lập mỗi khi xuất hiện là, ví dụ, ion kiềm, như K^+, Na^+, Li^+; ion amoni, như $^+N(R^{60})_4$; hoặc ion kiềm thổ, như $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$, hoặc $[Ba^{2+}]_{0,5}$ ("chỉ số dưới 0,5 nghĩa là, ví dụ, một trong số các ion đối của các ion kiềm thổ hóa trị hai này có thể ở dạng ion hóa của hợp chất theo sáng chế và ion đối còn lại là ion đối điển hình như clorua, hoặc hai hợp chất ion hóa có thể đóng vai trò làm các ion đối của các ion kiềm thổ hóa trị hai này, hoặc hợp chất ion hóa kép có thể đóng vai trò làm ion đối của các ion kiềm thổ hóa trị hai). Theo ví dụ cụ thể, $-N(R^{80})_2$ có nghĩa là bao gồm $-NH_2$, -NH-alkyl, -NH-pyroliđin-3-yl, *N*-pyroliđinyl, *N*-piperazinyl, 4*N*-metyl-piperazin-1-yl, *N*-morpholinyl và nhóm tương tự.

Nhóm phần tử thế để thế hyđro trên nguyên tử cacbon không no trong các nhóm chứa cacbon không no là, trừ khi được quy định khác, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalkyl, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-PO_3^{-2}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$,

$-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, trong đó R^{60}, R^{70}, R^{80} và M^+ như được xác định ở trên, với điều kiện trong trường hợp alken hoặc alkyn được thế, phần tử thế không phải là $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, hoặc $-S^-M^+$.

Nhóm phần tử thế để thay thế hyđro trên nguyên tử nitơ trong nhóm chứa nguyên tử nitơ này là, trừ khi được quy định khác, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalkyl, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ và $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, trong đó R^{60}, R^{70}, R^{80} và M^+ là như được xác định ở trên.

Theo một phương án, nhóm được thế có 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế, 1 hoặc 2 phần tử thế, hoặc 1 phần tử thế.

Được hiểu là trong tất cả các nhóm được thế, polyme đạt được bằng cách xác định phần tử thế có các phần tử thế tiếp của chúng (ví dụ, aryl được thế có nhóm aryl được thế dưới dạng phần tử thế mà bản thân nó được thế bằng nhóm aryl được thế, mà được thế tiếp bằng nhóm aryl được thế, v.v.) không được dự định để được bao gồm trong bản mô tả. Trong trường hợp mà cho phép nhiều lần thế như vậy, số lượng lần lặp thế tối đa là ba.

"Sulfonamit" chỉ nhóm $-SO_2NH_2$, $-N(H)SO_2H$, $-N(H)SO_2$alkyl, $-N(H)SO_2$aryl, hoặc $-N(H)SO_2$heteroxyclyl.

"Sulfonyl" chỉ nhóm $-SO_2H$, $-SO_2$alkyl, $-SO_2$aryl, hoặc $-SO_2$heteroxyclyl.

"Sulfanyl" chỉ nhóm: -SH, -S-alkyl, -S-aryl, hoặc -S-heteroxyclyl.

"Sulfinyl" chỉ nhóm: -S(O)H, -S(O)alkyl, -S(O)aryl hoặc -S(O)heteroxyclyl.

"Nhóm rời chuyển thích hợp" được xác định là thuật ngữ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực; tức là nhóm nằm trên cacbon, mà khi phản ứng, một liên kết mới được tạo thành, cacbon sẽ mất nhóm này khi hình thành liên kết mới. Ví dụ cụ thể về việc sử dụng nhóm rời chuyển thích hợp là phản ứng thế ưa nhân, ví dụ, trên cacbon lai ghép sp^3 (SN_2 hoặc SN_1), ví dụ trong đó nhóm rời chuyển là halogenua, như bromua, chất phản ứng có thể là benzyl bromua. Ví dụ cụ thể khác về phản ứng này là

phản ứng thế thơm ưa nhân (SNAr). Ví dụ khác là phản ứng chèn (ví dụ bởi kim loại chuyển tiếp) vào liên kết giữa đối tác phản ứng thơm mang nhóm rời chuyển sau đó là bước ghép khử. "Nhóm rời chuyển thích hợp" không bị giới hạn bởi các hạn chế cơ học như vậy. Ví dụ về nhóm rời chuyển thích hợp gồm halogen, aryl hoặc alkyl sulfonat tùy ý được thế, phosphonat, azit và $-S(O)_{0-2}R$ trong đó R là, ví dụ alkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ nhận diện dễ dàng nhóm rời chuyển thích hợp để thực hiện phản ứng mong muốn trong các phản ứng khác nhau.

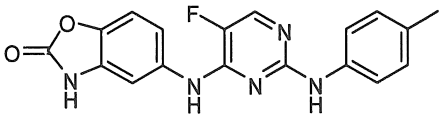
"Chất đồng phân lập thể" và "các chất đồng phân lập thể" chỉ hợp chất có cùng liên kết nguyên tử nhưng khác nhau về sự sắp xếp nguyên tử trong không gian. Chất đồng phân lập thể gồm chất đồng phân *cis-trans*, chất đồng phân *E* và *Z*, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể tăng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, ở dạng (*R*)- hoặc (*S*)- hoặc, ở dạng (D)- hoặc (L)- đối với các axit amin. Sáng chế gồm tất cả các chất đồng phân có thể có, cũng như các dạng raxemic và dạng tinh khiết quang học của chúng. Chất đồng phân (+) và (-), (*R*)- và (*S*)-, hoặc (D)- và (L)- có hoạt tính quang học có thể được điều chế sử dụng các synthon bất đối xứng, chất phản ứng bất đối xứng hoặc được phân tích sử dụng kỹ thuật thông thường, như bằng: sự tạo thành muối hoặc phức dạng đồng phân không đối quang mà có thể được tách, ví dụ, bằng sự kết tinh; thông qua sự tạo thành các dẫn xuất đồng phân không đối quang mà có thể được tách, ví dụ, bằng sự kết tinh, phản ứng chọn lọc của một chất đồng phân đối ảnh với chất phản ứng đặc hiệu với chất đồng phân đối ảnh, ví dụ phản ứng oxy hóa hoặc khử bằng enzym, sau đó là bước tách các chất đồng phân đối ảnh đã được biến đổi và chưa được biến đổi; hoặc sắc ký lỏng hoặc khí-lỏng trong môi trường bất đối xứng, ví dụ trên chất nền bất đối xứng, như silic đioxit với phối tử bất đối xứng được liên kết hoặc trong điều kiện có mặt dung môi bất đối xứng. Sẽ được hiểu rằng khi chất đồng phân đối ảnh mong muốn được chuyển thành thực thể hóa học khác bởi một trong số các quy trình tách nêu trên đây, bước tiếp theo có thể được yêu cầu để giải phóng dạng đồng phân đối ảnh mong muốn. Theo cách khác, chất đồng phân đối ảnh cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng sử dụng chất phản ứng có hoạt tính quang học, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển

hóa chất đồng phân đối ảnh thành dạng khác bằng sự biến đổi không đối xứng. Đối với hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, được làm giàu chất đồng phân đối ảnh cụ thể, chất đồng phân đối ảnh thành phần chính có thể được làm giàu thêm (với sự giảm hiệu suất kèm theo) bằng cách kết tinh lại.

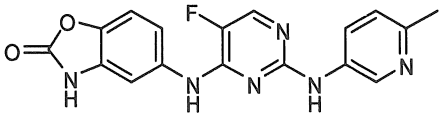
Khi hợp chất được nêu trong bản mô tả có chứa liên kết đôi kiểu olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, nó được dự định là hợp chất bao gồm cả hai chất đồng phân hình học *E* và *Z*.

"Tautome" chỉ dạng thay thế của phân tử mà chỉ khác về liên kết điện tử của nguyên tử và/hoặc về vị trí của proton, như enol-keto và imin-enamin tautome, hoặc dạng tautome của nhóm heteroaryl chứa sự sắp xếp nguyên tử vòng -N=C(H)-NH-, như pyrazol, imiđazol, benzimiđazol, triazol, và tetrazol. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các sắp xếp nguyên tử vòng dạng tautome khác là cũng có thể và được bao gồm trong bản mô tả.

"Para", cho mục đích của sáng chế, chỉ vị trí của một phần tử thế trên phenyl hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh so với phần tử thế khác trên vòng; vị trí tương đối là thế ở vị trí 1, 4. Tức là, bắt đầu từ một phần tử thế khi được gắn với nguyên tử đầu tiên của vòng 6 cạnh và, đếm nguyên tử gồm cả nguyên tử đầu tiên, phần tử thế khác sẽ nằm trên nguyên tử thứ 4 của vòng sáu cạnh, vị trí tương đối của phần tử thế trên vòng sáu cạnh là "para". Ví dụ, hợp chất **L**, được mô tả dưới đây, có nhóm metyl ở vị trí "para" so với N2 của pyrimiđinđiamin; hợp chất **M** cũng có nhóm metyl ở vị trí "para".



L



M

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" chỉ động vật có vú và các động vật khác, đặc biệt là người. Do đó, các phương pháp này có thể áp dụng cho cả liệu pháp cho người và áp dụng cho cả ngành thú y. Theo một phương án, bệnh nhân hoặc đối tượng là động vật có vú. Theo phương án khác, bệnh nhân hoặc đối tượng là người.

"Muối dược dụng" chỉ muối dược dụng của hợp chất, muối này thu được từ nhiều loại ion đối vô cơ và hữu cơ khác nhau đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, chỉ lấy ví dụ, natri, kali, canxi, magiê, amoni, tetraalkylamoni, và dạng tương tự; và khi phân tử có chứa

nhóm bazơ, muối của các axit hữu cơ hoặc vô cơ, như hyđroclorua, hyđrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat, và muối tương tự. Muối cộng axit dược dụng là các muối vẫn giữ được hiệu quả sinh học của bazơ tự do khi được tạo ra bởi các đối tác axit không có tính sinh học hoặc theo cách khác là không mong muốn, ví dụ, axit vô cơ như axit clohyđric, axit bromhyđric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự, cũng như các axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit salixylic và axit tương tự. Muối cộng bazơ dược dụng gồm các muối thu được từ bazơ vô cơ như muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và muối tương tự. Muối được lấy làm ví dụ là muối amoni, kali, natri, canxi, và magiê. Muối thu được từ bazơ hữu cơ không độc dược dụng gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amin được thế gồm amin được thế có trong tự nhiên, amin dạng vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như isopropylamin, trimetylamin, đietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-đimetylaminoetanol, 2-đietylaminoetanol, đixyclohexylamin, lysin, arginin, histiđin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylenđiamin, glucosamin, metylglucamin, theobrom, purin, piperazin, piperiđin, N-etylpiperiđin, nhựa polyamin, và chất tương tự. Bazơ hữu cơ được lấy làm ví dụ là isopropylamin, đietylamin, etanolamin, trimetylamin, đixyclohexylamin, cholin, và cafein. (Xem, ví dụ, S. M. Berge, và cộng sự, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn).

"Lượng có hiệu quả dược" và "lượng có hiệu quả điều trị" chỉ lượng của hợp chất đủ để điều trị rối loạn hoặc bệnh cụ thể hoặc một hoặc nhiều trong số các triệu chứng của nó và/hoặc để ngăn ngừa việc xuất hiện bệnh hoặc rối loạn. Lượng của hợp chất tạo nên "lượng có hiệu quả điều trị" sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, tuổi của người bệnh được điều trị, và yếu tố tương tự. Lượng có hiệu quả điều trị có thể xác định theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

"Tiền dược chất" chỉ hợp chất được biến đổi *in vivo* để tạo thành hợp chất gốc, ví dụ, bằng thủy phân trong ruột hoặc chuyển hóa trong máu nhờ enzym. Ví dụ thông thường gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng este và amit của hợp chất có dạng hoạt tính

mang gốc axit carboxylic. Ví dụ về este dược dụng của hợp chất theo sáng chế gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl este (ví dụ có khoảng từ một đến sáu nguyên tử cacbon) trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc nhánh. Este chấp nhận được còn gồm xycloalkyl este và arylalkyl este như, nhưng không giới hạn ở benzyl. Ví dụ về amit dược dụng của hợp chất theo sáng chế gồm, nhưng không giới hạn ở, amit bậc một, và alkyl amit bậc hai và bậc ba (ví dụ có khoảng từ một đến sáu nguyên tử cacbon). Amit và este của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường. Chi tiết về tiền dược chất được đưa ra trong tài liệu của T. Higuchi và V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol 14 of A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu đều được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

"Chất chuyển hoá" chỉ sản phẩm phân chia hoặc sản phẩm cuối của hợp chất hoặc muối của nó được tạo ra bởi quá trình chuyển hóa hoặc biến đổi sinh học ở cơ thể động vật hoặc cơ thể người; ví dụ, quá trình biến đổi sinh học thành phần tử phân cực hơn như bằng sự oxy hóa, sự khử, hoặc thủy phân, hoặc thành dạng tiếp hợp (xem Goodman và Gilman, "Pharmacological Basis of Therapeutics" 8th Ed., Pergamon Press, Gilman và cộng sự (eds), 1990 được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn). Chất chuyển hoá của hợp chất được nêu trong bản mô tả hoặc muối của nó có thể chính là hoạt chất sinh học trong cơ thể. Trong khi tiền dược chất được nêu trong bản mô tả đáp ứng các tiêu chuẩn này, tức là, tạo thành hợp chất gốc có hoạt tính sinh học *in vivo* được mô tả, "chất chuyển hoá" được mang nghĩa là bao gồm các hợp chất không được dự định là mất tiền nhóm, mà đúng hơn là tất cả các hợp chất khác được tạo thành *in vivo* khi sử dụng hợp chất theo sáng chế vẫn giữ được các hoạt tính sinh học được nêu trong bản mô tả. Do đó, một khía cạnh của sáng chế bộc lộ hợp chất 2,4-pyrimiđin điamin được dự định cụ thể trong bản mô tả là chất chuyển hoá của hợp chất được nêu trong bản mô tả. Ví dụ, chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học được phát hiện ra một cách tình cờ, tức là, không có dự định nào về tiền dược chất được hứa hẹn về bản chất. Nói cách khác, hoạt chất sinh học vốn được tạo thành do việc thực hiện các phương pháp của sáng chế, được dự định và bộc lộ trong bản mô tả. "Solvat" chỉ phức được tạo thành bởi sự kết hợp các phân tử dung môi với phân tử hoặc ion của chất tan. Dung môi có thể là hợp chất hữu cơ, hợp chất vô cơ, hoặc hỗn hợp của cả hai. Một vài ví dụ về dung môi gồm, nhưng không giới hạn ở, metanol, N,N-đimetylformamit, tetrahyđrofuran, đimetylsulfoxit, và nước. Hợp chất được

nêu trong bản mô tả có thể tồn tại ở dạng chưa được solvat hóa cũng như dạng solvat hóa với dung môi, dược dụng hoặc không, như nước, etanol, và dung môi tương tự. Dạng solvat hóa của hợp chất bộc lộ theo sáng chế được dự tính trong bản mô tả và được bao gồm bởi sáng chế, ít nhất trong thuật ngữ chung.

"Điều trị" hoặc "sự điều trị" được sử dụng trong bản mô tả bao gồm việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh quan tâm ở động vật có vú, tốt hơn nếu là người, có bệnh hoặc tình trạng bệnh quan tâm, và bao gồm:

(i) ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể, khi động vật có vú này có khả năng mắc tình trạng bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là có tình trạng bệnh đó;

(ii) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, chặn hoặc làm giảm sự phát triển của nó;

(iii) làm nhẹ bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của chúng; hoặc

(iv) làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "bệnh" và "tình trạng bệnh" có thể sử dụng thay thế lẫn nhau hoặc có thể khác nhau ở chỗ chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể có thể không có tác nhân nguyên nhân đã biết (sao cho căn bệnh học chưa được vạch ra) và do đó nó chưa được nhận diện là bệnh mà chỉ là tình trạng bệnh hoặc hội chứng không mong muốn, trong đó tập hợp các triệu chứng cụ thể hơn hoặc ít cụ thể hơn đã được nhận diện bởi thầy thuốc.

Tương tự, được hiểu là các định nghĩa nêu trên không phải được dự định để bao gồm các kiểu thế không được phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 nhóm flo). Các kiểu thế không được phép này dễ dàng được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất và dược phẩm

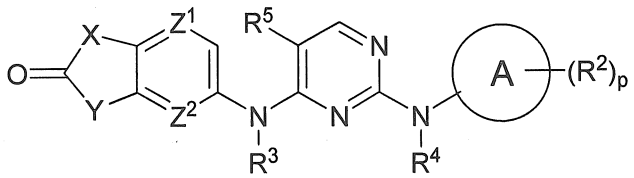
Sáng chế đề cập đến hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin mới, tiền dược chất của hợp chất này, phương pháp tạo ra hợp chất, và các phương pháp sử dụng các hợp chất này trong điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc nhằm đích con đường JAK hoặc sự điều biến, gồm ức chế, JAK kinaza, cụ thể là JAK3, có tác dụng trị liệu. Các tình trạng bệnh

này gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, hiện tượng thải loại mô ghép (ví dụ, hiện tượng thải loại mô ghép đảo tụy, hiện tượng thải loại mô ghép tim, hiện tượng thải loại mô ghép thận, hiện tượng thải loại mô ghép gan, hiện tượng thải loại mô ghép phổi), các ứng dụng cấy ghép tủy xương (ví dụ, bệnh mô ghép chống lại vật chủ), các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh tiểu đường), và viêm (ví dụ, hen, phản ứng dị ứng, rối loạn về mắt). Căn cứ vào mức độ nghiêm trọng và mức độ phổ biến của bệnh và tình trạng bệnh, liệu pháp mới là cần thiết.

Hợp chất

Hợp chất, và muối của nó, được nêu trong bản mô tả là pyrimiđin 2,4-điamin tổng quát, được thế ở vị trí 5 bằng các nhóm khác nhau; được thế ở vị trí 2-amin bằng các nhóm thơm tùy ý được thế khác nhau; và được thế ở vị trí 4-amin bằng một trong số benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on, 1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on, benzo[*d*]thiazol-2(3H)-on, benzo[*d*][1,3]dithiol-2-on, benzo[*d*][1,3]oxathiol-2-on, benzo[*d*][1,3]đioxol-2-on, [1,3]oxathiolo[4,5-b]pyriđin-2-on, thiazolo[5,4-b]pyriđin-2(1H)-on, oxazolo[5,4-b]pyriđin-2(1H)-on, [1,3]oxathiolo[5,4-b]pyriđin-2-on, thiazolo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on, oxazolo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on, [1,3]đioxolo[4,5-b]pyriđin-2-on, [1,3]dithiolo[4,5-b]pyriđin-2-on, 1H-imidazo[4,5-b]pyriđin-2(3H)-on, [1,3]oxathiolo[4,5-b]pyrazin-2-on, thiazolo[5,4-b]pyrazin-2(3H)-on, oxazolo[5,4-b]pyrazin-2(3H)-on, [1,3]đioxolo[4,5-b]pyrazin-2-on, [1,3]đithiolo[4,5-b]pyrazin-2-on và 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2(3H)-on; mỗi chất tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm gồm các gốc tiền dược chất như nêu trong bản mô tả. Ngoài các nhóm nêu trên đây, N2- và N4-amin của hệ pyrimiđinđiamin cũng có thể có nhóm alkyl tùy ý được thế và/hoặc nhóm tiền dược chất.

Cụ thể hơn, các hợp chất được lấy ví dụ theo sáng chế được mô tả theo công thức I:



I

trong đó:

mỗi X và Y độc lập là O, S, S(O), SO_2 hoặc NR^1;

mỗi R^1 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C(O)-C_{1-6}alkyl, CO_2-C_{1-6}alkyl hoặc R^{50};

mỗi R^{50} là -$C(R^9)_2$-A-R^{10}, trong đó A là O hoặc S; mỗi R^9 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{6-10}aryl tùy ý được thế hoặc C_{7-16}arylalkyl tùy ý được thế; hoặc theo cách khác, hai R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C_{3-8}xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroalixyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế; R^{10} là R^a hoặc -$P(O)(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai;

vòng A là C_{6-10}aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, R^e, R^b, R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -OR^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -SR^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$C(O)R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$N(R^a)R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$S(O)_2R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$N(R^a)$-$S(O)_2R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$B(OR^a)_2$, -$B(N(R^c)_2)_2$, -$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -S-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^b)_2)_m$-R^a, -$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(CH_2)_m$-$CH((CH_2)_mR^b)R^b$, -$C(O)N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^a)_2)_m$-$C(O)N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -$N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, -S-$(C(R^a)_2)_m$-$C(O)N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -$N(R^a)$-C(O)-$(C(R^a)_2)_m$-$C(R^a)(R^b)_2$ hoặc -$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-C(O)-$N(R^a)$-$(C(R^a)_2)_m$-R^b;

mỗi R^a độc lập mỗi khi xuất hiện là H, đoteri, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11}xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, -OR^a, -O-$(C(R^a)_2)_m$-OR^a, haloC_{1-3}alkyloxy, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -$N(R^c)_2$, halo, -CF_3, -CN, -NC, -OCN, -SCN,

-NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -S(O)R^a, -$S(O)_2R^a$, -SO_3R^a, -S(O)N(R^c)$_2$, -$S(O)_2$N(R^c)$_2$, -OS(O)R^a, -$OS(O)_2R^a$, -OSO_3R^a, -$OS(O)_2$N(R^c)$_2$, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)N(R^c)$_2$, -C(NR^a)-N(R^c)$_2$, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)$_2$, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)$_2$, -OC(NH)-N(R^c)$_2$, -OC(NR^a)-N(R^c)$_2$, -N(R^a)-$S(O)_2$H, -[N(R^a)C(O)]$_n$$R^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_nOR^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_n$N($R^c$)$_2$ hoặc -[N(R^a)C(NR^a)]$_n$-N(R^c)$_2$;

mỗi R^c độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a, hoặc, theo cách khác, hai R^c cùng với N nguyên tử mà chúng được liên kết để tạo thành heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh mà có thể tùy ý gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại khác giống hoặc khác nhau và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^d giống hoặc khác nhau;

mỗi R^d là =O, -OR^a, haloC_{1-3}alkyloxy, C_{1-6}alkyl, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)$_2$, halo, -CF_3, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -S(O)R^a, -$S(O_2)R^a$, -SO_3R^a, -S(O)N(R^a)$_2$, -$S(O)_2$N(R^a)$_2$, -OS(O)R^a, -$OS(O)_2R^a$, -OSO_3R^a, -$OS(O)_2$N(R^a)$_2$, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)N(R^a)$_2$, -C(NR^a)N(R^a)$_2$, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)$_2$, -OCO_2R^a, -OC(O)N(R^a)$_2$, -OC(NR^a)N(R^a)$_2$, -[N(R^a)C(O)]$_n$$R^a$, -(C($R^a$)$_2$)$_n$-O$R^a$, -N($R^a$)-$S(O)_2R^a$, -C(O)-$C_{1-6}$haloalkyl, -$S(O)_2C_{1-6}$haloalkyl, -OC(O)$R^a$, -O(C($R^a$)$_2$)$_m$-O$R^a$, -S(C($R^a$)$_2$)$_m$-O$R^a$, -N($R^a$)$C_{1-6}$haloalkyl, -P(O)(O$R^a$)$_2$, -N($R^a$)-(C($R^a$)$_2$)$_m$-O$R^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_nOR^a$, -[N($R^a$)C(O)]$_n$N($R^a$)$_2$, -[N($R^a$)C($NR^a$)]$_n$N($R^a$)$_2$ hoặc -N(R^a)C(O)C_{1-6}haloalkyl; hai R^d, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng được gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 3 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a;

mỗi R^e độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11} xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc từ 6 đến 16 cạnh heteroarylalkyl;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi m là 1, 2 hoặc 3;

mỗi n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hai nhóm R^2, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng được gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là CH, CR^2 hoặc N;

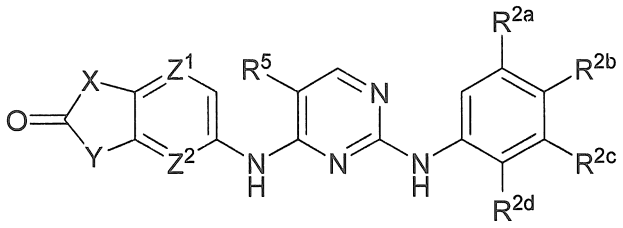
R^3 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50};

R^4 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50}; và

R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, alkynyl, hyđroxy, C_{1-6}alkoxy tùy ý được thế, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ hoặc $-C(O)R^a$.

Theo một phương án, hợp chất có công thức cấu tạo I là hợp chất trong đó vòng A là phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm. Theo một phương án, vòng A là phenyl có ít nhất một nhóm ở vị trí *para* với N4 của pyrimiđinđiamin. Theo phương án khác, vòng A là pyridyl có ít nhất một nhóm ở vị trí *para* so với N4 của pyrimiđinđiamin. Theo phương án cụ thể hơn, vòng A là pyriđin-3-yl (trong đó N4 của pyrimiđinđiamin ở vị trí 3-yl) có ít nhất một nhóm ở vị trí *para* so với N4 của pyrimiđinđiamin. Theo phương án cụ thể hơn khác, vòng A là pyriđin-2-yl (trong đó N4 của pyrimiđinđiamin ở vị trí 2-yl) có ít nhất một nhóm ở vị trí *para* so với N4 của pyrimiđinđiamin. Theo các phương án khác, nhóm ở vị trí *meta* có thể thay thế hoặc làm tăng thêm nhóm ở vị trí *para* của các phương án nêu trên. Trong tất cả các phương án ở trên, nhóm ở vị trí *para* và/hoặc *meta* có thể gồm nitơ, ví dụ amin tùy ý được thế, hoặc được gắn trực tiếp với vòng A hoặc theo một số phương án được nối với vòng A qua alkylen. Amin tùy ý được thế này gồm các amin được xác định bởi $-N(R^c)_2$ như trong công thức I. Theo phương án cụ thể, amin tùy ý được thế được nối với vòng A qua C_{1-6}alkylen. Theo phương án cụ thể hơn nữa, amin tùy ý được thế được nối với vòng A qua C_{1-3}alkylen và amin, $-N(R^c)_2$ như trong công thức I, được thế bằng nhóm $-N(R^c)_2$.

Như nêu trên, hợp chất được bộc lộ theo sáng chế nhất định có công thức cấu tạo I, trong đó vòng A là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^2. Như vậy, theo một phương án, hợp chất được bộc lộ có công thức IA:

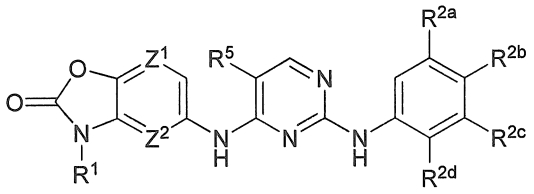


IA

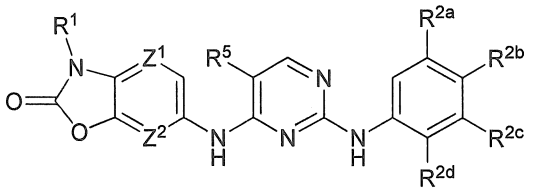
trong đó các đại lượng thay đổi là như mô tả đối với công thức I, và ngoài ra: mỗi X và Y độc lập là O hoặc NR^1; mỗi R^1 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50}; mỗi trong số R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} và R^{2d} độc lập mỗi khi xuất hiện là như được định nghĩa với R^2; và R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ hoặc $-C(O)R^a$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo IA, trong đó mỗi X và Y độc lập là NR^1. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi X và Y độc lập là NH hoặc NC_{1-6}alkyl. Theo phương án cụ thể hơn nữa, mỗi X và Y độc lập là NH hoặc NCH_3. Theo một phương án, trong đó X và Y được xác định cụ thể hơn như đã nêu, R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là C-H, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là CH. Theo phương án cụ thể hơn, R^{2c} và R^{2d} là H; và R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án cụ thể hơn nữa, mỗi trong số R^{2a} và R^{2b} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$,, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2a} và R^{2b} không phải là H. Theo phương án cụ thể khác, mỗi trong số R^{2a} và R^{2b} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$. Theo phương án cụ thể khác, R^{2a} là H, halo hoặc xyano; và R^{2b} là halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$. Theo phương án cụ thể khác, R^{2a} là halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$; và R^{2b} là H, halo hoặc xyano.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo IA, trong đó một trong số X và Y là O và nhóm còn lại là NR^1. Theo phương án cụ thể, hợp chất có công thức IA1 hoặc IA2:



IA1



IA2

trong đó R^{2d} là H; R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là CH.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IA1 hoặc IA2, trong đó R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_m$-R^b, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$. Theo phương án cụ thể hơn khác, mỗi R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập là C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$ hoặc -CN. Theo phương án khác, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là halo; và R^{2c} là CH_3. Theo phương án khác, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3; và R^{2c} là halo. Theo phương án khác, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3; và R^{2c} là CH_3. Theo phương án cụ thể hơn, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3 và R^{2c} là CH_3, R^5 là CH_3.

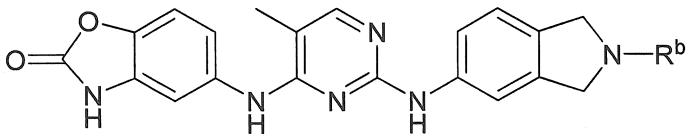
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IA1, trong đó R^5 là CH_3, và mỗi trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_m$-R^b, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$. Theo phương án cụ thể hơn khác, mỗi R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập là C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$ hoặc -CN. Theo một phương án, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là halo; và R^{2c} là CH_3. Theo phương án khác, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3; và R^{2c} là halo. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl. Theo phương án cụ thể hơn, R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3 và R^{2c} là CH_3.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IA1 hoặc IA2, trong đó R^{2b} là H; R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi trong số R^{2a} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2a} và R^{2c} không phải là H. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2a} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$,

$-OCF_3$, halo, $-CF_3$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc -CN. Theo phương án khác, R^{2a} là $-CF_3$ hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là halo hoặc $-CH_3$. Theo phương án khác, R^{2a} là H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ hoặc $-OCF_3$; và R^{2c} là $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IA1 hoặc IA2, trong đó R^{2c} là H; và R^5 là F hoặc CH_3. Theo một phương án cụ thể, mỗi trong số R^{2a} và R^{2b} là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2a} và R^{2b} không phải là H. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2a} và R^{2b} là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-N(R^c)_2$, $-CF_3$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc -CN. Theo phương án khác, R^{2b} là $-CF_3$ hoặc $-CH_3$; và R^{2a} là halo hoặc $-CH_3$. Theo phương án khác, R^{2a} là H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ hoặc $-OCF_3$; và R^{2b} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$. Vẫn theo phương án khác, R^{2a} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$; và R^{2b} là H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ hoặc $-OCF_3$.

Vẫn theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo IA1 hoặc IA2, trong đó R^{2c} và R^{2d} là H, và R^5 là F hoặc CH_3; R^{2a} và R^{2b} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo một phương án, vòng là vòng 5 cạnh, và theo phương án cụ thể hơn, vòng 5 cạnh là xyclopentan, pyroliđin, imiđazoliđin, 1,3-đioxolan, oxazoliđin hoặc tetrahyđrofuran; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo phương án cụ thể, vòng 5 cạnh là pyroliđin, và theo phương án cụ thể hơn nữa, hợp chất có công thức IA3:

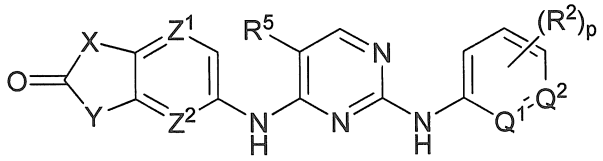


IA3

trong đó R^b là OH, C_{1-6}alkyl, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C(O)C_{1-6}$alkyl hoặc $-S(O)_2C_{1-6}$alkyl. Theo phương án khác, R^{2a} và R^{2b} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 6, 7 hoặc 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo một phương án, khi vòng là vòng 6 cạnh, vòng này là xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan hoặc piperazin; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b.

Theo phương án khác, khi vòng là vòng 7 cạnh, vòng này là xycloheptan, xyclohepten, azepan, tetrahyđroazepin hoặc điazepan; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Vẫn theo phương án khác, khi vòng là vòng 8 cạnh, vòng này là xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, điazocan hoặc hexahyđrođiazoxin; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Đối với mỗi phương án nêu trên, trong đó R^{2a} và R^{2b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh, có phương án cụ thể hơn, trong đó có 0, 1, 2 hoặc 3 mỗi trong số R^a và R^b, và R^a là C_{1-6}alkyl; và mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, -OR^a, haloC_{1-3}alkyloxy, -SR^a, -$N(R^c)_2$, halo, -CF_3, -CN, -$S(O)_2N(R^c)_2$, -$S(O)_2R^a$, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)N(R^c)_2$, -$N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc -$C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$. Ví dụ, theo một phương án, có ít nhất một R^b là =O; và tùy ý R^a là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế. Ví dụ cụ thể về hợp chất có công thức IA3, gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất như IV-2, IV-10, IV-14 đến IV-16, IV-18 đến IV-34, và IV-50 được bao gồm (xem Bảng IV).

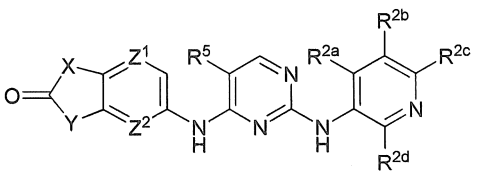
Một số phương án gồm hợp chất trong đó vòng A không phải là phenyl. Theo phương án cụ thể, vòng A là pyriđin hoặc pyriđazin. Như thể hiện trên công thức I, và theo phương án này, pyriđin hoặc pyriđazin có thể có nhiều cấu trúc hóa học vùng và điểm gắn với phân tử gốc. Một phương án của hợp chất có công thức cấu tạo I, là hợp chất theo công thức IB:



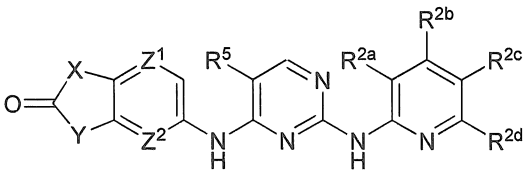
IB

trong đó các đại lượng thay đổi được xác định theo cùng cách như đối với các đại lượng của công thức I, và ngoài ra: mỗi Q^1 và Q^2 độc lập là N hoặc CR^2, với điều kiện là ít nhất một trong số Q^1 và Q^2 là N; mỗi X và Y độc lập là O hoặc NR^1; mỗi R^1 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50}; p là 0, 1, 2 hoặc 3; và R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, nitro, -$N(R^a)_2$, -$C(O)N(R^a)_2$, -CO_2R^a hoặc -$C(O)R^a$.

Một phương án của hợp chất có công thức cấu tạo IB, là hợp chất có công thức IB1 hoặc IB2:



IB1



IB2

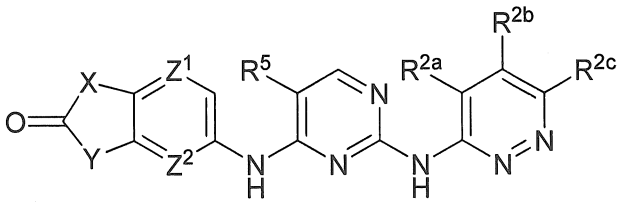
trong đó mỗi trong số R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} và R^{2d} (khi có mặt) độc lập mỗi khi xuất hiện là như được xác định với R^2.

Một phương án là hợp chất có công thức cấu tạo IB1 hoặc IB2, trong đó mỗi X và Y độc lập là NR^1. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi X và Y độc lập là NH hoặc $NC_{1\text{-}6}$alkyl. Theo phương án cụ thể hơn nữa, mỗi X và Y độc lập là NH hoặc NCH_3. Theo một phương án, trong đó X và Y được xác định cụ thể hơn như nêu trên, R^5 là halo hoặc $C_{1\text{-}6}$alkyl; Z^1 là CH, C-halo hoặc $C_{1\text{-}6}$alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là CH. Theo phương án khác, R^{2a} và R^{2d} là H; và R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $-OR^a$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2b} và R^{2c} không phải là H. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$. Theo phương án khác, R^{2b} là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IB1 hoặc IB2, trong đó X là O và Y là NR^1. Theo một phương án, R^5 là halo hoặc $C_{1\text{-}6}$alkyl; Z^1 là CH, C-halo hoặc $C_{1\text{-}6}$alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là CH. Theo phương án khác, R^{2a} và R^{2d} là H; và R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi trong số R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2b} và R^{2c} không phải là H. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$. Theo phương án cụ thể hơn, R^{2b} là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$. Theo phương án khác, R^{2b} là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IB1 hoặc IB2, trong đó X là O; Y là NR^1; Z^1 là CH, C-Halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; Z^2 là CH; R^{2a} và R^{2d} là H; và R^5 là F hoặc CH_3, R^{2b} và R^{2c} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn, có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo một phương án, vòng là vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo một phương án, vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh là xyclopentan, pyroliđin, imiđazoliđin, 1,3-đioxolan, oxazoliđin, tetrahyđrofuran, xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan, piperazin, xycloheptan, xyclohepten, azepan, tetrahyđroazepin, điazepan, xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, điazocan hoặc hexahyđrođiazoxin; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Với mỗi phương án nêu trên, trong đó R^{2b} và R^{2c} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh, có phương án cụ thể hơn, trong đó có 0, 1, 2 hoặc 3 mỗi trong số R^a và R^b, và R^a là C_{1-6}alkyl; và mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, $-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$. Ví dụ, theo một phương án, có ít nhất một R^b là =O; và tùy ý R^a là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế. Theo phương án này, hợp chất như IV-45, IV-46 và IV-47 được bao gồm (xem Bảng IV).

Phương án khác của hợp chất có công thức cấu tạo IB, là hợp chất có công thức IB3:



IB3

trong đó mỗi trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là như được xác định đối với R^2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo IB3, trong đó X là O và Y là NR^1. Theo một phương án, R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là CH. Theo phương án khác, R^{2a} là H; và R^5 là F

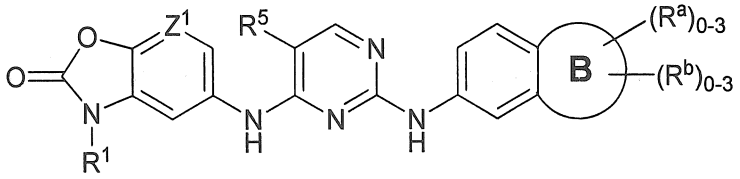
hoặc CH_3. Theo phương án cụ thể hơn, mỗi trong số R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2b} và R^{2c} không phải là H. Theo phương án khác, mỗi trong số R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$. Theo phương án cụ thể, R^{2b} là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$. Theo phương án khác, R^{2b} là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo IB3, trong đó X là O; Y là NR^1; Z^1 là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl C tùy ý được thế; Z^2 là CH; R^{2c} và R^{2d} là H; và R^5 là F hoặc CH_3, R^{2b} và R^{2c} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn, có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo một phương án, vòng là vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Theo một phương án, vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh là xyclopentan, pyroliđin, imiđazoliđin, 1,3-đioxolan, oxazoliđin, tetrahyđrofuran, xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan, piperazin, xycloheptan, xyclohepten, azepan, tetrahyđroazepin, điazepan, xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, điazocan hoặc hexahyđrođiazoxin; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b. Với mỗi phương án nêu trên, trong đó R^{2b} và R^{2c} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh, có phương án cụ thể hơn, trong đó có 0, 1, 2 hoặc 3 mỗi R^a và R^b, và R^a là C_{1-6}alkyl; và mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, $-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó vòng A là inđazol, benzoxazol, pyrazolopyriđin hoặc isoxozolopyriđin; X là O; Y là NR^1; R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-Halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; Z^2 là CH; và mỗi R^2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$,

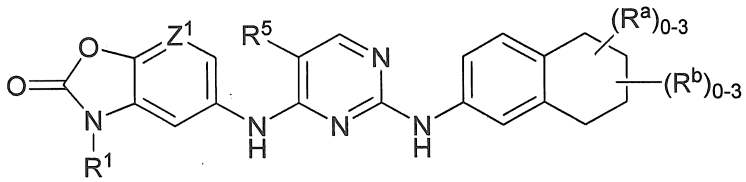
-OCH_2F, -CF_3, -CN, -$S(O)_2N(R^c)_2$, -$S(O)_2R^a$, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)N(R^c)_2$, -$N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc -$[N(R^a)C(O)]_nR^a$.

Phương án khác của hợp chất có công thức cấu tạo I, là hợp chất theo công thức II:



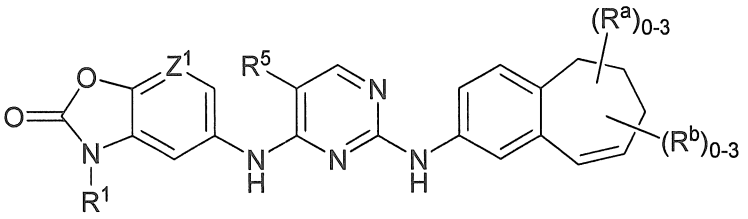
II

trong đó các đại lượng thay đổi được xác định theo cách giống như đối với các đại lượng của công thức I, và ngoài ra: hai R^2 kết hợp để tạo thành vòng B; vòng B này, cùng với hai nguyên tử vòng phenyl mà nó được gắn vào, tạo thành vòng 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ $N(R^c)$, O và S; R^a là C_{1-6}alkyl; và mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, -OR^a, haloC_{1-3}alkyloxy, -SR^a, -$N(R^c)_2$, halo, -CF_3, -CN, -$S(O)_2N(R^c)_2$, -$S(O)_2R^a$, -$C(O)R^a$, -CO_2R^a, -$C(O)N(R^c)_2$, -$N(R^a)$-$S(O)_2R^a$ hoặc -$C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$. Theo một phương án cụ thể hơn, Z^1 là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C. Để mô tả chi tiết hơn về vòng B, các ví dụ về vòng B là, không kể đến các đơn vị không no nằm giữa hai nguyên tử vòng phenyl chỉ nhằm làm đơn giản trong cách gọi tên, xyclopentan, pyroliđin, imiđazoliđin, 1,3-đioxolan, oxazoliđin, tetrahyđrofuran, xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan, piperazin, xycloheptan, xyclohepten, azepan, tetrahyđroazepin, điazepan, xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, điazocan hoặc hexahyđrođiazoxin. Tức là, ví dụ, nếu vòng B được mô tả là "xyclohexan" thì hợp chất sẽ có công thức IIa:

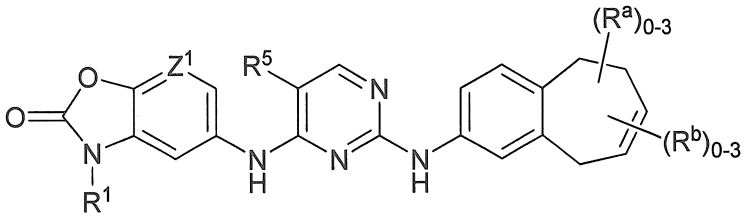


IIa

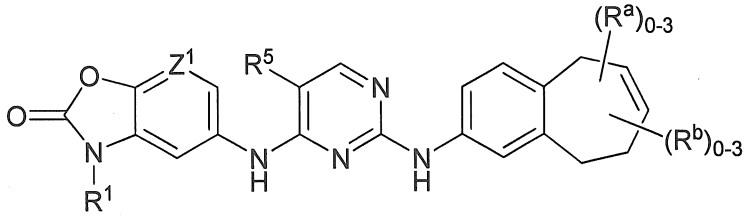
Theo ví dụ khác, nếu vòng B được mô tả là "xyclohepten" thì hợp chất có công thức IIb, IIc, IId hoặc IIe:



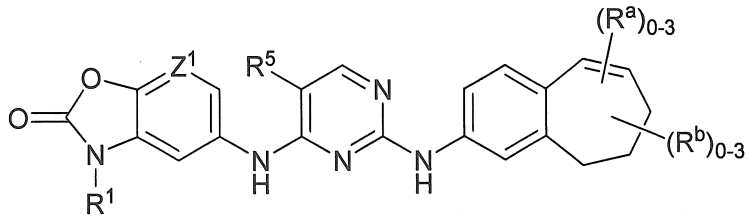
IIb



IIc

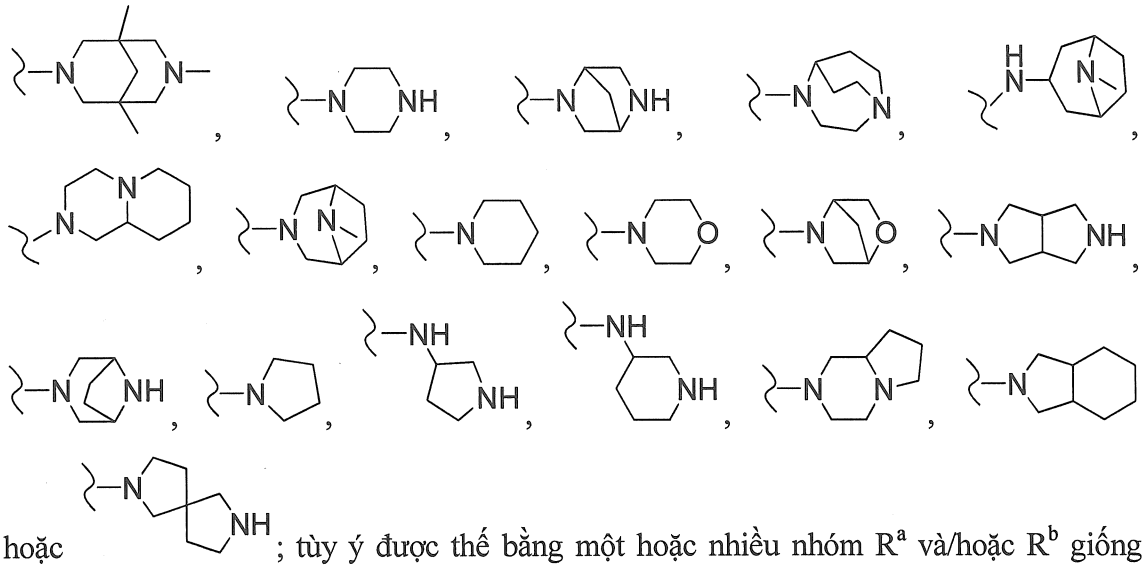


IId

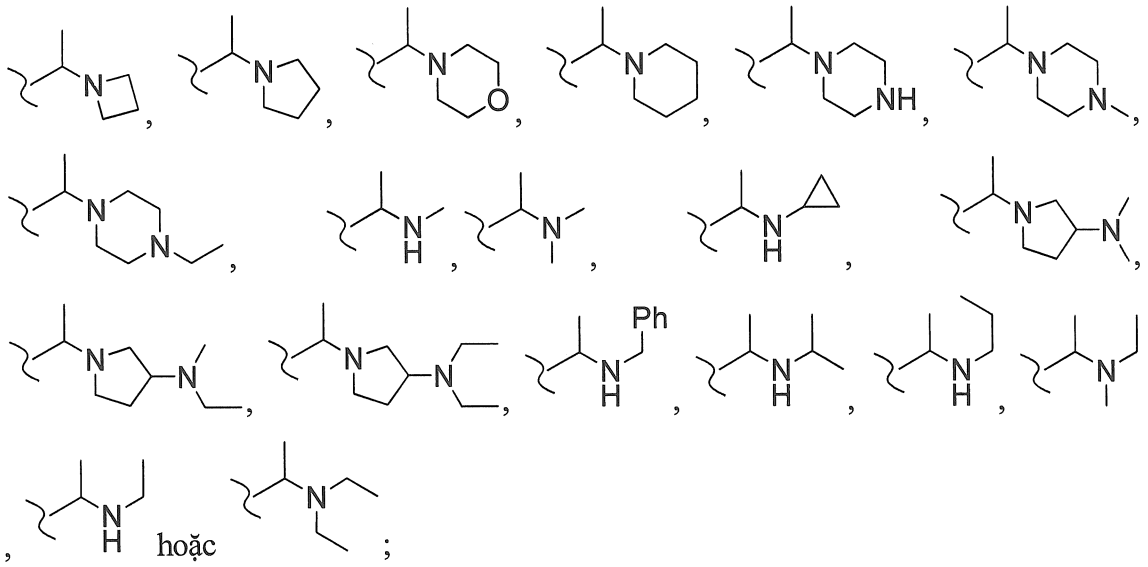


IIe

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IA1, trong đó R^{2d} là H; R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; Z^2 là CH; và mỗi trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, với điều kiện là một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-N(R^c)_2$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-(C(R^a)_2)_m-R^b$. Theo phương án cụ thể hơn, R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án khác, một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-N(R^c)_2$. Theo phương án khác, một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-(C(R^a)_2)_m-R^b$. Theo phương án cụ thể hơn, R^5 là F hoặc CH_3. Theo phương án cụ thể hơn, một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-N(R^c)_2$, là:



hoặc ; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau. Theo phương án cụ thể hơn, một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, cụ thể hơn nữa là $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$. Theo phương án cụ thể hơn nữa, một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ là:



hoặc ;

tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án, ít nhất một nhóm R^2 là nhóm tan trong nước, tức là, nhóm có tính chất ưa nước đủ để cải thiện hoặc làm tăng tính tan trong nước của hợp chất chứa nó, so với hợp chất tương tự không chứa nhóm này. Tính chất ưa nước có thể thu được bằng cách, ví dụ, bao gồm các nhóm chức ion hóa trong các điều kiện sử dụng để tạo thành các gốc mang điện tích (ví dụ, axit carboxylic, axit sulfonic và các muối, axit phosphoric và các muối, amin, v.v.); các nhóm mang điện tích cố định (ví dụ, nhóm amoni bậc bốn); và/hoặc nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại. Ví dụ, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$,

-S-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^b)_2)_m$-R^a, -N(R^a)-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(CH_2)_m$-CH($(CH_2)_mR^b$)R^b, -C(O)N(R^a)-$(C(R^a)_2)_m$-R^b và -N($(C(R^a)_2)_mR^b)_2$. Ví dụ cụ thể hơn gồm -O-C_{1-6}alkylen-R^b, -S-C_{1-6}alkylen-R^b, -O-C_{1-6}alkylen-R^a trong đó R^a là heteroxyclyl, -N(R^a)-C_{1-6}alkylen-R^b, -O-C_{1-6}alkylen-CH($(CH_2)_{1-2}R^b$)R^b, -C(O)N(R^a)-C_{1-6}alkylen-R^b và -N($(C(R^a)_2)_{1-3}R^b)_2$. Ví dụ cụ thể hơn nữa gồm -O-C_{1-4}alkylen-R^b, -S-C_{1-4}alkylen-R^b, -O-C_{1-4}alkylen-R^a trong đó R^a là heteroxyclyl, -N(H)-C_{1-4}alkylen-R^b, -O-C_{1-4}alkylen-CH($(CH_2)_{1-2}R^b$)R^b, -C(O)N(H)-C_{1-4}alkylen-R^b và -N($(CH_2)_{1-3}R^b)_2$. Theo ví dụ cụ thể khác, phù hợp với công thức được đưa ra ở trên đối với nhóm tan trong nước, nhóm tan trong nước là axit amin được nối vào phân tử thông qua liên kết với nitơ của axit amin. Theo ví dụ cụ thể hơn, nhóm tan trong nước là α-axit amin hoặc dẫn xuất của chúng được gắn với vòng gốc, ví dụ vòng A và/hoặc tại Z^1 hoặc Z^2, qua N của α -axit amin, ví dụ -N(H)C(R^a)$_2$-R^b, trong đó R^b là -CO_2R^a hoặc -C(O)N(R^c)$_2$. Theo phương án cụ thể khác, nhóm tan trong nước là morpholino, piperiđinyl, N-C_{1-6}alkyl piperiđinyl, piperazinyl, N-C_{1-6}alkyl piperazinyl, pyroliđinyl, N-C_{1-6}alkyl pyroliđinyl, điazepinyl, N-C_{1-6}alkyl azepinyl, homopiperazinyl, N-C_{1-6}alkyl homopiperazinyl, imiđazoyl, và nhóm tương tự. Theo ví dụ khác, nhóm tan trong nước là một trong số các vòng được nêu ở trên được nối với phân tử gốc qua liên kết alkylen, alkyliđen, alkylidyn. Theo phương án cụ thể hơn, nhóm tan trong nước là một trong số các vòng được nêu trên được gắn với phân tử gốc qua C_{1-6}alkylen, trong đó một hoặc hai trong số các cacbon alkylen, độc lập, được thế bằng một trong số O, S hoặc NH, nhưng không phải khi hai nguyên tử khác loại bất kỳ nêu trên liền kề nhau trong phần tử liên kết. Các nhóm tan trong nước khác là đã biết và gồm, ví dụ, nhóm ưa nước như nhóm alkyl hoặc heteroalixyclyl được thế bằng một hoặc nhiều amin, rượu, axit carboxylic, axit phosphoric, sulfoxit, carbohyđrat, rượu đường, axit amin, thiol, polyol, ete, thioete, và muối amin bậc bốn.

Với mỗi phương án nêu trên của hợp chất có công thức cấu tạo I, IA, IA1, IA2, IA3, IB, IB1, IB2, IB3 và II, có phương án khác trong đó R^1 là H hoặc R^{50}; R^{50} là -$CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; và mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng đơn có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai. Ngoài ra, với mỗi phương án trong số các phương án này, có phương án cụ thể hơn trong đó mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, *t*-butyl, hoặc cation dược dụng, như $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+, Li^+ hoặc K^+.

Như nêu trên, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin và tiền dược chất, cũng như muối của chúng, cũng có thể ở dạng hyđrat, solvat, và N-oxit, như đã biết trong lĩnh vực. Một phương án của sáng chế là dạng muối dược dụng của hợp chất có công thức I. Muối dược dụng theo sáng chế có thể được tạo ra theo cách thông thường, như bằng cách cho dạng bazơ tự do của sản phẩm phản ứng với một hoặc nhiều đương lượng của axit thích hợp trong dung môi hoặc môi trường trong đó muối là không tan hoặc trong dung môi như nước được loại bỏ trong chân không, bằng cách làm khô đông lạnh, hoặc bằng cách trao đổi anion của muối đang tồn tại với anion khác trên nhựa trao đổi ion thích hợp. Sáng chế trong phạm vi của nó bao gồm solvat của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin và muối và hyđrat của nó, ví dụ, muối format được hyđrat hóa.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ Bảng I-IV, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, tiền dược chất, solvat, hoặc muối dược dụng của chúng. Nhiều hợp chất được nêu trong bản mô tả được tạo ra cả ở dạng gốc và ít nhất một dạng muối. Một số muối cụ thể được tạo ra, được đề cập đến bởi ký hiệu của chúng từ Bảng I - IV, gồm muối canxi: hợp chất I-517; muối mono-cholin: hợp chất I-414; muối bis-cholin: hợp chất I-531; muối format: hợp chất I-7 đến I-10, I-43, I-46, I-47, I-49, I-50, I-51, I-53, I-54, I-56, I-127, I-128, I-132, I-134, I-137, I-138, I-140, I-153 đến I-158, I-165 đến I-169, I-172 đến I-190, I-201 đến I-239, I-241, I-271, I-272, I-423, I-433, I-438 đến I-442, I-445, I-446, I-455 đến I-457, I-460, I-463 đến I-468, I-470, I-473, I-486, I-487, I-494, I-498, I-499 đến I-504, I-513 đến I-515, I-518, I-519, I-527, I-530, II-4, II-5, II-6, II-8, II-9, II-11, II-12, II-42, II-43, II-48, II-49, II-53, II-55 qua II-70, II-78, II-79, II-151, III-12, III-14, IV-3, IV-10, IV-11, IV-14, IV-17, IV-18, IV-19, IV-21, IV-31, IV-32 và IV-60 đến I-62; muối điformat, hợp chất II-3, II-46, II-47, II-51, II-52 và II-54; muối monotrifloaxetat, hợp chất I-11 đến I-16, I-27, I-28, I-30 đến I-32, I-34 đến I-38, I-52, I-55, I-57 đến I-95, I-104 đến I-109, I-115, I-129, I-130, I-131, I-135, I-136, I-141, I-142, I-145, I-149, I-159, I-160 đến I-164, I-171, I-191, I-192, I-193, I-195 đến I-200, I-242 đến I-254, I-256 đến I-262, I-264 đến I-269, I-273, I-274, I-403, I-404, I-419 đến I-422, I-427 đến I-432, I-447 đến I-449, I-452 đến I-454, I-458, I-469, I-474 đến I-477, I-488 đến I-492, I-507, I-508, I-520, I-521, I-529, I-535, II-7, IV-12, IV-13, IV-15, IV-16, IV-22 đến IV-30, IV-33, IV-34, IV-51, IV-52, IV-53, IV-54, IV-59 và IV-64; muối đitrifloaxetat, hợp chất I-120 đến I-123, I-255, I-263, I-270, I-426, I-459, II-17, II-19, II-38, II-45, II-71, II-74, II-76, II-77, II-87, II-93, II-100, II-101, II-102, II-150 và IV-20; muối của axit benzen sulfonic, hợp chất

I-393; muối của axit *p*-toluen sulfonic: hợp chất I-409; muối của axit sulfuric: hợp chất I-411; muối hyđroclorua, hợp chất I-133 và I-412; muối đihyđroclorua, hợp chất II-44; muối đinatri, hợp chất I-33, I-358, I-407, I-451, I-528, I-536 và I-538; muối magiê: hợp chất I-526; muối mesylat: hợp chất I-410; và muối mononatri: hợp chất I-413, I-436 và I-437.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các công thức trong bản mô tả gồm cả các dạng muối khác ngoài các muối đã được nêu cụ thể trong bản mô tả. Tương tự, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng các công thức được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm cả các solvat, như hyđrat.

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-1	O	NH	CH	CH_3	C(O)H	H	H	H
I-2	O	NH	CH	CH_3	$C(O)NH_2$	H	H	H
I-3	O	NH	CH	CH_3	H	$C(O)NH_2$	H	H
I-4	O	NH	CH	CH_3	H	C(O)H	H	H
I-5	O	NH	CH	CH_3	CH_3		H	H
I-6	O	NH	CH	CH_3	F		H	H
I-7	O	N-(*n*-propyl)	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-8	O	N-(*n*-propyl)	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-9	O	N-(isopropyl)	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-10	O	N-(isopropyl)	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-11	NH	NH	CH	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-12	NH	NH	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-13	NH	NH	CH	F	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-14	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-15	O	NH	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-16	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-17	O	NH	CH	CH_3	H	$S(O)_2CH_3$	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-18	O	NH	CH	F	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-19	O	NH	CH	F	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-20	O	NH	CH	F	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-21	O	NH	CH	F	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-22	NH	NH	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-23	NH	NH	CH	F	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-24	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2NH_2$	CH_3	H	H
I-25	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2N(H)$-t-Bu	H	H	H
I-26	O	NH	CH	CH_3	CN	H	H	H
I-27	O	NH	CH	CH_3	H	CN	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-28	NH	NH	CH	CH_3	CN	H	H	H
I-29	NH	NH	CH	CH_3	H	CN	H	H
I-30	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-31	O	NH	CH	F		H	H	H
I-32	NH	NH	CH	F		H	H	H
I-33	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-34	NCH_3	NCH_3	CH	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-35	NCH_3	NCH_3	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-36	NCH_3	NCH_3	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-37	NCH_3	NCH_3	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-38	NCH_3	NCH_3	CH	CH_3	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-39	NCH_3	NCH_3	CH	F	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-40	NCH_3	NCH_3	CH	F	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-41	NCH_3	NCH_3	CH	F	$S(O)_2Me$	H	H	H
I-42	NCH_3	NCH_3	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-43	NCH_3	NCH_3	CH	F	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-44	O	NH	CH	F	CN	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-45	O	NH	CH	F	H	CN	H	H
I-46	O	NH	CH	CH_3	morpholin-4-yl	H	H	H
I-47	O	NH	CH	F	morpholin-4-yl	H	H	H
I-48	NH	O	CH	CH_3	morpholin-4-yl	H	H	H
I-49	NCH_3	O	CH	CH_3	morpholin-4-yl	H	H	H
I-50	NH	NH	CH	CH_3	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-51	NH	NH	CH	F	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-52	O	NH	CH	CH_3	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-53	O	NH	CH	F	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-54	NH	NH	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-55	O	NH	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-56	O	NH	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-57	NCH_3	O	CH	F	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-58	NCH_3	O	CH	F	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-59	NCH_3	O	CH	F	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-60	NCH_3	O	CH	F	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-61	NCH_3	O	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-62	NCH_3	O	CH	F	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-63	NCH_3	O	CH	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-64	NCH_3	O	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-65	NCH_3	O	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-66	NCH_3	O	CH	CH_3	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-67	O	NCH_3	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-68	O	NCH_3	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-69	O	NCH_3	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-70	O	NCH_3	CH	CH_3	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-71	O	NCH_3	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-72	O	NCH_3	CH	CH_3	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-73	NCH_3	O	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-74	NCH_3	O	CH	CH_3	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-75	O	NCH_3	CH	F	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-76	O	NCH_3	CH	F	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-77	O	NCH_3	CH	F	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-78	O	NCH_3	CH	F	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-79	O	NCH_3	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-80	O	NCH_3	CH	F	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-81	O	NH	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H
I-82	O	NCH_3	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H
I-83	NCH_3	O	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H
I-84	O	NH	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-85	O	NCH_3	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H
I-86	NCH_3	O	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H
I-87	O	NH	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-88	O	NCH_3	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-89	NCH_3	O	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-90	O	NH	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-91	O	NCH_3	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-92	NCH_3	O	CH	F	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-93	O	NH	CH	CH_3	H	$N(CH_3)S(O)_2CH_3$	H	H
I-94	O	NCH_3	CH	CH_3	H	$N(CH_3)S(O)_2CH_3$	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-95	NCH_3	O	CH	CH_3	H	$N(CH_3)S(O)_2CH_3$	H	H
I-96	O	NH	CH	F	H	$N(CH_3)S(O)_2CH_3$	H	H
I-97	NCH_3	O	CH	F	H	$N(CH_3)S(O)_2CH_3$	H	H
I-98	NH	O	CH	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-99	NH	O	CH	CH_3	H	$S(O)_2NH_2$	H	H
I-100	NH	O	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-101	NH	O	CH	CH_3	H	$S(O)_2CH_3$	H	H
I-102	NH	O	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-103	NH	O	CH	CH_3	H	$N(H)S(O)_2CH_3$	H	H
I-104	NH	O	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-105	NH	O	CH	CH_3	$N(H)S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-106	O	NH	CH	CH_3	OCF_3	H	H	H
I-107	O	NH	CH	F	OCF_3	H	H	H
I-108	O	NH	CH	CH_3	H	OCF_3	H	H
I-109	O	NH	CH	F	H	OCF_3	H	H
I-110	O	NH	CH	CH_3	CF_3		H	H
I-111	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-112	O	NH	CH	CH_3	H	$S(O)_2N(H)$-*t*-Bu	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-113	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2N(H)$-*t*-Bu	CH_3	H	H
I-114	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-115	O	NH	CH	F	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
I-116	O	NH	CH	CH_3	OCF_2H	OCH_3	H	H
I-117	O	NH	CH	CH_3	H	$S(O)_2CF_3$	H	H
I-118	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2CF_3$	H	H	H
I-119	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
I-120	O	NH	CH	CH_3	CH_3		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-121	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-122	O	NH	CH	CH_3	CH_3		H	H
I-123	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-124	O	NH	CH	CH_3	morpholin-4-yl	OCF3	H	H
I-125	O	NH	CH	CH_3	H	CO_2CH_3	H	H
I-126	O	NH	CH	CH_3	H	CO_2H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-127	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-128	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-129	O	NH	CH	CH_3	H	$C(O)CH_3$	H	H
I-130	O	NH	CH	CH_3	$C(O)CH_3$	H	H	H
I-131	O	NH	CH	CH_3	CN	CH_3	H	H
I-132	O	NH	CH	CH_3	H	$C(O)N(CH_3)_2$	H	H
I-133	O	NH	CH	CH_3	H	$C(O)N(H)CH_3$	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-134	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-135	O	NH	CH	CH_3	H	C(O)N(H)Ph	H	H
I-136	O	NH	CH	CH_3	pyrolidin-1-yl	$C(O)NH_2$	H	H
I-137	O	NH	CH	CH_3	H	$C(O)N(H)CH_2CH_3$	H	H
I-138	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-139	O	NH	CH	CH_3	H		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-140	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-141	O	NH	CH	CH_3	Cl	$C(O)NH_2$	H	H
I-142	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-143	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-144	O	NH	CH	CH_3	H		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-145	O	$NC(O)CH_2CH_3$	CH	CH_3	H	$C(O)NH_2$	H	H
I-146	O	$NCH_2OP(O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$	CH	CH_3	H	$C(O)NH_2$	H	H
I-147	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	H	$C(O)NH_2$	H	H
I-148	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CH	CH_3	H	$C(O)NH_2$	H	H
I-149	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-150	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	H		H	H
I-151	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CH	CH_3	H	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-152	O	$NCH_2OP(O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$	CH	CH_3	H		H	H
I-153	O	NH	CH	CH_3	CF_3	Cl	H	H
I-154	O	NH	CH	CH_3	CF_3	CH_3	H	H
I-155	O	NH	CH	CH_3	CF_3	SCH_3	H	H
I-156	O	NH	CH	CH_3		$C(O)NH_2$	H	H
I-157	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-158	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-159	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CO_2CH_3	H	H
I-160	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3	H	H
I-161	O	NH	CH	CH_3	CF_3	OCF_3	H	H
I-162	O	NH	CH	CH_3	F	H	CF_3	H
I-163	O	NH	CH	CH_3	OCF_3	F	H	H
I-164	O	NH	CH	CH_3	CF_3	CH_3	H	H
I-165	O	NH	CH	CH_3	CF_3	$OCH_2CH_2OCH_3$	H	H
I-166	O	NH	CH	CH_3	CH_3	isopropyl	H	H
I-167	O	NH	CH	CH_3	Cl	CF_3	H	H
I-168	O	NH	CH	CH_3	CF_3	OCH_2CH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-169	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	CF_3	H
I-170	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CO_2H	H	H
I-171	O	NH	CH	CH_3	CH_3	$C(O)N(H)CH_2CH_3$	H	H
I-172	O	NH	CH	CH_3	H	Cl	H	H
I-173	O	NH	CH	CH_3	Cl	H	H	H
I-174	O	NH	CH	CH_3	H	H	H	H
I-175	O	NH	CH	CH_3	Br	H	H	H
I-176	O	NH	CH	CH_3	CH_3	Cl	H	CH_3
I-177	O	NH	CH	CH_3	CF_3	$N(H)C(O)CH_3$	H	H
I-178	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-179	O	NH	CH	CH_3	CF_3	OCH_2-xyclohexyl	H	H
I-180	O	NH	CH	CH_3	OCF_3	Cl	H	H
I-181	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	Cl	H	H
I-182	O	NH	CH	CH_3	OCH_2CH_3	Cl	H	H
I-183	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	H	H
I-184	O	NH	CH	CH_3	Cl	H	Cl	H
I-185	O	NH	CH	CH_3	Br	H	Cl	H
I-186	O	NH	CH	CH_3	Cl	H	F	H
I-187	O	NH	CH	CH_3	Cl	H	CN	H
I-188	O	NH	CH	CH_3	CF_3	Br	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-189	O	NH	CH	CH_3	Br	H	CF_3	H
I-190	O	NH	CH	CH_3	CH_3		H	H
I-191	O	NH	CH	CH_3	Cl		H	H
I-192	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-193	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	H	F
I-194	O	NH	CH	CH_3	Cl	OCH_2CH_3	H	H
I-195	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_2-xyclobutyl	H	H

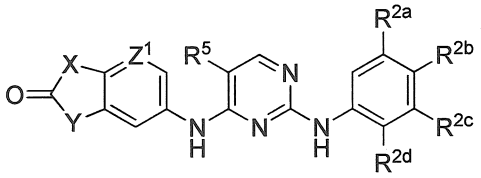
Bảng I

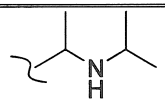
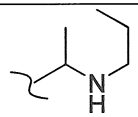
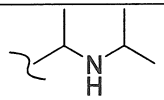
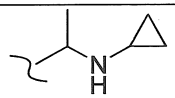
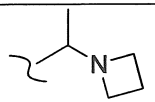
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-196	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_2-isopropyl	H	H
I-197	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_2CH_2-isopropyl	H	H
I-198	O	NH	CH	CH_3	Cl	CF_3	H	H
I-199	O	NH	CH	CH_3	F	H	CH_3	H
I-200	O	NH	CH	CH_3	H	F	OCH_3	F
I-201	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-202	O	NH	CH	CH_3	H		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-203	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-204	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-205	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-206	O	NH	CH	CH_3	H		H	H

Bảng I



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-207	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-208	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-209	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-210	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-211	O	NH	CH	CH_3		H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-212	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-213	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-214	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-215	O	NH	CH	CH_3		H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-216	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-217	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-218	O	NH	CH	CH_3	CF_3		H	H
I-219	O	NH	CH	CH_3	CF_3	C(O)N(H)Ph	H	H
I-220	O	NH	CH	CH_3	OCH_3		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-221	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	C(O)N(H)Ph	H	H
I-222	O	NH	CH	CH_3	CF_3	CO_2H	H	H
I-223	O	NH	CH	CH_3	CF_3		H	H
I-224	O	NH	CH	CH_3	$OCH_2CH(CH_3)_2$	H	CF_3	H
I-225	O	NH	CH	CH_3	OCH_2-xyclopropyl	H	CF_3	H
I-226	O	NH	CH	CH_3	O-xyclobutyl	H	CF_3	H
I-227	O	NH	CH	CH_3	OCH_2-xyclobutyl	H	CF_3	H
I-228	O	NH	CH	CH_3	OCD_3	H	CF_3	H
I-229	O	NH	CH	CH_3	C(O)CH_3	H	OCH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-230	O	NH	CH	CH_3	Cl	F	CF_3	H
I-231	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-232	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-233	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-234	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-235	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-236	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-237	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	CF_2H	H
I-238	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	CH_2F	H
I-239	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	CH_3	H	H
I-240	O	NH	CH	CH_3	morpholin-4-yl	H	F	H
I-241	O	NH	CH	CH_3		H	F	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-242	O	NH	CH	CH_3	$S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-243	O	NH	CCH_3	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-244	O	NH	CCH_3	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-245	O	NH	CCH_3	CH_3	$S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-246	O	NH	CH	CH_3		H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-247	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-248	O	NH	CF	CH_3	$S(O)_2NH_2$	H	H	H
I-249	O	NH	CF	CH_3	$S(O)_2CH_3$	H	H	H
I-250	O	NH	CF	CH_3	$S(O)_2CH_3$	F	H	H
I-251	O	NH	CF	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-252	O	NH	CH	CH_3	$C(O)N(CH_3)_2$	H	OCH_3	H
I-253	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-254	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-255	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-256	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-257	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-258	O	NH	CH	CH_3	CH_3	OCH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-259	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	CH_3	H
I-260	O	NH	CH	CH_3	$C(O)N(CH_3)_2$	OCH_3	H	H
I-261	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H
I-262	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H
I-263	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H
I-264	O	NH	CH	CH_3	CH_3	OCD_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-265	O	NH	CH	CH_3	Cl	OCH_3	CH_3	H
I-266	O	NH	CH	CH_3	OCD_3	H	CH_3	H
I-267	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	$C(O)N(CH_3)_2$	H	H
I-268	O	NH	CH	CH_3	OCH_3		H	H
I-269	O	NH	CH	CH_3	OCH_3		H	H
I-270	O	NH	CH	CH_3	OCH_3		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-271	O	NH	CH	CH_3	CF_2H	OCH_3	H	H
I-272	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_3	H	H
I-273	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	CF_2H	H
I-274	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	CH_2F	H
I-275	O	NH	CH	CH_3	F		H	H
I-276	O	NH	CH	CH_3	CF_3		H	H
I-277	O	NH	CH	CH_3	Cl		H	H

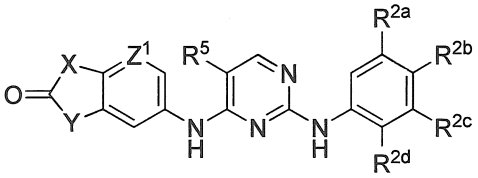
Bảng I

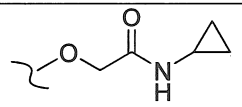
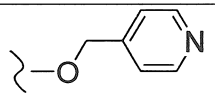
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-278	O	NH	CH	CH_3	Cl		H	H
I-279	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-280	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	OCH_3	H
I-281	O	NH	CH	CH_3	F		H	H
I-282	O	NH	CH	CH_3	F		F	H
I-283	O	NH	CH	CH_3		Cl	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-284	O	NH	CH	CH_3		Cl	H	H
I-285	O	NH	CH	CH_3		CF_3	H	H
I-286	O	NH	CH	CH_3	oxazol-5-yl	H	H	H
I-287	O	NH	CH	CH_3	Br	H	H	H
I-288	O	NH	CH	CH_3	H	Br	H	H
I-289	O	NH	CH	CH_3	pyridin-4-yl	H	H	H
I-290	O	NH	CH	CH_3	pyridin-3-yl	H	H	H

Bảng I

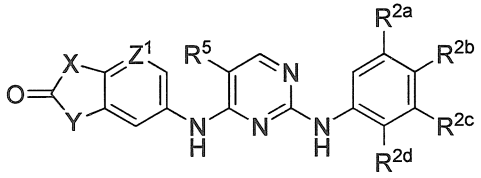


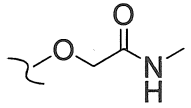
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-291	O	NH	CH	CH_3	H	pyriđin-3-yl	H	H
I-292	O	NH	CH	CH_3	$OCH_2CH_2OCH_3$	OCH_3	H	H
I-293	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H
I-294	O	NH	CH	CH_3	CN	F	H	H
I-295	O	NH	CH	CH_3	CN	pyrol-1-yl	H	H
I-296	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-297	O	NH	CH	CH_3	CF_3	OCH_3	H	H
I-298	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-299	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H
I-300	O	NH	CH	CH_3		OCH_3	H	H
I-301	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	CF_3	H
I-302	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	CH_3	H
I-303	O	NH	CH	CH_3	CF_3	CN	H	H
I-304	O	NH	CH	CH_3	$CH(OH)CF_3$	H	H	H
I-305	O	NH	CH	CH_3	$OCH_2CO_2CH_3$	H	H	H

Bảng I



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-306	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-307	O	NH	CH	CH_3	H	$OCH_2C(O)NH_2$	H	H
I-308	O	NH	CH	CH_3	H	N(H)C(O)Ph	H	H
I-309	O	NH	CH	CH_3	H	$N(CH_3)C(O)CH_3$	H	H
I-310	O	NH	CH	CH_3	CN	pyroliđin-1-yl	H	H
I-311	O	NH	CH	CH_3	H	OCF_2H	H	H
I-312	O	NH	CH	CH_3	OCF_2H	H	H	H
I-313	O	NH	CH	CH_3	OCH_2CH_3	OCF_2H	H	H
I-314	O	NH	CH	CH_3	Cl	OCF_2H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-315	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-316	O	NH	CH	CH_3	$C(O)NH_2$		H	H
I-317	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-318	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-319	O	NH	CH	CH_3	$OCH_2C(O)NH_2$	H	H	H

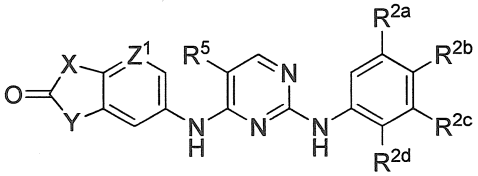
Bảng I

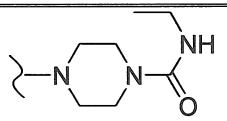
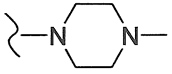
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-320	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-321	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-322	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-323	O	NH	CH	CH_3	$C(O)NH_2$		H	H
I-324	O	NH	CH	CH_3	H	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-325	O	NH	CH	CH_3	H	H		CH_3
I-326	O	NH	CH	CH_3	$OCH_2C(O)N(CH_3)_2$	H	H	H
I-327	O	NH	CH	CH_3	CN	morpholin-4-yl	H	H
I-328	O	NH	CH	CH_3	H	H	OCH_3	CH_3
I-329	O	NH	CH	CH_3	Cl	pyridin-4-yl	H	H
I-330	O	NH	CH	CH_3	CF_3	pyridin-4-yl	H	H
I-331	O	NH	CH	CH_3	CH_2OH		H	H
I-332	O	NH	CH	CH_3	H	piperazin-1-yl	H	H

Bảng I



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-333	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-334	O	NH	CH	CH_3	H	$OC(CH_3)_2CN$	H	H
I-335	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	H	H	H
I-336	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	CO_2CH_3	H	H
I-337	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	H	H
I-338	O	NH	CH	CH_3	H	morpholin-4-yl	H	H
I-339	O	NH	CH	CH_3	CN	thiomorpholin-4-yl	H	H
I-340	O	NH	CH	CH_3	OCH_3		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-341	O	NH	CH	CH_3	CN		H	H
I-342	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2CN$	H	H	H
I-343	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-344	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-345	O	NH	CH	CH_3		H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-346	O	NH	CH	CH_3		H	H	H
I-347	O	NH	CH	CH_3	F	OCF_2H	H	H
I-348	O	NH	CH	CH_3	Cl	OCF_2H	Cl	H
I-349	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	H	H
I-350	O	NH	CH	CH_3	F	OCH_3	H	H
I-351	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	CH_3	H	H
I-352	O	NH	CH	CH_3	F	H	OCH_3	H
I-353	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	OCF_2H	H
I-354	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	CF_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-355	O	NH	CH	CH_3	*t*-butyl	H	*t*-butyl	H
I-356	O	$NCH_2OP(O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$	CH	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-357	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-358	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CH	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-359	O	NH	CH	CH_3	F	H	F	H
I-360	O	NH	CH	CH_3	F	H	CF_3	H
I-361	O	NH	CH	CH_3	CF_3	F	H	H
I-362	O	NH	CH	CH_3	CH_3	F	H	H
I-363	O	NH	CH	CH_3	F	CH_3	H	H
I-364	O	NH	CH	CH_3	Cl	CH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-365	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-366	O	NH	CH	CH_3	Cl	OCF_3	H	H
I-367	O	NH	CH	CH_3	H	SCF_3	H	H
I-368	O	NH	CH	CH_3	F	H	H	H
I-369	O	NH	CH	CH_3	CH_3	OCH_3	CH_3	H
I-370	O	NH	CH	CH_3	$C(O)NH_2$	H	CF_3	H
I-371	O	NH	CH	CH_3	isopropyl	OCH_3	isopropyl	H
I-372	O	NH	CH	CH_3	O-isopropyl	H	CF_3	H
I-373	O	NH	CH	CH_3	CN	OCH_3	H	H
I-374	O	NH	CH	CH_3	CH_3	F	CH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-375	O	NH	CH	CH_3	OCF_3	F	H	H
I-376	O	NH	CH	CH_3	F	OCF_3	H	H
I-377	O	NH	CH	CH_3	OCF_3	Cl	H	H
I-378	O	NH	CH	CH_3	Cl	H	OCF_3	H
I-379	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	OCF_3	H
I-380	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	CN	H	H
I-381	O	NH	CH	CH_3	F	OCH_3	F	H
I-382	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-383	O	NH	CH	CH_3	CN	Cl	CH_2CH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-384	O	NH	CH	CH_3	$OCH_2CH_2OCH_3$	H	CF_3	H
I-385	O	NH	CH	CH_3	CH_3	OCF_2H	CH_3	H
I-386	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	F	H	H
I-387	O	NH	CH	CH_3	CH_3	OCF_2H	H	H
I-388	O	NH	CH	CH_3	F	OCF_2H	F	H
I-389	O	NH	CH	CH_3	CH_3	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	CH_3	H
I-390	O	NH	CH	CH_3	OCF_2H	CH_3	H	H
I-391	O	NH	CH	CH_3	CH_3	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	H	H
I-392	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	CH_3	H	H
I-393	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	OCH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-394	O	NH	CH	CH_3	CH_3	Cl	CH_3	H
I-395	O	NH	CH	CH_3	F	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	F	H
I-396	O	NH	CH	CH_3	$CH(OCH_3)CF_3$	H	H	H
I-397	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2CN$	CH_3	H	H
I-398	O	NH	CH	CH_3	F	F	H	H
I-399	O	NH	CH	CH_3	Cl	F	H	H
I-400	O	NH	CH	CH_3	F	Cl	H	H
I-401	O	NH	CH	CH_3	F	H	OCF_2H	H
I-402	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	H	F	H
I-403	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-404	O	NH	CH	CH_3	CF_3		H	H
I-405	O	$NCH_2OP(O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-406	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-407	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-408	O	NH	CH	CH_3	F	F	F	H
I-409	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CF_3	H
I-410	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CF_3	H
I-411	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CF_3	H
I-412	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CF_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-413	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CF_3	H
I-414	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CF_3	H
I-415	O	NH	CH	CH_3	F	CF_3	F	H
I-416	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2CN$	H	F	H
I-417	O	NH	CH	CH_3	$OC(CH_3)_2CN$	F	H	H
I-418	O	NH	CH	CH_3	OCF_2H	Cl	H	H
I-419	O	NH	CH	CH_3	H	isopropyl	H	H
I-420	O	NH	CH	CH_3	H	*t*-butyl	H	H
I-421	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	H	H
I-422	O	NH	CH	CH_3	CH_2O-isopropyl	OCH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-423	O	NH	CH	CH_3		H	OCH_3	H
I-424	O	NH	CH	CH_3	H	OH	Cl	H
I-425	O	NH	CH	CH_3	H	OH	H	H
I-426	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-427	O	NH	CCH_3	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-428	O	NH	CCH_3	CH_3	OCH_3	H	CH_3	H
I-429	O	NH	CCH_3	CH_3	H	OCH_3	CH_3	H
I-430	O	NH	CF	CH_3	OCH_3	H	CH_3	H
I-431	O	NH	CF	CH_3	H	OCH_3	CH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-432	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	F	CH_3	H
I-433	O	NH	CH	CH_3	H	OCF_2H	CH_2F	H
I-434	O	NH	CH	CH_3	H	CN	OCF_2H	H
I-435	O	NH	CH	CH_3	H	F	OCF_2H	H
I-436	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-437	O	NH	CH	CH_3	CH_3	F	CH_3	H
I-438	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	CF_2H	H
I-439	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	CH_2F	H
I-440	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	CF_3	H
I-441	O	NH	CH	CH_3	H	OCD_3	CF_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-442	O	NH	CH	CH_3	H	OCF_2H	CF_2H	H
I-443	O	NH	CH	CH_3	pyridin-4-yl	CH_3	H	H
I-444	O	NH	CH	CH_3	pyridin-3-yl	CH_3	H	H
I-445	O	NH	CH	CH_3	$C(O)CH_3$	H	CF_3	H
I-446	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-447	O	NH	CH	CH_3	H	OCD_3	H	H
I-448	O	NH	CH	CH_3	H	OCD_3	Cl	H
I-449	O	NH	CH	CH_3	H		H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-450	O	$NCH_2OP(O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$	CH	CH_3	CH_3	F	CH_3	H
I-451	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CH	CH_3	CH_3	F	CH_3	H
I-452	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3	H
I-453	O	NH	CCH_3	CH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3	H
I-454	O	NH	CF	CH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3	H
I-455	O	NH	CH	CH_3	H		Cl	H
I-456	O	NH	CH	CH_3	H	F	H	F
I-457	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-458	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	OCH_3	Cl	H
I-459	O	NH	CH	CH_3	CH_3		CH_3	H
I-460	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-461	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-462	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-463	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-464	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-465	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-466	O	NH	CH	CH_3	F	H	H	F
I-467	O	NH	CH	CH_3	H	H	F	F
I-468	O	NH	CH	CH_3	H	H	H	F

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-469	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-470	O	NH	CH	CH_3	H	F	H	H
I-471	O	NH	CH	CH_3	pyridin-4-yl	F	H	H
I-472	O	NH	CH	CH_3	pyridin-3-yl	F	H	H
I-473	O	NH	CH	CH_3		H	CF_3	H
I-474	O	NH	CCH_3	CH_3	CH_3	H	CH_3	H
I-475	O	NH	CCH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-476	O	NH	CCH_3	CH_3	CH_3	F	CH_3	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-477	O	NH	CH	CH_3	F	F	F	F
I-478	O	NH	CH	CH_3	CN	H	OCF_2H	H
I-479	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	CF_3	H
I-480	O	NH	CH	CH_3	F	H	F	F
I-481	O	NH	CH	CH_3	F	F	H	F
I-482	O	NH	CH	CH_3	CH_3	pyridin-4-yl	H	H
I-483	O	NH	CH	CH_3	CH_3	pyridin-3-yl	H	H
I-484	O	NH	CH	CH_3	F	pyridin-4-yl	H	H
I-485	O	NH	CH	CH_3	CF_3	OCH_3	OCH_3	H
I-486	O	NH	CH	CH_3	pyridin-4-yl	OCH_3	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-487	O	NH	CH	CH_3	pyridin-3-yl	OCH_3	H	H
I-488	O	NH	CF	CH_3	CH_3	H	CH_3	H
I-489	O	NH	CF	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-490	O	NH	CF	CH_3	CH_3	F	CH_3	H
I-491	O	NH	CCH_3	CH_3	OCH_3	F	CH_3	H
I-492	O	NH	CF	CH_3	OCH_3	F	CH_3	H
I-493	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	CH_3	F
I-494	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	pyridin-4-yl	H	H
I-495	O	NH	CH	CH_3	OCF_2H	H	Cl	H
I-496	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_3	Cl	H

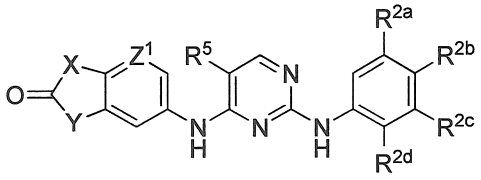
Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-497	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	Cl	H
I-498	O	NH	CH	CH_3	CF_3	H	H	OCH_3
I-499	O	NH	CH	CH_3	H	H	H	CH_3
I-500	O	NH	CH	CH_3	H	H	CH_3	CH_3
I-501	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	H	CH_3
I-502	O	NH	CH	CH_3	H	H	H	Et
I-503	O	NH	CH	CH_3	CH_2CH_3	H	H	H
I-504	O	NH	CH	CH_3	H	CH_2CH_3	H	H
I-505	O	NH	CH	CH_3	F	pyridin-3-yl	H	H
I-506	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	pyridin-3-yl	H	H

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-507	O	NH	CCH_3	CH_3	H	F	OCH_3	F
I-508	O	NH	CF	CH_3	H	F	OCH_3	F
I-509	O	NH	CH	CH_3	H	6-Cl-pyridin-3-yl	H	H
I-510	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-511	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-512	O	NH	CH	CH_3	H		H	H
I-513	O	NH	CH	CH_3	H	H	CH_3	F

Bảng I

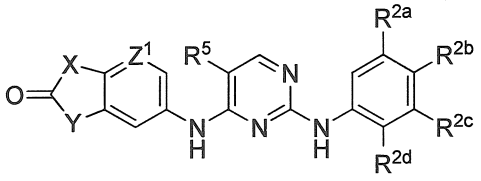


Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-514	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	H	F
I-515	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	H	F
I-516	O	NH	CH	CH_3	OCF_2H	H	CH_3	H
I-517	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-518	O	NH	CH	CH_3	H	H	CF_3	CH_3
I-519	O	NH	CH	CH_3	$C(O)CH_3$	H	H	F
I-520	O	NH	CH	CH_3	H	H	H	Cl
I-521	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	H	Cl
I-522	O	NH	CCl	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	Cl

Bảng I

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-523	O	NH	CH	CH_3		H	H	F
I-524	O	$NCH_2OP(O)(O\text{-}t\text{-}Bu)_2$	CCl	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-525	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CCl	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-526	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-527	O	NH	CH	CH_3	CH_3	I	CH_3	H
I-528	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CCl	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
I-529	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	CH_3	OCH_3	H
I-530	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CH_3	H	F
I-531	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H

Bảng I



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
I-532	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	CF_3	F
I-533	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	H	H	F
I-534	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	F
I-535	O	NH	CH	CH_3	OCH_3	CH_3	CH_3	H
I-536	O	$NCH_2OP(O)(OH)_2$	CCH_3	CH_3	OCH_3	H	CH_3	H
I-537	O	NH	CH	CH_3	CH_3	CH_3	F	H
I-538	O	$NCH_2OP(O)(ONa)_2$	CH	CH_3	OCH_3	F	CH_3	H

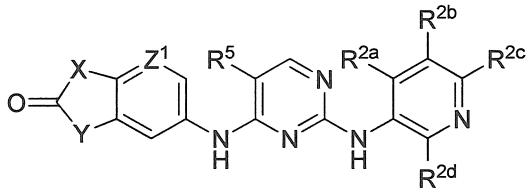
Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-1	O	NH	CH	CH_3	H	H	$-N(CH_3)_2$	H
II-2	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-3	O	NH	CH	CH_3	H	H	1-metyl-1,4-diazepan-4-yl	H
II-4	O	N-(*n*-propyl)	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-5	O	N-(*n*-propyl)	CH	CH_3	H	H		H
II-6	O	NH	CH	CH_3	H	H	4-metylpiperidin-1-yl	H
II-7	O	N-(isopropyl)	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H

Bảng II

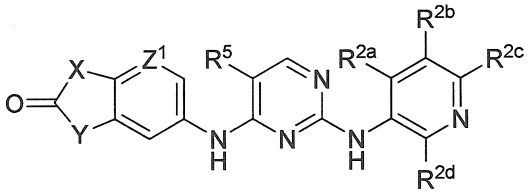
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-8	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-9	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-10	O	NH	CH	CH_3	H	H	piperazin-1-yl	H
II-11	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-12	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-13	O	NH	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H

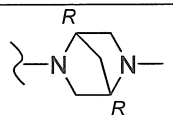
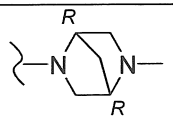
Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-14	O	NH	CH	F	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-15	NH	NH	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-16	NH	NH	CH	F	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-17	O	NH	CH	CH_3	H	H	morpholin-4-yl	H
II-18	O	NH	CH	F	H	H	morpholin-4-yl	H
II-19	NH	NH	CH	F	H	H	morpholin-4-yl	H
II-20	NCH_3	NCH_3	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-21	NCH_3	NCH_3	CH	F	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-22	O	NCH_3	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H

Bảng II

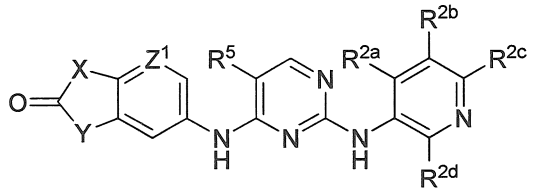


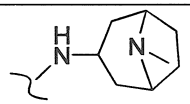
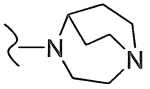
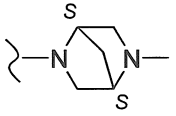
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-23	NCH_3	O	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-24	O	NCH_3	CH	F	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-25	NH	O	CH	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-26	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-27	NH	NH	CH	CH_3	H	CH_3	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-28	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-29	O	NH	CH	F	H	CH_3		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-30	O	NH	CH	F	H	CH_3	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-31	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-32	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-33	O	NH	CH	F	H	H		H
II-34	O	NH	CH	F	H	H		H

Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-35	O	NH	CH	CH_3	H	H	-N(H)-1-metylpiperiđin-4-yl	H
II-36	O	NH	CH	CH_3	H	H	-N(H)-piperiđin-4-yl	H
II-37	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-38	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-39	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-40	O	NH	CH	CH_3	H	F		H

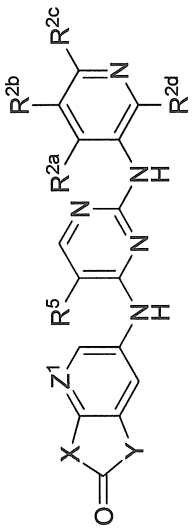
Bảng II

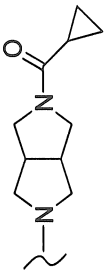
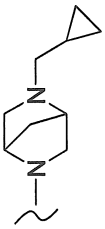
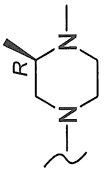
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-41	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-42	O	NH	CH	CH_3	H	H	H	H
II-43	O	NH	CH	CH_3	H	H	$S(O)_2CH_3$	H
II-44	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-45	O	NH	CH	CH_3	H	H	-C(O)-piperazin-1-yl	H
II-46	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-47	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-48	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-49	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-50	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-51	O	NH	CH	CH_3	H	F		H

Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-52	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-53	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-54	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-55	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-56	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-57	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-58	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-59	O	NH	CH	CH_3	H	H	4,4-diflopiperidin-1-yl	H
II-60	O	NH	CH	CH_3	H	H	4,4-dimetylpiperidin-1-yl	H

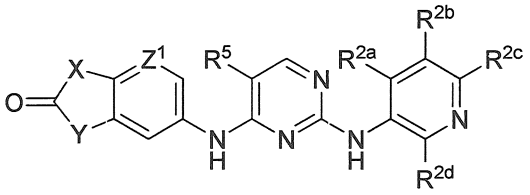
Bảng II

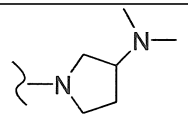
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-61	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-62	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-63	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-64	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-65	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-66	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-67	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-68	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-69	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3		H
II-70	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-71	O	NH	CH	CH_3	H	H	pyroliđin-1-yl	H
II-72	O	NH	CCH_3	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H

Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-73	O	NH	CCH_3	CH_3	H	H	morpholin-4-yl	H
II-74	O	NH	CH	CH_3	H	H	-N(H)CH_2-xyclopropyl	H
II-75	O	NH	CF	CH_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-76	O	NH	CF	CH_3	H	H	morpholin-4-yl	H
II-77	O	NH	CH	CH_3	H	Br	H	H
II-78	O	NH	CH	CH_3	H	H	-N(H)$S(O)_2CH_3$	H
II-79	O	NCH_3	CH	CH_3	H	H	-N(H)$S(O)_2CH_3$	H
II-80	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-81	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-82	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-83	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-84	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-85	O	NH	CH	CF_3	H	H	1-metylpiperazin-4-yl	H

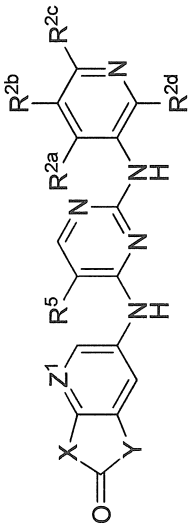
Bảng II

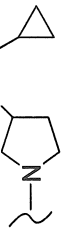
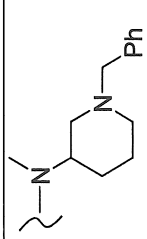
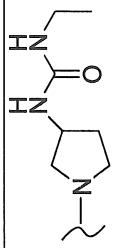
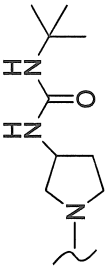
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-86	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-87	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-88	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-89	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

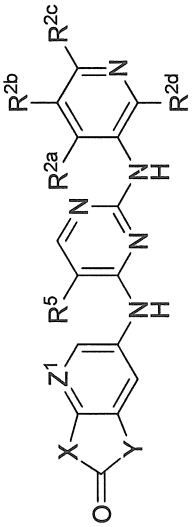
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-90	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-91	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-92	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-93	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

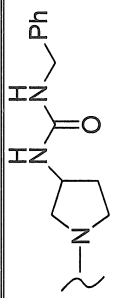
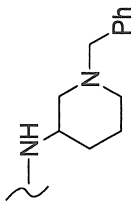
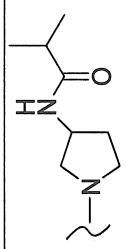
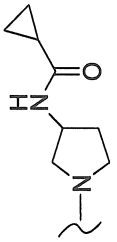
Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-94	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-95	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-96	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-97	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-98	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-99	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-100	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-101	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

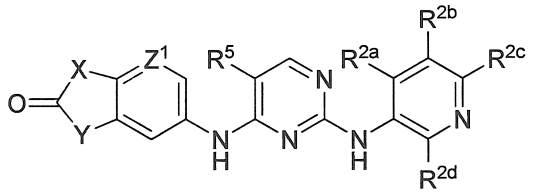
Bảng II

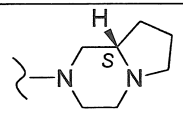
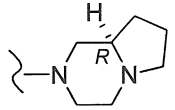
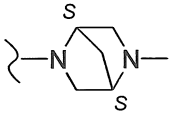
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-102	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-103	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-104	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-105	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-106	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-107	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-108	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-109	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3		H

Bảng II



Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-110	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3	1-etylpiperazin-4-yl	H
II-111	O	NH	CH	CH_3	H	F	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-112	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-113	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-114	O	NH	CH	CH_3	H	F	1-etylpiperazin-4-yl	H
II-115	O	NH	CH	CH_3	H	CN		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-116	O	NH	CH	CH_3	H	Cl	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-117	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-118	O	NH	CH	CH_3	H	Cl		H
II-119	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3		H
II-120	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-121	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-122	O	NH	CH	CH_3	H	Cl		H
II-123	O	NH	CH	CH_3	H	H	$-OCH_3$	H
II-124	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3		H
II-125	O	NH	CH	CH_3	H	F		H
II-126	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-127	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-128	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-129	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-130	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-131	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-132	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-133	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-134	O	NH	CH	CH_3	H	H		H

Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-135	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-136	O	NH	CH	CH_3	H	H	1-isopropylpiperazin-4-yl	H
II-137	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-138	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-139	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-140	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_3	OCH_3	H

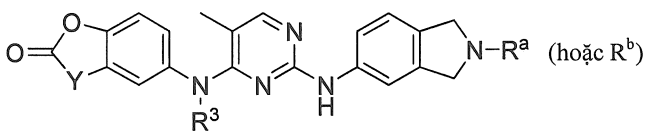
Bảng II

Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-141	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_3	OCH_3	H
II-142	O	NH	CH	CH_3	H	H	OCH_2CH_2OH	H
II-143	O	NH	CH	CH_3	CH_3	H	1-metylpiperazin-4-yl	H
II-144	O	NH	CH	CH_3	H	H	$OCH(CH_3)_2$	H
II-145	O	NH	CH	CH_3	H	H	$OCH_2CH_2OCH_3$	H
II-146	O	NH	CH	CH_3	H	H	$OC(CH_3)_2C(O)NH_2$	H
II-147	O	NH	CH	CH_3	H	CF_3	OCH_3	H
II-148	O	NH	CH	CH_3	H	H	$OCH_2CH_2CH_2OH$	H
II-149	O	NH	CH	CH_3	H	H	$OCH_2CH_2CH_2OCH_3$	H

Bảng II

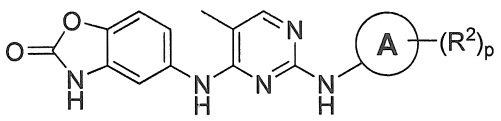
Hợp chất	X	Y	Z^1	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}
II-150	O	NH	CH	CH_3	H	Cl		H
II-151	O	NH	CH	CH_3	H	H		H
II-152	O	NH	CH	CH_3	H	OCH_3	H	H
II-153	O	NH	CH	CH_3	H	CH_3	CH_3	H

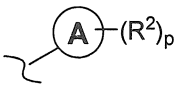
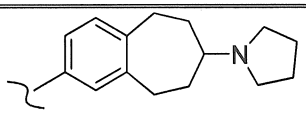
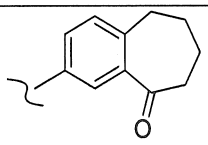
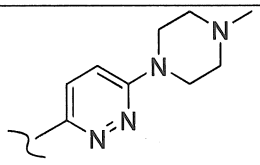
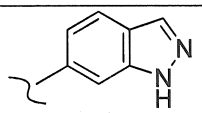
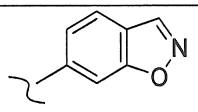
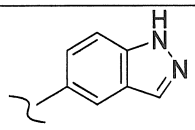
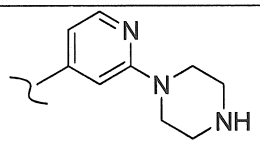
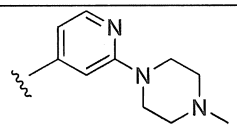
Bảng III



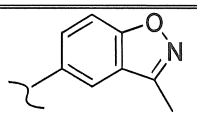
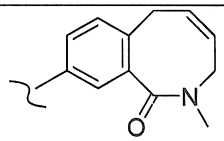
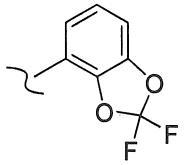
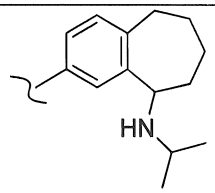
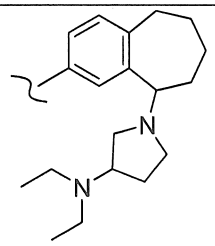
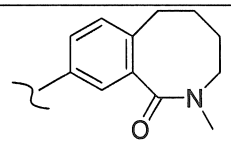
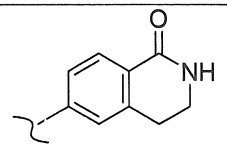
Hợp chất	Y	R^3	R^a hoặc R^b
III-1	NH	H	H
III-2	NH	H	OH
III-3	NH	H	CO_2-*t*-Bu
III-4	NH	H	CH_3
III-5	NH	H	CH_2CH_3
III-6	NH	H	*n*-propyl
III-7	NH	H	CH_2-xyclopropyl
III-8	NH	H	CH_2-isopropyl
III-9	NH	H	CH_2-CH_2-isopropyl
III-10	NH	H	CH_2-xyclopentyl
III-11	NH	H	CH_2-(bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-yl)
III-12	NH	H	$C(O)CH_3$
III-13	NC(O)-*t*-Bu	C(O)-*t*-Bu	C(O)-*t*-Bu
III-14	NH	H	$S(O)_2CH_3$

Bảng IV

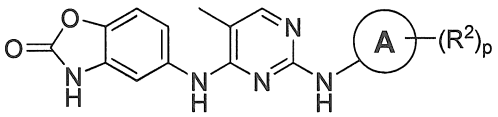


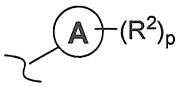
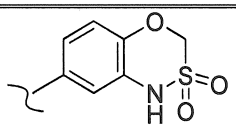
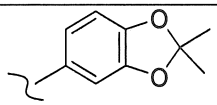
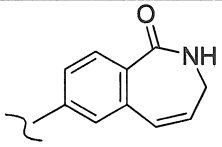
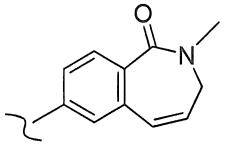
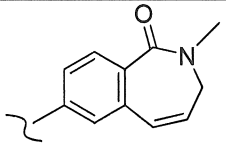
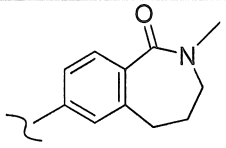
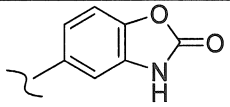
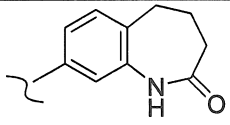
Hợp chất	
IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	
IV-5	
IV-6	
IV-7	
IV-8	

Bảng IV

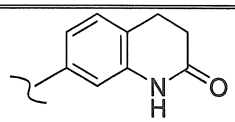
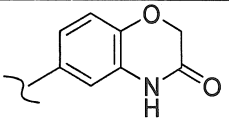
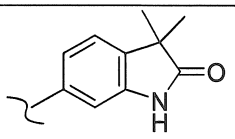
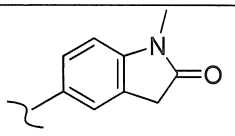
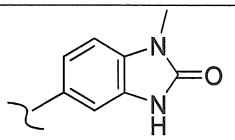
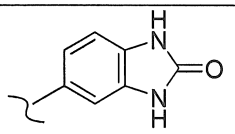
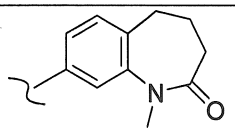
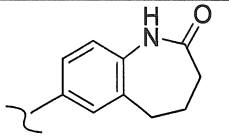
Hợp chất	
IV-9	
IV-10	
IV-11	
IV-12	
IV-13	
IV-14	
IV-15	

Bảng IV

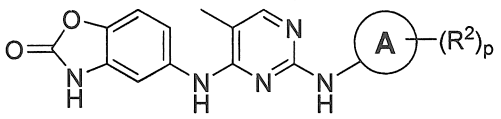


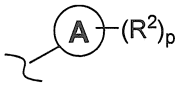
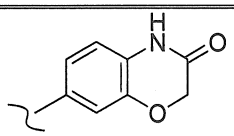
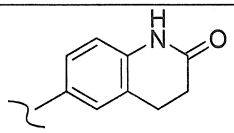
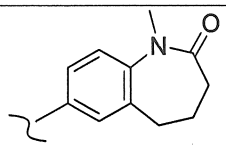
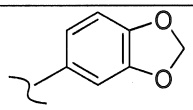
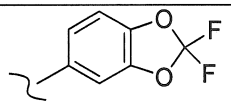
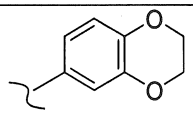
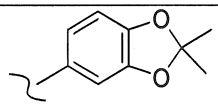
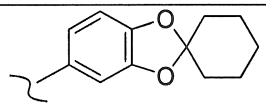
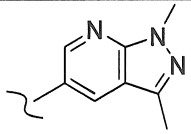
Hợp chất	
IV-16	
IV-17	
IV-18	
IV-19	
IV-20	
IV-21	
IV-22	
IV-23	

Bảng IV

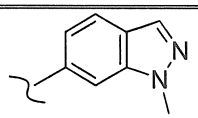
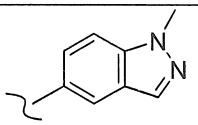
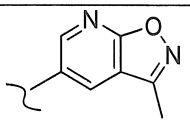
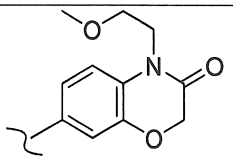
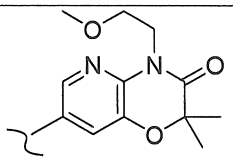
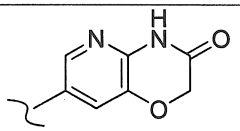
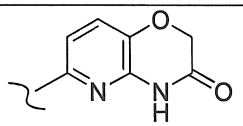
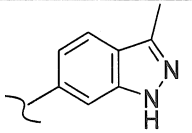
Hợp chất	
IV-24	
IV-25	
IV-26	
IV-27	
IV-28	
IV-29	
IV-30	
IV-31	

Bảng IV

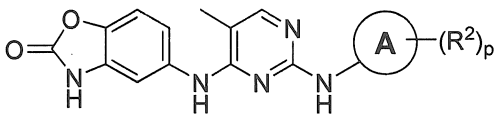


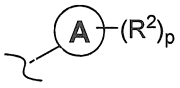
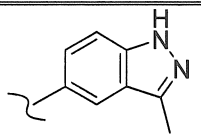
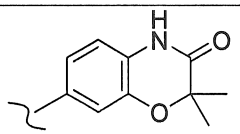
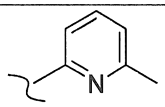
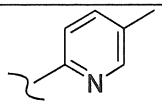
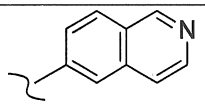
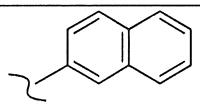
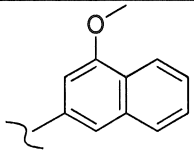
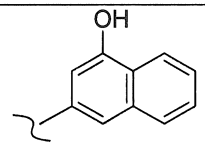
Hợp chất	
IV-32	
IV-33	
IV-34	
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	
IV-39	
IV-40	

Bảng IV

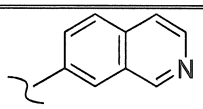
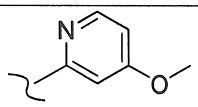
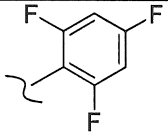
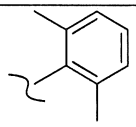
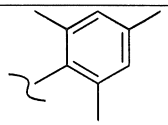
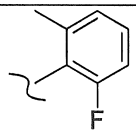
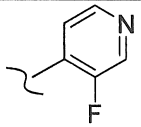
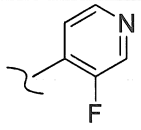
Hợp chất	
IV-41	
IV-42	
IV-43	
IV-44	
IV-45	
IV-46	
IV-47	
IV-48	

Bảng IV



Hợp chất	
IV-49	
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	
IV-55	
IV-56	

Bảng IV

Hợp chất	
IV-57	
IV-58	
IV-59	
IV-60	
IV-61	
IV-62	
IV-63	
IV-64	 TFA

Tiền dược chất

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả có thể gồm cả các nhóm chức mà có thể được che bằng các tiền nhóm để tạo ra tiền dược chất. Các tiền dược chất này thường, nhưng không cần, không có hoạt tính dược cho đến khi được chuyển thành dạng thuốc hoạt tính của chúng. Thực tế, nhiều hợp chất trong số các hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được mô tả trong sáng chế chứa các tiền gốc có thể thủy phân hoặc theo cách khác là có thể phân cắt trong các điều kiện sử dụng. Ví dụ, nhóm este thường chịu quá trình thủy phân có xúc tác axit để tạo thành axit carboxylic gốc khi được đặt vào các điều kiện axit của dạ dày hoặc chịu quá trình thủy phân có xúc tác bazơ khi được đặt vào điều kiện bazơ của ruột hoặc máu. Như vậy, khi dùng cho đối tượng qua đường miệng, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin chứa các gốc este có thể được xem là tiền dược chất của axit carboxylic tương ứng của chúng, không quan tâm đến việc dạng este có hoạt tính dược hay không.

Cơ chế chuyển hóa (các) tiền nhóm là không quan trọng và có thể được gây ra, ví dụ, bằng sự thủy phân trong điều kiện axit của dạ dày, như nêu trên, và/hoặc bởi enzym có mặt trong đường tiêu hóa và/hoặc mô hoặc cơ quan của cơ thể. Quả thực, (các) tiền nhóm có thể được chọn để chuyển hóa ở vị trí cụ thể trong cơ thể. Ví dụ, nhiều este bị phân cắt trong điều kiện axit được tìm thấy trong dạ dày. Tiền dược chất được chỉ định để phân cắt hóa học trong dạ dày để hoạt hóa 2,4-pyrimiđinđiamin có thể sử dụng các tiền nhóm chứa các este này. Theo cách khác, các tiền nhóm có thể được chỉ định để chuyển hóa trong điều kiện có mặt enzym như esteraza, amiđaza, lipolaza, và phosphataza, gồm ATPaza và kinaza, v.v.. Các tiền nhóm gồm các liên kết có khả năng chuyển hóa *in vivo* là đã biết và bao gồm, ví dụ và không giới hạn ở, ete, thioete, silylete, silylthioete, este, thioeste, cacbonat, thiocacbonat, cacbamat, thiocacbamat, ure, thioure, và carboxamit. Trong một số trường hợp, nhóm "tiền chất" được oxy hóa bởi enzym oxy hóa như, ví dụ, xytocrom P_{450} của gan, thành nhóm chuyển hóa, có thể được chọn.

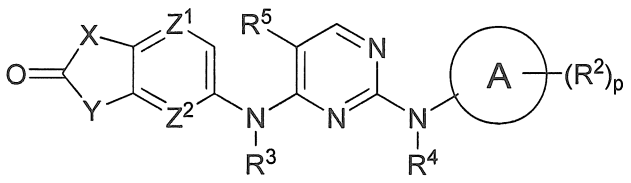
Trong tiền dược chất, gốc mang chức sẵn có bất kỳ có thể được che bằng tiền nhóm để tạo thành tiền dược chất. Các nhóm chức trong hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được che bằng các tiền nhóm để bao gồm trong tiền gốc gồm, nhưng không giới hạn ở, amin (bậc một và bậc hai), hyđroxyl, sulfanyl (thiol), và carboxyl. Nhiều loại tiền nhóm, cũng như các tiền gốc thu được, thích hợp để che các nhóm chức trong hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có hoạt tính để tạo thành tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực. Ví

dụ, nhóm chức hyđroxyl có thể được che dưới dạng tiền gốc sulfonat, este, hoặc cacbonat, có thể được thủy phân *in vivo* để tạo ra nhóm hyđroxyl. Nhóm chức amino có thể được che dưới dạng tiền gốc amit, cacbamat, imin, ure, phosphenyl, phosphoryl, hoặc sulfenyl, có thể được thủy phân *in vivo* để tạo ra nhóm amino. Nhóm carboxyl có thể được che dưới dạng tiền gốc este (gồm silyl este và thioeste), amit, hoặc hyđrazit, có thể được thủy phân *in vivo* để tạo ra nhóm carboxyl. Ví dụ cụ thể khác về các tiền nhóm thích hợp và các tiền gốc tương ứng của chúng sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tất cả các tiền nhóm này, một mình hoặc trong hỗn hợp, có thể được bao gồm trong tiền dược chất.

Theo một số phương án của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin và các phương pháp sử dụng hợp chất, (các) tiền nhóm có thể gắn với amin bậc một hoặc bậc hai có sẵn bất kỳ, gồm, ví dụ, nguyên tử nitơ N2 của 2,4-pyrimiđinđiamin, nguyên tử nitơ N4 của 2,4-pyrimiđinđiamin, và/hoặc nguyên tử nitơ bậc một hoặc bậc hai được bao gồm trong phần tử thế trên 2,4-pyrimiđinđiamin.

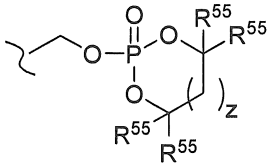
Như được lưu ý ở trên, tính đồng nhất của tiền nhóm là không quan trọng, với điều kiện là nó có thể được chuyển hóa trong các điều kiện sử dụng mong muốn, ví dụ, trong điều kiện axit của dạ dày và/hoặc bởi enzym được tìm thấy *in vivo*, để tạo thành nhóm có hoạt tính sinh học, ví dụ, 2,4-pyrimiđinđiamin như được nêu trong bản mô tả này. Như vậy, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng tiền nhóm có thể thực sự gồm nhóm bảo vệ hyđroxyl, amin hoặc thiol bất kỳ đã biết hoặc được phát hiện ra sau này. Ví dụ không hạn chế về nhóm bảo vệ thích hợp có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 (đặc biệt là các trang 10-142 (rượu, 277-308 (thiol) và 309-405 (amin) mà phần bộc lộ của chúng được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn, được đề cập đến ở đây là "*Green & Wuts*").

Tiền nhóm hữu dụng cụ thể được dùng trong hợp chất lấy ví dụ theo sáng chế là $-CH_2OP(OH)_2$ cũng như các este, este axit hỗn hợp và muối của chúng. Theo một số phương án, tiền nhóm $-CH_2OP(OH)_2$ được gắn qua nguyên tử nitơ, hình khuyên hoặc không, của phân tử gốc. Có thể có nhiều hơn một tiền nhóm như vậy. Do đó, một phương án của sáng chế là hợp chất có công thức I,



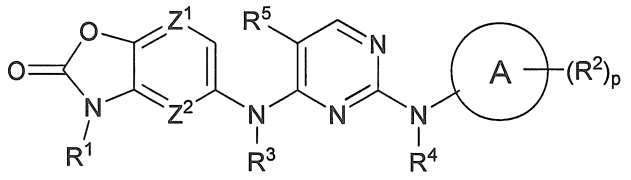
I

hoặc solvat của chúng, trong đó A, X, Y, Z^1, Z^2, R^2, R^3, R^4, R^5 và p là như nêu ở trên trong bản mô tả này, và ít nhất một trong số R^1 (khi có mặt), R^3 và R^4 là R^{50}; trong đó R^{50} là $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl hoặc nhóm cation hóa trị một, hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh



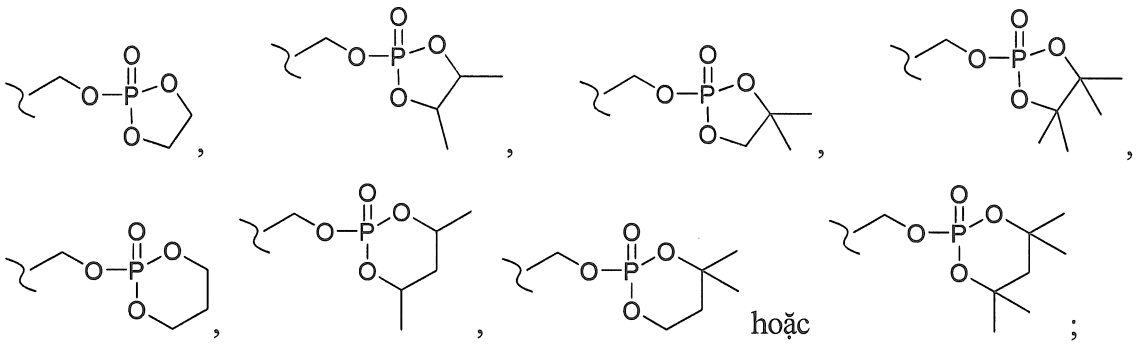
trong đó mỗi R^{55} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, heteroalixyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, C_{6-14}aryl tùy ý được thế, C_{7-20}arylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 15 cạnh tùy ý được thế; z là 0, 1, 2 hoặc 3; hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hữu cơ hoặc vô cơ hóa trị hai, trong đó nhóm cation vô cơ hóa trị hai gồm các cation được chọn từ Ba^{2+}, Bi^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+}, Ni^{2+}, Sr^{2+} và Zn^{2+}.

Phương án khác của hợp chất đã được bộc lộ theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức **III**



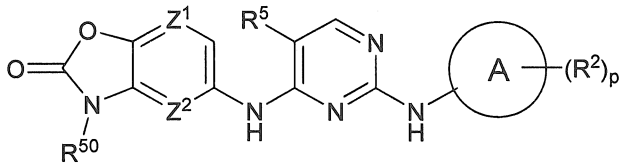
III

hoặc solvat của nó, trong đó A, Z^1, Z^2, R^2, R^3, R^4, R^5 và p là như nêu ở trên trong bản mô tả này, và ít nhất một trong số R^1, R^3 và R^4 là R^{50}; trong đó R^{50} là $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl hoặc nhóm cation hóa trị một, hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng 5 hoặc 6 cạnh, trong đó $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ là



hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai dược dụng, ví dụ gồm các cation được chọn từ Ca^{2+}, Mg^{2+} và Zn^{2+}.

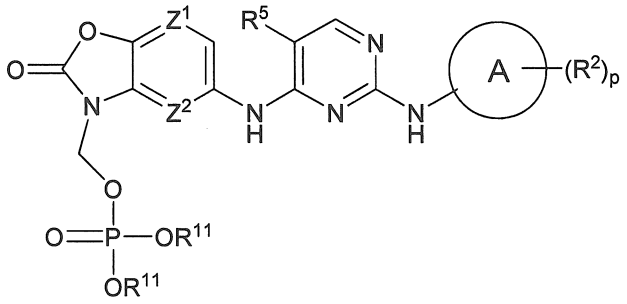
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức **IV**



IV

hoặc solvat của nó, trong đó A, Z^1, Z^2, R^2, R^5 và p là như nêu trên trong bản mô tả này, và R^{50} là $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, Li^+, K^+, $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+ hoặc NH_4^+; hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai được chọn từ Ca^{2+}, Mg^{2+} và Zn^{2+}.

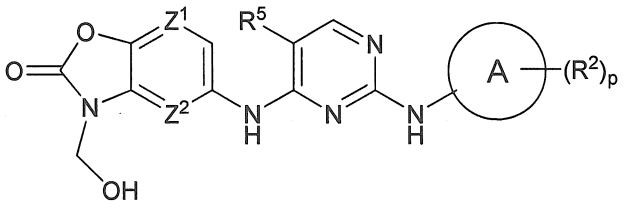
Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức **V**



V

hoặc solvat của nó, trong đó A, Z^1, Z^2, R^2, R^5 và p là như nêu trên trong bản mô tả này, và mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, *t*-butyl, Li^+, $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, K^+, Na^+ hoặc NH_4^+; hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai được chọn từ Ca^{2+}, Mg^{2+} và Zn^{2+}.

Trong khi không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết hoạt động cụ thể bất kỳ nào, tin rằng các tiền nhóm -$CH_2OP(O)(OR^{11})_2$, ví dụ có công thức V, chuyển hóa thành hoạt chất qua chất trung gian hyđroxymetylamin tương ứng được minh họa dưới đây:



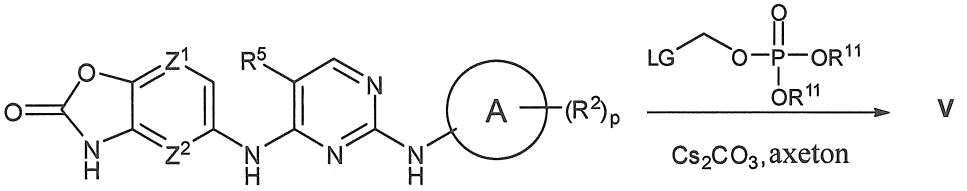
Hợp chất hyđroxymetylamin, mặc dù thường có khả năng phân tách trong các điều kiện có kiểm soát, được biết là không bền ở các điều kiện sinh lý và các khoảng pH khác nhau ở đó chúng thủy phân *in vivo* để tạo thành formalđehyt và chất thuốc hoạt tính. Dựa trên quan sát này, hợp chất theo sáng chế gồm các tiền nhóm hyđroxymetyl mà có thể được chuyển hóa *in vivo*, ví dụ bởi điều kiện axit của dạ dày và/hoặc bởi enzym có mặt trong đường tiêu hóa hoặc các cơ quan và/hoặc mô khác hoặc chất lưu với cơ thể, để tạo thành chất thuốc hoạt tính 2,4-pyrimiđinđiamin.

Hơn nữa, được mong đợi là amino và các chất tương tự thio của các hyđroxymetylamin này, sẽ không bền tương tự ở các điều kiện sinh lý và cũng thủy phân *in vivo* thành thuốc 2,4-pyrimđienđiamin hoạt tính. Do đó, hợp chất theo sáng chế gồm các hợp chất amino bậc một và thiol tương ứng. Ngoài ra, sáng chế bao gồm hợp chất trong đó nhóm amin bậc một, thiol và hyđroxy được che bằng nhóm "bảo vệ" mà được loại bỏ trong điều kiện sử dụng sinh lý để tạo thành hợp chất hyđroxymetyl, thiolmetyl và aminometyl tương ứng, tức là, với "nhóm bảo vệ" này các hợp chất này sẽ tạo ra tiền dược chất thích hợp.

Sự thích hợp của tiền nhóm cụ thể bất kỳ đối với cách sử dụng mong muốn có thể được xác nhận trong các phân tích hóa sinh. Ví dụ, nếu tiền dược chất được sử dụng bằng cách tiêm vào mô hoặc cơ quan cụ thể và tính đồng nhất của nhiều enzym khác nhau biểu hiện ở mô hoặc cơ quan là đã biết, tiền dược chất cụ thể này có thể được kiểm tra sự chuyển hóa trong các thử nghiệm hóa sinh với (các) enzym phân lập. Theo cách khác, tiền dược chất cụ thể có thể được kiểm tra sự chuyển hóa thành hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoạt tính với phần chiết từ mô và/hoặc cơ quan. Sử dụng phần chiết từ mô và/hoặc cơ quan có thể đặc biệt thuận lợi khi tính đồng nhất của enzym biểu hiện ở mô hoặc cơ quan đích là chưa biết hoặc trong các trường hợp khi enzym phân lập không phải là có sẵn một

cách thuận tiện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể lựa chọn dễ dàng các tiền nhóm có tính chất chuyển hóa (như động học) thích hợp cho các ứng dụng cụ thể bằng cách sử dụng các thử nghiệm *in vitro* này. Tiền dược chất cụ thể cũng có thể được kiểm tra sự chuyển hóa *in vitro* thích hợp của các mô hình động vật.

Hợp chất theo sáng chế mang tiền nhóm $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ có thể được tổng hợp, ví dụ, như được mô tả bên dưới với hợp chất có công thức V.



Thường, proton trên NH của vòng oxazolidinon có thể được alkyl hóa có chọn lọc với chất phản ứng phosphonat thích hợp, trong đó LG là nhóm rời chuyển thích hợp để tạo thành hợp chất theo sáng chế, trong trường hợp của công thức V. Mô tả chi tiết hơn về cách tạo ra các tiền nhóm có công thức $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ như nêu trong bản mô tả này được đưa ra cụ thể trong Patent Mỹ số 7,449,458, có tên là "Pyrimidinediamine Prodrug and their Uses," được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể biểu hiện hiện tượng hỗ biến (tautome), đồng phân cấu trúc, đồng phân hình học, và/hoặc đồng phân quang học. Ví dụ, hợp chất và tiền dược chất theo sáng chế có thể gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng và/hoặc liên kết đôi và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể, như chất đồng phân liên kết đôi (như, chất đồng phân hình học), chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chúng, như hỗn hợp raxemic. Theo ví dụ khác, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở một vài dạng tautome, gồm dạng enol, dạng keton, và hỗn hợp của chúng. Khi nhiều tên hợp chất, công thức và hình vẽ hợp chất khác nhau trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ có thể biểu diễn chỉ một trong số các dạng tautome, đồng phân cấu trúc, đồng phân quang học, hoặc đồng phân hình học có thể có, được hiểu rằng sáng chế bao gồm bất kỳ dạng tautome, đồng phân cấu trúc, đồng phân quang học, và/hoặc đồng phân hình học nào của hợp chất được nêu trong bản mô tả, cũng như hỗn hợp của các dạng đồng phân khác nhau này. Trong trường hợp độ quay có giới hạn, ví dụ quanh cấu trúc lõi 2,4-pryimiđinđiamin, các chất đồng phân cấu trúc cũng có thể có và cũng được bao gồm cụ thể vào các hợp chất

theo sáng chế. Được dự định là các hợp chất được bao gồm trong bản mô tả là, ngoại trừ các dạng đồng phân, bền và có thể phân tách được về mặt hóa học.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các nguyên tử nhất định xuất hiện ở nhiều hơn một dạng đồng vị. Ví dụ, hyđro xuất hiện ở dạng proti (^{1}H), đoteri (^{2}H) và triti (^{3}H), và cacbon có trong tự nhiên dưới dạng ba đồng vị khác nhau, ^{12}C, ^{13}C và ^{14}C. Do đó, các công thức được bộc lộ trong bản mô tả gồm các hợp chất có một hoặc nhiều dạng đồng vị khác nhau của các nguyên tố nhất định, gồm hyđro và cacbon. Theo một phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả được đề xuất ở dạng giàu chất đồng vị. Theo ví dụ cụ thể, hợp chất có công thức I được làm giàu đoteri hơn so với proti.

Đoteri có độ giàu tự nhiên là khoảng 0,015%. Do đó, với khoảng mỗi 6500 nguyên tử hyđro có trong tự nhiên, sẽ có một nguyên tử đoteri. Được nêu trong bản mô tả là hợp chất được làm giàu đoteri ở một hoặc nhiều vị trí. Như vậy, hợp chất chứa đoteri được bộc lộ có đoteri ở một hoặc nhiều vị trí (khi có thể) với độ giàu lớn hơn 0,015%.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), ở vị trí được chỉ định là có đoteri, có yếu tố làm giàu đồng vị nhỏ nhất là ít nhất 2000 (30% kết hợp đoteri) ở mỗi nguyên tử được chỉ định là đoteri trong hợp chất, hoặc ít nhất 3000 (45% kết hợp đoteri).

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) có yếu tố làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định là ít nhất 3500 (52,5% kết hợp đoteri ở mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% kết hợp đoteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đoteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đoteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đoteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đoteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đoteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đoteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đoteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đoteri).

Dược phẩm

Phương án khác là dược phẩm chứa hợp chất như nêu trong phương án bất kỳ ở trên. Dược phẩm được nêu trong bản mô tả có thể được sản xuất bằng quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tán mịn tạo viên bọc đường, nhũ hóa, bao nang, bao, hoặc làm đông khô thông thường. Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, tá dược, hoặc chất phụ trợ chấp nhận được về mặt sinh lý tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm mà có thể sử dụng dược.

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được tạo chế phẩm thành dược phẩm về bản chất, hoặc ở dạng hyđrat, solvat, N-oxit, hoặc muối dược dụng, như nêu trong bản mô tả này. Thường, các muối này là tan trong dung dịch nước nhiều hơn so với axit và bazơ tự do tương ứng, nhưng muối có tính tan thấp hơn axit và bazơ tự do tương ứng cũng có thể được tạo ra.

Một phương án của sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này, hoặc tiền dược chất của nó, và ít nhất một tá dược dược dụng, chất pha loãng, chất bảo quản, chất làm ổn định hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có thể được đề xuất trong nhiều chế phẩm và ở liều lượng khác nhau. Hợp chất có thể được đề xuất ở dạng dược dụng, bao gồm khi hợp chất có thể được tạo chế phẩm trong dược phẩm về bản chất, hoặc ở dạng hyđrat, solvat, N-oxit, hoặc muối dược dụng, như nêu trong bản mô tả này. Thường, các muối này tan trong dung dịch nước nhiều hơn so với axit và bazơ tương ứng, nhưng muối có tính tan thấp hơn axit và bazơ tự do tương ứng cũng có thể được tạo ra. Được hiểu rằng, việc viện dẫn đến hợp chất, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, hoặc "có hoạt tính" trong các thảo luận về chế phẩm cũng được dự định để bao gồm, khi thích hợp, như đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, chế phẩm của tiền dược chất của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin.

Theo một phương án, hợp chất được đề xuất dưới dạng muối dược dụng không độc, như được nêu ở trên. Muối dược dụng thích hợp của hợp chất được nêu trong bản mô tả gồm muối cộng axit như các muối được tạo thành với axit clohyđric, axit fumaric, axit p-toluensulphonic, axit maleic, axit suxinic, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, axit cacbonic, hoặc axit phosphoric. Muối của nhóm amin cũng có thể gồm muối amoni bậc bốn trong đó nguyên tử nitơ amino mang nhóm hữu cơ thích hợp như alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc gốc alkyl được thế. Ngoài ra, trong đó hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả mang gốc axit, muối dược dụng thích hợp của nó có thể gồm muối kim loại như muối kim loại kiềm, ví dụ, muối natri hoặc kali; và muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi hoặc magiê.

Dược phẩm để sử dụng của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được trình bày thuận lợi ở dạng đơn vị liều và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược. Dược phẩm có thể được, ví dụ, bào chế bằng cách kết hợp đồng nhất và chặt chẽ thành phần hoạt tính với chất mang lỏng, chất mang rắn được nghiền mịn

hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình dáng sản phẩm thành chế phẩm mong muốn. Trong dược phẩm, hợp chất mục tiêu có hoạt tính được bao gồm ở lượng đủ để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn.

Có thể sử dụng hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong cơ, trong bụng, trong tĩnh mạch, ICV, tiêm hoặc truyền vào trong túi dịch, tiêm dưới da, hoặc cấy ghép), bằng cách xông qua mũi, âm đạo, trực tràng, dưới lưỡi, niệu đạo (ví dụ, thuốc đạn nhét niệu đạo) hoặc con đường sử dụng khu trú (ví dụ, gel, thuốc mỡ, kem, sol khí, v.v.) và có thể được tạo chế phẩm, một mình hoặc kết hợp, trong chế phẩm đơn vị liều thích hợp chứa chất mang, chất bổ trợ, tá dược, và môi trường dẫn thuốc dược dụng không độc thông thường thích hợp với mỗi đường dùng. Ngoài việc điều trị cho động vật máu nóng như chuột nhắt, chuột, ngựa, gia súc, cừu, chó, mèo, và khỉ, hợp chất được nêu trong bản mô tả có thể hữu hiệu ở người.

Việc sử dụng hợp chất được nêu trong bản mô tả, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng tinh khiết hoặc trong dược phẩm thích hợp, có thể được tiến hành thông qua cách thức sử dụng hoặc chất được chấp nhận bất kỳ để đảm nhiệm các công dụng tương tự. Như vậy, việc sử dụng có thể là, ví dụ, qua đường miệng, mũi, ngoài đường tiêu hóa (trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc dưới da), khu trú, qua da, trong âm đạo, trong bàng quang, trong túi dịch, hoặc qua trực tràng, ở dạng rắn, bán rắn, bột được làm đông khô, hoặc dạng liều lượng lỏng, như ví dụ, thuốc viên nén, thuốc đạn, viên tròn, viên nang dẻo mềm và viên nang gelatin cứng, bột, dung dịch, hỗn dịch, hoặc sol khí, hoặc tương tự, tốt hơn nếu là ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng một lần các liều chính xác.

Đối với việc sử dụng khu trú, các hợp chất hoặc tiền dược chất chọn lọc JAK có thể được tạo chế phẩm dưới dạng dung dịch, gel, thuốc mỡ, kem, hỗn dịch, v.v., như đã biết trong lĩnh vực. Các chế phẩm này có thể được bao gồm trong miếng đắp hoặc hệ phân phối hoặc chế phẩm qua da khác, ví dụ, chế phẩm có thành phần được chỉ định cụ thể để hỗ trợ sự vận chuyển hợp chất qua da và vào các mô của cơ thể.

Chế phẩm dùng qua đường toàn thân gồm các chế phẩm được chỉ định để sử dụng bằng cách tiêm (ví dụ, tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, nội tủy mạc, hoặc trong bụng) cũng như các chế phẩm được chỉ định để sử dụng qua da, qua cơ, miệng, hoặc phổi.

Chế phẩm tiêm hữu dụng gồm hỗn dịch, dung dịch, hoặc nhũ tương vô trùng của (các) hoạt chất trong môi trường dẫn thuốc gốc nước hoặc dầu. Dược phẩm cũng có thể

chứa chất tạo chế phẩm, như chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định, và/hoặc chất phân tán. Các chế phẩm để tiêm có thể được biểu diễn ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ămpun hoặc trong đồ chứa đa liều, và có thể chứa thêm chất bảo quản.

Theo cách khác, chế phẩm tiêm được có thể được đề xuất ở dạng bột để tái kết cấu với môi trường dẫn thuộc thích hợp, gồm nhưng không giới hạn ở nước vô trùng không chứa pyrogen, chất đệm, và dung dịch đextroza, trước khi sử dụng. Về mặt này, (các) hoạt chất có thể được sấy khô bằng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực, như làm đông khô, và tái kết cấu trước khi sử dụng.

Để sử dụng qua cơ, chất thấm thích hợp với rào cản để được thấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Các chất thấm này là đã biết trong lĩnh vực.

Để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng, ví dụ, viên thuốc hình thoi, viên nén, hoặc viên nang được điều chế bằng các cách thông thường với tá dược dược dụng như chất liên kết (ví dụ, tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ, polyvinylpyroliđon, hoặc hyđroxypropyl metylxenluloza); chất độn (ví dụ, lactoza, xenluloza vi tinh thể, hoặc canxi hyđro phosphat); chất bôi trơn (ví dụ, magiê stearat, bột tan, hoặc silic đioxit); chất phân rã (ví dụ, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột natri glycolat); hoặc chất làm ẩm (ví dụ, natri lauryl sulfat). Viên nén có thể được bọc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực với, ví dụ, đường, màng, hoặc chất bao tan trong ruột. Ngoài ra, dược phẩm chứa pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4 làm thành phần hoạt tính hoặc tiền dược chất của nó ở dạng thích hợp để sử dụng bằng miệng cũng có thể gồm, ví dụ, viên thuốc ngậm, viên thuốc hình thoi, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc sirô hoặc cồn ngọt. Dược phẩm được dự định để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực để sản xuất dược phẩm, và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất gồm chất tạo ngọt, chất tạo mùi vị, chất tạo màu, và chất bảo quản để tạo ra chế phẩm dễ chịu về mặt dược lý và ngon. Viên nén chứa thành phần hoạt tính (gồm thuốc và/hoặc tiền dược chất) kết hợp với tá dược dược dụng không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Tá dược này có thể là, ví dụ chất pha loãng trơ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất phân rã (ví dụ, tinh bột ngô hoặc axit alginic); chất liên kết (ví dụ tinh bột, gelatin, hoặc acacia); và chất bôi trơn (ví dụ, magiê stearat, axit stearic, hoặc bột tan). Viên nén có thể được để trần hoặc chúng có thể được bọc bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn quá trình phân rã và hấp thu trong đường dạ dày-

ruột và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong khoảng thời gian lâu hơn. Ví dụ, chất trì hoãn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl đistearat có thể được sử dụng. Chúng cũng có thể được bọc bằng các kỹ thuật được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,256,108; 4,166,452; và 4,265,874 để tạo thành viên nén trị liệu thẩm thấu để giải phóng có kiểm soát. Dược phẩm được nêu trong bản mô tả cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước.

Chế phẩm lỏng để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng, ví dụ, cồn ngọt, dung dịch, sirô, hoặc hỗn dịch, hoặc chúng có thể được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để để tạo cấu trúc với nước hoặc môi trường dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Chế phẩm lỏng này có thể được điều chế bằng cách thông thường bằng các chất phụ gia dược dụng như chất tạo hỗn dịch (ví dụ, sirô sorbitol, dẫn xuất xenluloza, hoặc chất béo ăn được được hyđro hóa); chất nhũ hóa (ví dụ, lexithin, hoặc acacia); môi trường dẫn thuốc không phải gốc nước (ví dụ, dầu hạnh, este dầu, rượu etylic, cremophore™, hoặc dầu thực vật được phân đoạn); và chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl-p-hyđroxybenzoat hoặc axit sorbic). Các chế phẩm cũng có thể chứa muối đệm, chất bảo quản, chất tạo mùi vị, chất tạo màu, và chất tạo ngọt nếu thích hợp.

Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được tạo chế phẩm một cách thích hợp để tạo ra sự giải phóng hoạt chất có kiểm soát, như đã biết.

Để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc viên hình thoi được tạo chế phẩm theo cách thông thường.

Để sử dụng qua mũi hoặc sử dụng bằng cách xịt hoặc thổi vào, tốt hơn là hoạt chất hoặc tiền dược chất có thể được phân phối dưới dạng phun sol khí từ túi điều áp hoặc ống xịt có sử dụng chất đẩy thích hợp (ví dụ, điclođiflometan, tricloflometan, điclotetrafloetan, flocacbon, đioxit cacbon, hoặc khí thích hợp khác). Trường hợp là sol khí được điều áp, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối lượng được đo. Viên nang và đầu đạn (cartridge) để sử dụng trong ống xịt hoặc máy thổi (ví dụ, nang và đầu đạn chứa gelatin) có thể được tạo công thức chứa hỗn hợp bột của hợp chất và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch chứa nước hoặc dầu tiêm được, vô trùng. Hỗn dịch này có thể được tạo chế phẩm theo nghiên cứu đã biết sử dụng các chất phân tán hoặc chất làm ẩm và chất tạo hỗn dịch thích hợp đã được nêu ở trên. Chế phẩm tiêm được vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được vô trùng trong chất làm loãng

hoặc dung môi dùng được ngoài đường tiêu hóa, không độc. Trong số các môi trường dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được, có thể sử dụng nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương. Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin cũng có thể được sử dụng dưới dạng thuốc đạn để sử dụng qua trực tràng hoặc niệu đạo. Đối với các con đường sử dụng qua trực tràng và âm đạo, hoạt chất có thể được tạo chế phẩm dưới dạng dung dịch (để thụt giữ), thuốc đạn, hoặc thuốc mỡ chứa chất nền phổ biến như bơ cacao hoặc các glyxerit khác. Theo phương án cụ thể, hợp chất có thể được tạo chế phẩm dưới dạng thuốc đạn dùng qua đường niệu đạo, ví dụ, để sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh về khả năng sinh sản, cụ thể là ở nam giới (ví dụ, để điều trị rối loạn chức năng tinh hoàn).

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin đã bộc lộ có thể sử dụng để sản xuất dược phẩm hoặc thuốc, gồm các thuốc thích hợp để sử dụng qua trực tràng hoặc qua niệu đạo. Sáng chế còn đề xuất các phương pháp để sản xuất dược phẩm chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế ở dạng thích hợp để sử dụng qua trực tràng hoặc niệu đạo, gồm thuốc đạn.

Để sử dụng khu trú, kem, thuốc mỡ, thạch, gel, dung dịch, hỗn dịch, v.v., chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được sử dụng. Theo phương án nhất định, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được tạo chế phẩm để sử dụng khu trú với polyetylen glycol (PEG). Các chế phẩm này có thể tùy ý gồm các thành phần dược dụng bổ sung như chất pha loãng, chất ổn định, và/hoặc tá dược. Theo phương án cụ thể, chế phẩm dùng khu trú được tạo chế phẩm để điều trị các tình trạng bệnh dị ứng và/hoặc các tình trạng bệnh về da gồm bệnh vẩy nến, bệnh về da do tiếp xúc, và bệnh về da không điển hình, trong số các bệnh khác được nêu trong bản mô tả.

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất dược phẩm hoặc thuốc, gồm các thuốc thích hợp để sử dụng khu trú. Do đó, được bao gồm cụ thể là các phương pháp sản xuất dược phẩm gồm hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin ở dạng thích hợp để sử dụng khu trú.

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế cũng có thể được phân phối bằng nhiều loại thiết bị xịt và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, gồm, ví dụ: Patent Mỹ số 6,241,969; Patent Mỹ số 6,060,069; Patent Mỹ số 6,238,647; Patent Mỹ số 6,335,316; Patent Mỹ số 5,364,838; Patent Mỹ số 5,672,581; WO96/32149; WO95/24183; Patent Mỹ số 5,654,007; Patent Mỹ số 5,404,871; Patent Mỹ số 5,672,581; Patent Mỹ số

5,743,250; Patent Mỹ số 5,419,315; Patent Mỹ số 5,558,085; WO98/33480; Patent Mỹ số 5,364,833; Patent Mỹ số 5,320,094; Patent Mỹ số 5,780,014; Patent Mỹ số 5,658,878; 5,518,998; 5,506,203; Patent Mỹ số 5,661,130; Patent Mỹ số 5,655,523; Patent Mỹ số 5,645,051; Patent Mỹ số 5,622,166; Patent Mỹ số 5,577,497; Patent Mỹ số 5,492,112; Patent Mỹ số 5,327,883; Patent Mỹ số 5,277,195; đơn sáng chế Mỹ số 20010041190; đơn sáng chế Mỹ số 20020006901; và đơn sáng chế Mỹ số 20020034477.

Được bao gồm trong số các thiết bị có thể được sử dụng để thực hiện các ví dụ cụ thể về hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin là các thiết bị đã biết trong lĩnh vực, như ống xịt định liều, máy khí dung chất lỏng, ống xịt bột khô, bình phun, bình bay hơi bằng nhiệt, và thiết bị tương tự. Kỹ thuật sử dụng thích hợp khác của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin cụ thể bao gồm bình phun thủy điện động lực học.

Ngoài ra, tốt hơn là thiết bị xịt có tính thiết thực, dễ dàng sử dụng, đủ nhỏ để mang đi một cách thuận tiện, có khả năng cung cấp nhiều liều, và bền. Một số ví dụ cụ thể về thiết bị xịt có trên thị trường là Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), máy khí dung Ultravent (Mallinckrodt), ống phun Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ), ống xịt định lượng Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC), và thiết bị tương tự. Theo một phương án, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được phân phối bằng ống xịt hoặc ống phun bột khô.

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ, chế phẩm chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, lượng chế phẩm được phân phối, và khoảng thời gian sử dụng liều đơn phụ thuộc vào loại thiết bị xịt sử dụng cũng như các yếu tố khác. Đối với hệ thống phân phối sol khí, như ống phun, tần suất sử dụng và khoảng thời gian dựa vào đó hệ thống được hoạt hóa sẽ phụ thuộc chủ yếu vào hàm lượng của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin trong sol khí. Ví dụ, thời gian sử dụng ngắn hơn có thể sử dụng hàm lượng hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin cao hơn trong dung dịch ống phun. Thiết bị như ống xịt định liều có thể tạo ra hàm lượng sol khí cao hơn và có thể được hoạt động trong các khoảng thời gian ngắn hơn để phân phối lượng mong muốn của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo một số phương án. Thiết bị như ống xịt bột khô phân phối hoạt chất đến khi một lượng chất nhất định được đẩy ra khỏi thiết bị. Trong loại ống xịt này, lượng của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin trong lượng bột nhất định xác định liều được phân phối

khi sử dụng một mình. Chế phẩm chứa 2,4-pyrimiđinđiamin được chọn để tạo thành kích thước hạt mong muốn trong thiết bị phun được chọn.

Chế phẩm chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin để sử dụng từ thiết bị xịt bột khô có thể thường gồm bột khô được nghiền mịn chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, nhưng bột cũng có thể gồm chất độn, chất đệm, chất mang, tá dược, chất phụ gia khác, hoặc chất tương tự. Chất phụ gia có thể được bao gồm trong chế phẩm bột khô chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, ví dụ, để pha loãng bột khi cần để phân phối từ thiết bị xịt bột cụ thể, tạo thuận lợi cho việc xử lý chế phẩm, tạo ra các tính chất bột thuận lợi cho chế phẩm, tạo thuận lợi cho sự phân tán bột từ thiết bị xịt, làm ổn định chế phẩm (ví dụ, chất chống oxy hóa hoặc chất đệm), tạo vị cho chế phẩm, hoặc các tác dụng tương tự. Chất phụ gia cụ thể gồm mono-, đi-, và polysacarit; rượu đường và các polyol khác, như, ví dụ, lactoza, glucoza, rafinoza, melezitoza, lactitol, maltitol, trehaloza, sucroza, manitol, tinh bột, hoặc hỗn hợp của chúng; chất hoạt động bề mặt, như sorbitol, điphosphatidyl cholin, hoặc lexithin; và chất tương tự.

Ví dụ về hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế còn thích hợp để sử dụng bằng cách xịt. Ví dụ, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế có thể sử dụng để sản xuất dược phẩm hoặc thuốc, gồm các thuốc thích hợp để sử dụng bằng cách xịt. Do đó, sáng chế bao gồm các phương pháp sản xuất dược phẩm chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế ở dạng thích hợp để sử dụng, gồm sử dụng bằng cách phun. Ví dụ, chế phẩm bột khô có thể được sản xuất theo vài cách, sử dụng kỹ thuật thông thường, như nêu trong công bố bất kỳ được nêu ở trên và được kết hợp để tham khảo, và, ví dụ, Baker, và cộng sự, Patent Mỹ số 5,700,904, được kết hợp để tham khảo. Các hạt ở khoảng kích thước thích hợp để lắng tối đa trong đường hô hấp dưới có thể được tạo ra bằng cách micron hóa, nghiền hoặc phương pháp tương tự. Chế phẩm lỏng có thể được sản xuất bằng cách hòa tan một hoặc nhiều hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế trong dung môi thích hợp, như nước, ở độ pH thích hợp, gồm chất đệm hoặc tá dược khác.

Để sử dụng qua đường mắt, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc tiền dược chất có thể được tạo chế phẩm dưới dạng dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, v.v., thích hợp để sử dụng qua đường mắt. Việc sử dụng qua đường mắt thường là thông qua cách tiếp xúc khu trú giữa mắt với chế phẩm, nhưng cũng gồm cách tiêm vào mắt nếu cần thiết. Nhiều môi trường dẫn thuốc khác nhau thích hợp để sử dụng hợp chất cho mắt là đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ cụ thể không hạn chế được nêu trong Patent Mỹ số 6,261,547; Patent Mỹ số

6,197,934; Patent Mỹ số 6,056,950; Patent Mỹ số 5,800,807; Patent Mỹ số 5,776,445; Patent Mỹ số 5,698,219; Patent Mỹ số 5,521,222; Patent Mỹ số 5,403,841; Patent Mỹ số 5,077,033; Patent Mỹ số 4,882,150; và Patent Mỹ số 4,738,851.

Chế phẩm thông thường để sử dụng qua mắt chứa lượng có hiệu quả dược của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả, như từ khoảng 0,0001% đến khoảng 1,0% trọng lượng (w/w). Trong chế phẩm nhất định, lượng có hiệu quả dược của hợp chất nằm trong khoảng từ 0,0003% đến khoảng 0,1% (w/w), như từ khoảng 0,003% đến khoảng 0,5% (w/w), hoặc từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,03% (w/w).

Trong các ví dụ nhất định, dược phẩm dùng cho mắt chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế để sử dụng cho mắt bao gồm chất trương, chất đệm, hoặc cả hai. Theo ví dụ cụ thể về dược phẩm dùng cho mắt, chất trương là carbohyđrat đơn hoặc rượu đường. Như đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, chất trương có thể sử dụng trong dược phẩm để điều chỉnh trương lực của dược phẩm, tốt hơn là điều chỉnh trương lực của nước mắt. Ví dụ về chất trương thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở natri clorua, kali clorua, magiê clorua, canxi clorua, carbohydrat, như dextroza, fructoza, galactoza, polyol, như rượu đường, gồm ví dụ, manitol, sorbitol, xylitol, lactitol, isomalt, maltitol và các kết hợp của chúng. Dược phẩm chứa chất đệm, trong một số ví dụ, phosphat, xitrat, hoặc cả hai.

Theo một khía cạnh, dược phẩm để dùng qua đường mắt chứa hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế tùy ý chứa chất hoạt động bề mặt, polyme làm ổn định, hoặc cả hai. Chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong dược phẩm nhất định để tạo thuận lợi cho việc phân phối hàm lượng cao hơn của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin cần đưa vào. Chất hoạt động bề mặt này có thể hoạt động để hòa tan hợp chất. Chất hoạt động bề mặt lấy ví dụ gồm polysorbat, poloxame, polyosyl 40 stearat, dầu thầu dầu polyoxyl, tyloxapol, triton và sorbitan monolaurat. Theo phương án nhất định, chất hoạt động bề mặt được chọn từ Triton X114, tyloxapol và hỗn hợp của chúng. Vẫn theo phương án khác của dược phẩm để dùng qua đường mắt, polyme làm ổn định là carbome 974p.

Để phân phối kéo dài, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc tiền dược chất có thể được tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm để sử dụng bằng cách cấy hoặc tiêm vào trong cơ. Thành phần hoạt tính có thể được tạo chế phẩm với polyme hoặc chất kỵ nước thích hợp (ví dụ, dưới dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc

dưới dạng dẫn xuất hòa tan ít (ví dụ, dưới dạng muối hòa tan ít). Theo cách khác, có thể sử dụng hệ thống phân phối qua da được sản xuất dưới dạng đĩa dính hoặc miếng đắp giải phóng từ từ (các) hoạt chất để hấp thụ dưới da. Về mặt này, chất tăng thấm có thể được sử dụng để tạo thuận lợi cho sự thấm qua da của (các) hoạt chất. Miếng đắp qua da thích hợp được mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 5,407,713.; Patent Mỹ số 5,352,456; Patent Mỹ số 5,332,213; Patent Mỹ số 5,336,168; Patent Mỹ số 5,290,561; Patent Mỹ số 5,254,346; Patent Mỹ số 5,164,189; Patent Mỹ số 5,163,899; Patent Mỹ số 5,088,977; Patent Mỹ số 5,087,240; Patent Mỹ số 5,008,110; và Patent Mỹ số 4,921,475.

Theo cách khác, có thể sử dụng các hệ thống phân phối dược khác. Liposom và nhũ tương là ví dụ đã biết về môi trường dẫn thuốc phân phối có thể sử dụng để phân phối (các) hoạt chất hoặc (các) tiền dược chất. Dung môi hữu cơ nhất định như đimetylsulfoxit (DMSO) cũng có thể được sử dụng, mặc dù thường có độc tính cao hơn.

Dược phẩm có thể, nếu muốn, được trình bày trong bao bì hoặc thiết bị phân phối mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hoạt chất. Bao bì có thể, ví dụ, gồm foi kim loại hoặc nhựa, như bao bì blister. Bao gói hoặc thiết bị phân phối có thể được đi kèm với các hướng dẫn sử dụng.

Phương án khác của sáng chế là kit thử gồm hợp chất, tiền dược chất hoặc dược phẩm như nêu trong phương án bất kỳ ở trên. Các phương án về kit thử được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Các phương pháp

Sáng chế đề xuất hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, tiền dược chất và dược phẩm của chúng, như nêu trong bản mô tả này, để sử dụng trong việc trị liệu các tình trạng bệnh được nêu trong bản mô tả. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị các tình trạng bệnh trong đó việc nhằm đích con đường JAK hoặc việc ức chế JAK kinaza, cụ thể là JAK3, có tác dụng trị liệu. Các tình trạng bệnh này gồm các tình trạng bệnh trong đó chức năng của các tế bào lympho, đại thực bào, hoặc tế bào mast là có liên quan. Các tình trạng bệnh trong đó việc nhằm đích con đường JAK hoặc tác dụng ức chế của JAK kinaza, cụ thể là JAK3, là có hiệu quả điều trị gồm bệnh bạch cầu, u bạch huyết, hiện tượng thải loại mô ghép (ví dụ, hiện tượng thải loại mô ghép đảo tụy), cấy ghép tủy xương (ví dụ, mô ghép chống lại vật chủ), các bệnh tự miễn (ví dụ,

chứng viêm khớp mạn tính, v.v..), chứng viêm (ví dụ, bệnh hen, v.v..) và các tình trạng bệnh khác như đã nêu chi tiết hơn trong bản mô tả.

Theo phương án khác, các phương pháp có thể được thực hiện dưới dạng phương pháp trị liệu đối với việc điều trị các tình trạng bệnh được nêu trong bản mô tả. Như vậy, theo phương án cụ thể, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin (và các dạng khác được nêu trong bản mô tả, gồm dược phẩm gồm hợp chất (ở các dạng khác nhau)) có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh được nêu trong bản mô tả ở đối tượng động vật, bao gồm con người. Các phương pháp thường gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh của hợp chất được nêu trong bản mô tả, hoặc muối, tiền dược chất, hyđrat, hoặc N-oxit của chúng. Theo một phương án, đối tượng là động vật có vú không phải là người, gồm, nhưng không giới hạn ở, bò, ngựa, mèo, chó, loài gặm nhấm, hoặc động vật linh trưởng. Theo phương án khác, đối tượng là người.

Như được lưu ý trước đó, nhiều tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4, tiền dược chất của nó, và các phương pháp điều trị như nêu trong bản mô tả này. Như được sử dụng trong bản mô tả, "điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh ở bệnh nhân chỉ (1) sự ngăn ngừa bệnh xảy ra ở bệnh nhân có khả năng mắc hoặc chưa biểu hiện triệu chứng của bệnh; (2) ức chế bệnh hoặc chặn sự phát triển của nó; hoặc (3) làm dịu hoặc làm giảm bệnh. Như được hiểu trong lĩnh vực, "điều trị" là phương pháp để thu được kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn, gồm các kết quả lâm sàng. Cho mục đích của sáng chế, kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn có thể gồm một hoặc nhiều, nhưng không giới hạn ở, làm giảm hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng, giảm bớt mức độ tình trạng bệnh, gồm bệnh, trạng thái ổn định (tức là, không xấu đi) của tình trạng bệnh, gồm bệnh, ngăn ngừa sự lan rộng của bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm tình trạng bệnh, gồm bệnh, tiến triển, sự cải thiện hoặc sự giảm bớt tình trạng bệnh, gồm bệnh, tình trạng, và sự thuyên giảm (một phần hoặc hoàn toàn), phát hiện được hoặc không phát hiện được. Được ưu tiên là hợp chất tương đối có hiệu nghiệm so với lớp cũ về tổng thể và có thể sử dụng ở liều thấp, tốt hơn là, nhưng không cần thiết, được sử dụng khu trú, do đó giảm thiểu tác dụng bất lợi qua đường toàn thân.

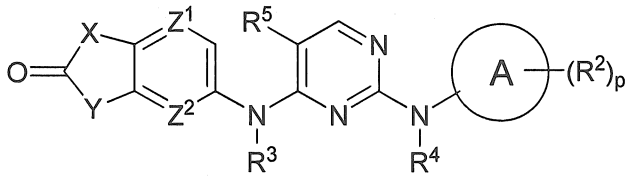
Hợp chất được nêu trong bản mô tả là chất ức chế hiệu nghiệm và chọn lọc của JAK kinaza và có tính chọn lọc đặc biệt đối với con đường dẫn truyền tín hiệu xytokin chứa JAK3. Nhờ hoạt tính này, hợp chất có thể được sử dụng ở nhiều môi trường *in vitro*, *in vivo*, và ex vivo để điều hoà hoặc ức chế hoạt tính JAK kinaza, tầng dẫn truyền tín hiệu

trong đó JAK kinaza đóng vai trò nhất định, và các đáp ứng sinh học bởi các tầng dẫn truyền sinh học này. Ví dụ, theo một phương án, hợp chất có thể được sử dụng để ức chế JAK kinaza, *in vitro* hoặc *in vivo*, trong gần như là loại tế bào bất kỳ biểu hiện JAK kinaza, như trong tế bào tạo máu trong đó, ví dụ, chủ yếu là biểu hiện JAK3. Chúng cũng có thể sử dụng để điều hoà tầng dẫn truyền tín hiệu trong đó JAK kinaza, cụ thể là JAK3, đóng vai trò nhất định. Tầng dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc JAK này gồm, nhưng không giới hạn ở, tầng dẫn truyền tín hiệu thụ thể xytokin liên quan đến chuỗi gamma chung, như, ví dụ, tầng dẫn truyền tín hiệu thụ thể IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 và IL-21, hoặc IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, và IL-21. Hợp chất cũng có thể được sử dụng *in vitro* hoặc *in vivo* để điều hoà, và cụ thể là để ức chế, các đáp ứng tế bào hoặc đáp ứng sinh học được tác động bởi tầng dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc JAK này. Các đáp ứng tế bào hoặc đáp ứng sinh học này gồm, nhưng không giới hạn ở, sự điều hòa tăng IL-4/ramos CD23 và sự tăng sinh tế bào T được điều tiết bởi IL-2. Quan trọng là, hợp chất có thể được sử dụng để ức chế JAK kinaza *in vivo* như là phương pháp trị liệu đối với sự điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được điều biến, toàn bộ hoặc một phần, bởi hoạt tính JAK kinaza (sau đây được gọi là "bệnh được điều biến bởi JAK kinaza"). Ví dụ không giới hạn về bệnh được điều biến bởi JAK kinaza mà có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa với hợp chất đã nêu gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh sau: bệnh dị ứng; bệnh hen; các bệnh tự miễn, gồm rối loạn tự miễn hệ thống, hiện tượng thải loại mô ghép (ví dụ, thận, tim, phổi, gan, tụy, da; phản ứng vật chủ chống lại mô ghép (HVGR), và phản ứng mô ghép chống lại vật chủ (GVHR)), chứng viêm khớp mạn tính, và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ; các bệnh tự miễn được điều biến bởi tế bào T như bệnh đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, và triệu chứng Sjogren; bệnh viêm Loại II như chứng viêm mạch (gồm viêm mạch, chứng viêm động mạch, bệnh xơ vữa động mạch, và bệnh động mạch vành); bệnh của hệ thần kinh trung ương như chứng đột quỵ; bệnh phổi như chứng viêm tắc phế quản và tăng áp phổi nguyên phát; phản ứng quá mẫn Loại IV được làm trễ, liên tục; và các bệnh ung thư huyết học như bệnh bạch cầu và u bạch huyết.

Một phương án của sáng chế là phương pháp như nêu dưới đây được sử dụng cùng với hợp chất có công thức I, hoặc theo phương án cụ thể hơn, hợp chất có công thức IA, IA1, IA2, IA3, IB, IB1, IB2, IB3 và/hoặc II, hoặc theo phương án cụ thể hơn nữa, các dạng được nêu trong bản mô tả. Để cho ngắn gọn, các phương pháp được nêu dưới đây

viện dẫn đến hợp chất có công thức I, nhưng các phương pháp tương ứng có dạng hợp chất và dược phẩm khác nhau cũng được bao gồm.

Một phương án của sáng chế là phương pháp ức chế hoạt tính JAK kinaza, gồm bước cho JAK kinaza tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất để ức chế hoạt tính JAK kinaza, có công thức I:



I

hoặc muối của chúng, trong đó:

mỗi X và Y độc lập là O, S, S(O), SO_2 hoặc NR^1;

mỗi R^1 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C(O)-C_{1-6}alkyl, CO_2-C_{1-6}alkyl hoặc R^{50};

mỗi R^{50} là -$C(R^9)_2$-A-R^{10}, trong đó A là O hoặc S; mỗi R^9 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{6-10}aryl tùy ý được thế hoặc C_{7-16}arylalkyl tùy ý được thế; hoặc theo cách khác, hai R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C_{3-8}xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroalixyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế; R^{10} là R^a hoặc -P(O)$(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai;

vòng A là C_{6-10}aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, R^e, R^b, R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -OR^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -SR^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -C(O)R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$N(R^a)R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$S(O)_2R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$N(R^a)$-$S(O)_2R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, -$B(OR^a)_2$,

$-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ hoặc $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

mỗi R^a độc lập mỗi khi xuất hiện là H, đoteri, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11}xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

mỗi R^c độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a, hoặc, theo cách khác, hai R^c cùng với N nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo thành heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh mà có thể tùy ý gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại khác giống hoặc khác nhau và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^d giống hoặc khác nhau;

mỗi R^d là =O, $-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, C_{1-6}alkyl, =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O_2)R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-C_{1-6}$haloalkyl, $-S(O)_2C_{1-6}$haloalkyl, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)C_{1-6}$haloalkyl, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$,

-$[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ hoặc -$N(R^a)C(O)C_{1-6}$haloalkyl; hai R^d, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng được gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 3 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a;

mỗi R^e độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11} xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi m là 1, 2 hoặc 3;

mỗi n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hai nhóm R^2, cùng nhau với nguyên tử hoặc các nguyên tử to mà chúng được gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b;

mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là CH, CR^2 hoặc N;

R^3 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50};

R^4 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50}; và

R^5 là halo, -CN, tùy ý được thế C_{1-6}alkyl, alkynyl, hyđroxy, C_{1-6}alkoxy tùy ý được thế, nitro, -$N(R^a)_2$, -$C(O)N(R^a)_2$, -CO_2R^a hoặc -$C(O)R^a$.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính JAK kinaza, gồm bước cho JAK kinaza với tiếp xúc lượng hữu hiệu để ức chế hoạt tính JAK kinaza của hợp chất, trong đó hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này. Theo phương án nhất định về các phương pháp được nêu trong bản mô tả, phương pháp đó được thực hiện *in vivo*.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính JAK kinaza, gồm bước cho JAK3 kinaza tiếp xúc *in vitro* với lượng hữu hiệu để ức chế hoạt tính JAK kinaza của hợp chất, trong đó hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này.

Theo phương án cụ thể, hợp chất có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa hiện tượng thải loại ở thể nhận cơ quan và/hoặc mô ghép (tức là, điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự từ chối thể ghép khác loại). Các mô ghép có thể được thải loại qua phản ứng miễn dịch thể dịch hoặc được điều biến bởi tế bào của thể nhận kháng lại kháng nguyên cấy ghép (tính tương hợp mô) nằm trên màng của tế bào cho. Kháng nguyên mạnh nhất được chi phối bởi phức hợp các vị trí gen được gọi là kháng nguyên bạch cầu nhóm A ở người (HLA). Cùng với kháng nguyên nhóm máu ABO, chúng là kháng nguyên ghép chủ yếu phát hiện được ở người.

Hiện tượng thải loại sau khi cấy ghép có thể thường chia nhỏ thành ba loại: cấp tính cao, xảy ra vài giờ đến vài ngày sau khi cấy ghép; cấp tính, xảy ra vài ngày đến vài tháng sau khi cấy ghép; và mạn tính, xảy ra vài tháng đến vài năm sau khi cấy ghép.

Hiện tượng thải loại cấp tính cao xảy ra chủ yếu bởi sự sản xuất các kháng thể tấn công mô ghép ở vật chủ. Trong phản ứng thải loại cấp tính cao, các kháng thể được quan sát thấy trong mạch ghép rất nhanh sau khi cấy ghép. Rất nhanh sau đó, cục đông mạch xuất hiện, dẫn đến chứng thiếu máu cục bộ, cuối cùng là sự chết hoại và tử vong. Chứng nhồi máu mô ghép không đáp ứng với các liệu pháp ức chế miễn dịch là đã biết. Bởi vì kháng nguyên HLA có thể được xác định *in vitro*, sự sàng lọc trước khi ghép được sử dụng để làm giảm đáng kể hiện tượng thải loại cấp tính cao. Dựa vào sự sàng lọc này, hiện tượng thải loại cấp tính cao ngày nay là tương đối ít.

Sự thải loại cấp tính được cho là được điều biến bởi sự tích lũy tế bào đặc hiệu kháng nguyên trong mô ghép. Phản ứng miễn dịch được điều biến bởi tế bào T kháng các kháng nguyên này (tức là, HVGR hoặc GVHR) là cơ chế cơ bản của sự thải loại cấp tính. Sự tích lũy các tế bào này dẫn đến làm hỏng mô ghép. Được tin rằng cả tế bào T trợ giúp CD4+ và tế bào T độc CD8+ là có liên quan đến quy trình này và rằng kháng nguyên được biểu hiện bởi tế bào cho và tế bào hình cây ở vật chủ. Tế bào T trợ giúp CD4+ hỗ trợ việc tuyển thêm các tế bào thực hiện khác, như đại thực bào và các tế bào ưa eosin, cho mô ghép. Việc đi vào tế bào T làm hoạt hóa tầng dẫn truyền tín hiệu (ví dụ, tầng CD28, CD40L, và CD2) cũng được bao gồm.

Sự thải loại cấp tính được điều biến bởi tế bào có thể được đảo ngược trong nhiều trường hợp bằng liệu pháp miễn dịch tăng cường. Sau khi đảo thành công, các thành phần của mô ghép bị làm hỏng nghiêm trọng được làm lành bằng sự xơ hóa và phần còn lại của

mô ghép có vẻ là bình thường. Sau khi giải quyết được sự thải loại cấp tính, các liều lượng thuốc ức chế miễn dịch có thể được giảm tới mức rất thấp.

Sự thải loại mạn tính, là vấn đề cá biệt trong các cấy ghép thận, thường tiến triển âm thầm dù liệu pháp ức chế miễn dịch được tăng cường. Được cho rằng phần lớn là do tính quá mẫn loại IV được điều biến bởi tế bào. Hồ sơ bệnh lý khác với thải loại cấp tính. Màng trong động mạch liên quan chủ yếu đến sự tăng sinh ở phạm vi rộng mà có thể bít dần lumen mạch, dẫn đến chứng thiếu máu cục bộ, chứng xơ hóa, màng trong mạch dày, và các thay đổi chứng xơ vữa động mạch. Sự thải loại mạn tính chủ yếu là do sự phá hủy tăng tiến hệ mạch mô ghép và giống với quá trình viêm mạch chậm.

Trong tính quá mẫn loại IV, tế bào T độc CD8 và tế bào T giúp đỡ CD4 nhận diện các kháng nguyên mà được tổng hợp nội bào hoặc ngoại bào khi nó được tạo phức, lần lượt, với phân tử MHC lớp I hoặc lớp II. Các đại thực bào thể hiện chức năng dưới dạng các tế bào biểu hiện kháng nguyên và giải phóng IL-1, đẩy nhanh quá trình tăng sinh tế bào T giúp đỡ. Tế bào T giúp đỡ giải phóng interferon gamma và IL-2, cùng điều tiết các phản ứng quá mẫn bị làm trễ được điều tiết bởi sự hoạt hóa đại thực bào và tính miễn dịch được điều biến bởi tế bào T. Trong trường hợp cấy ghép cơ quan, tế bào T độc phá hủy tế bào ghép khi tiếp xúc.

Vì JAK kinaza đóng vai trò quan trọng trong sự hoạt hóa của tế bào T, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiều khía cạnh của hiện tượng thải loại mô ghép, và đặc biệt có thể được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa phản ứng thải loại được điều biến, ít nhất là một phần, bởi các tế bào T, như HVGR hoặc GVHR. Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự thải loại mạn tính ở các thể nhận mô ghép và, cụ thể, ở thể nhận thận ghép. Hợp chất cũng có thể được sử dụng cho các mô hoặc cơ quan trước khi cấy mô hoặc cơ quan vào thể nhận.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị để điều trị bệnh tự miễn được điều biến bởi tế bào T. Theo phương án nhất định, bệnh tự miễn là bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh vảy nến, hoặc hội chứng Sjogran.

Liệu pháp sử dụng hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng đơn lẻ, hoặc nó có thể được áp dụng kết hợp với hoặc phụ thêm vào các liệu

pháp ức chế miễn dịch thông thường khác, như, ví dụ: mercaptopurin; các corticosteroid như prednison; metylprednisolon và prednisolon; chất alkyl hóa như xyclophosphamit; chất ức chế calcineurin như xyclosporin, sirolimus, và tacrolimus; chất ức chế inosin monophosphat đehyđroaza (IMPDH) như mycophenolat, mycophenolat mofetil, và azathioprin; và các chất được chỉ định để ức chế tính miễn dịch tế bào trong khi để lại đáp ứng miễn dịch thể dịch của thể nhận nguyên vẹn, gồm các kháng thể khác nhau (ví dụ, globulin kháng lympho bào (ALG), globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG), kháng thể kháng tế bào T đơn dòng (OKT3)) và chiếu bức xạ. Các chất khác nhau này có thể được sử dụng theo liều lượng chuẩn hoặc liều lượng thông thường của chúng, như nêu cụ thể trong thông tin kê đơn đi kèm có trên thị trường dạng của thuốc (xem thêm: thông tin kê đơn trong 2006 Edition of Physician's Desk Reference), nội dung của nó được kết hợp bằng cách tham khảo. Azathioprin hiện có trên thị trường từ Salix Pharmaceuticals, Inc., dưới tên thương mại là AZASAN; mercaptopurin hiện có trên thị trường từ Gate Pharmaceuticals, Inc., dưới tên thương mại là PURINETHOL; prednison và prednisolon hiện có trên thị trường từ Roxan Laboratories, Inc.; Metyl prednisolon hiện có trên thị trường từ Pfizer; sirolimus (rapamyxin) hiện có trên thị trường từ Wyeth-Ayerst dưới tên thương mại là RAPAMUNE; tacrolimus hiện có trên thị trường từ Fujisawa dưới tên thương mại là PROGRAF; xyclosporin hiện có trên thị trường từ Novartis dưới tên thương mại là SANDIMMUNE và từ Abbott dưới tên thương mại là GENGRAF; IMPDH chất ức chếs như mycophenolat mofetil và axit mycophenolic hiện có trên thị trường từ Roche dưới tên thương mại là CELLCEPT và từ Novartis dưới tên thương mại là MYFORTIC; azathioprin hiện có trên thị trường từ Glaxo Smith Kline dưới tên thương mại là IMURAN; và các kháng thể hiện có trên thị trường từ Ortho Biotech dưới tên thương mại là ORTHOCLONE, từ Novartis dưới tên thương mại là SIMULECT (basiliximab), và từ Roche dưới tên thương mại là ZENAPAX (daclizumab).

Theo phương án khác, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được sử dụng kết hợp với hoặc thêm vào chất ức chế Syk kinaza. Syk kinaza là tyrosin kinaza đã biết là đóng vai trò quan trọng trong quá trình dẫn truyền tín hiệu thụ thể Fcγ, cũng như trong các tầng dẫn truyền tín hiệu khác, như các quá trình có liên quan đến quá trình dẫn truyền tín hiệu thụ thể tế bào B (Tumer và cộng sự, (2000), Immunology Today 21:148-154) và integrins beta(1), beta (2), và beta (3) trong các tế bào ưa trung tính (Mocsavi và cộng sự, (2002), Immunity 16:547-558). Ví dụ, Syk kinaza đóng vai trò then chốt trong quá trình dẫn

truyền tín hiệu thụ thể IgE ái lực cao ở các tế bào mast dẫn đến sự hoạt hóa và sau đó giải phóng nhiều chất điều tiết hóa học mà khơi mào các tấn công dị ứng. Tuy nhiên, không giống JAK kinaza, là kinaza giúp điều biến con đường liên quan đến các phản ứng quá mẫn Loại IV bị làm trễ hoặc được điều biến bởi tế bào, Syk kinaza giúp điều biến con đường liên quan đến phản ứng quá mẫn Loại I được điều biến bởi IgE trung gian. Hợp chất nhất định tác động đến con đường Syk có thể cũng tác động đến con đường JAK hoặc không.

Hợp chất ức chế Syk thích hợp được mô tả, ví dụ, trong đơn số 10/355,543 nộp ngày 31/01/2003 (số công bố 2004/0029902); WO 03/063794; đơn số 10/631,029 nộp ngày 29/07/2003 (số công bố 2007/0060603); WO 2004/014382; đơn số 10/903,263 nộp ngày 30/07/2004 (số công bố 2005/0234049); PCT/US2004/24716 nộp ngày 30/07/2004 (WO005/016893); đơn số 10/903,870 nộp ngày 30/07/2004 (số công bố 2005/0209224); PCT/US2004/24920 nộp ngày 30/07/2004; đơn số 60/630,808 nộp ngày 24/11/2004; đơn số 60/645,424 nộp ngày 19/01/2005; và đơn số 60/654,620, nộp ngày 18/02/2005, bộc lộ của nó được kết hợp bằng cách tham khảo. 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả và hợp chất ức chế Syk có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều điều trị thải loại mô ghép thông thường, như nêu ở trên.

Theo phương án cụ thể, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh này ở bệnh nhân không đáp ứng (kháng) ban đầu với hoặc trở nên không đáp ứng với sự điều trị bằng hợp chất ức chế Syk hoặc một trong số các điều trị hiện tại khác đối với bệnh cụ thể. Cũng có thể sử dụng hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin kết hợp với hợp chất ức chế Syk ở các bệnh nhân kháng hoặc không đáp ứng với hợp chất Syk. Hợp chất ức chế Syk thích hợp mà hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có sử dụng kết hợp được nêu ở trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo công thức I, kết hợp với hoặc thêm vào hợp chất ức chế Syk kinaza với IC_{50} ít nhất là 10 μM, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị để điều trị bệnh tự miễn được điều biến bởi tế bào T.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo công thức I, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa hiện tượng thải loại mô ghép, cấp tính hoặc mạn tính, ở thể nhận sự cấy ghép. Theo phương án khác, hợp chất được sử dụng cho mô hoặc cơ quan trước khi hoặc đồng thời với, mô hoặc cơ quan ghép trong thể nhận ghép. Theo

phương án khác, hợp chất được sử dụng cho mô hoặc cơ quan và bệnh nhân. Theo phương án cụ thể khác, hiện tượng thải loại mô ghép được điều biến bởi HVGR hoặc GVHR. Theo phương án khác, cơ quan ghép là thận, tim, gan, hoặc phổi. Theo phương án khác, trong đó cơ quan ghép là thận, tim, gan, hoặc phổi, hợp chất được sử dụng kết hợp với hoặc phụ vào chất ức chế miễn dịch khác. Theo phương án cụ thể hơn, chất ức chế miễn dịch là xyclosporin, tacrolimus, sirolimus, chất ức chế IMPDH, mycophenolat, mycophanolat mofetil, kháng thể kháng tế bào T hoặc OKT3.

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả là chất điều tiết xytokin của quá trình dẫn truyền tín hiệu IL-4. Do đó, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể làm chậm các phản ứng quá mẫn Loại I. Như vậy, theo phương án cụ thể, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được sử dụng để điều trị các phản ứng này và, do đó, các bệnh có liên quan, được điều tiết bởi, hoặc được gây ra bởi bởi các phản ứng quá mẫn (ví dụ, bệnh dị ứng), theo cách phòng ngừa. Ví dụ, người mắc bệnh dị ứng có thể nhận một hoặc nhiều hợp chất chọn lọc JAK được nêu trong bản mô tả trước khi phơi với chất dị ứng để trì hoãn sự tấn công hoặc tiến triển của, hoặc loại bỏ hoàn toàn, đáp ứng dị ứng.

Khi được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh này, hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được sử dụng đơn lẻ, dưới dạng hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, hoặc trong hỗn hợp hoặc kết hợp với các chất hữu ích khác để điều trị các bệnh này và/hoặc triệu chứng có liên quan đến các bệnh này. Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin cũng có thể được sử dụng trong hỗn hợp hoặc kết hợp với các chất hữu ích để điều trị các rối loạn hoặc chứng bệnh khác, như steroid, chất ổn định màng, chất ức chế 5-lipoxyaza (5LO), chất ức chế thụ thể và sự tổng hợp leukotrien, chất ức chế sự chuyển đổi isotyp IgE hoặc sự tổng hợp IgE, sự chuyển đổi isotyp IgG hoặc sự tổng hợp IgG, các chất chủ vận β, chất ức chế tryptaza, aspirin, chất ức chế xyclooxyaza (COX), metotrexat, thuốc kháng TNF, rituximab, chất ức chế PD4, chất ức chế p38, chất ức chế PDE4, và chất kháng histamin, ngoài những chất khác. Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin có thể được sử dụng về bản chất dưới dạng tiền dược chất hoặc dược phẩm, chứa hoạt chất.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa phản ứng quá mẫn loại IV. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng theo cách phòng ngừa. Theo một số phương án khác, hợp chất được sử dụng trước khi phơi với chất gây dị ứng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế tầng dẫn truyền tín hiệu, trong đó JAK3 kinaza đóng vai trò nhất định, gồm bước cho tế bào thụ thể biểu hiện liên quan đến tầng dẫn truyền tín hiệu này tiếp xúc với hợp chất, trong đó hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được điều biến bởi JAK kinaza.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được điều biến bởi JAK kinaza, trong đó bệnh được điều biến bởi JAK là HVGR hoặc GVHR.

Theo phương án khác, các rối loạn về mắt được điều trị bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này. Theo một khía cạnh của phương pháp điều trị rối loạn về mắt, việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế là hữu hiệu để tăng lượng tiết nước mắt so với lượng tiết nước mắt khi chưa được điều trị, do làm giảm triệu chứng khô mắt. Theo một khía cạnh, lượng tiết nước mắt được tăng lên trong vòng năm ngày, như trong ít hơn bốn ngày, và ở một số ví dụ là trong ít hơn hai ngày. Theo một phương án, lượng tiết nước mắt tăng ít nhất khoảng 25% so với lượng tiết nước mắt ban đầu trong vòng hai ngày của quá trình điều trị ban đầu với hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin theo sáng chế. Theo phương án khác, việc tiết nước mắt tăng ít nhất khoảng 30%, như ít nhất khoảng 50% so với lượng tiết nước mắt ban đầu trong vòng ít hơn hai ngày. Sự tăng lượng tiết nước mắt dựa vào việc sử dụng hợp chất dẫn đến, trong một số ví dụ, lượng tiết nước mắt có thể so sánh với lượng tiết nước mắt thông thường. Hợp chất được bộc lộ cụ thể, khi được sử dụng để điều trị các rối loạn tại chỗ ở mắt, được sử dụng ít nhất một lần một ngày và nhiều nhất là hai lần một ngày.

Như nêu trên, phương án khác đề xuất hợp chất có công thức I, như nêu trong bản mô tả này, dùng ở lượng có hiệu quả điều trị để điều trị bệnh và/hoặc rối loạn về mắt. Bệnh và rối loạn về mắt gồm, nhưng không giới hạn ở, triệu chứng mắt bị khô, viêm màng bồ đào trước, viêm kết mạc dị ứng, chứng tăng nhãn áp và bệnh trứng cá đỏ (ở mắt). Hội chứng mắt khô (DES), còn được biết là viêm giác kết mạc khô (KCS), viêm giác mạc khô, triệu chứng khô, hoặc bệnh khô mắt, là bệnh về mắt dây ra do sự tiết nước mắt giảm

hoặc sự bay hơi màng nước mắt tăng thường thấy ở người và một số động vật. Viêm màng bồ đào trước hoặc viêm mống mắt – thể mi chỉ chứng viêm lớp giữa của mắt ("màng mạch nho") và trong sử dụng thông thường có thể chỉ quá trình viêm bất kỳ có liên quan đến phần bên trong của mắt. Viêm màng kết dị ứng là chứng viêm màng kết (màng phủ phần trắng của mắt) do dị ứng. Chứng tăng nhãn áp chỉ nhóm bệnh tác động đến thần kinh mắt và gồm sự tổn thất tế bào hạc ở võng mạc trong mẫu đặc trưng, tức là, loại bệnh thần kinh mắt. Áp suất trong mắt tăng là yếu tố gây nguy cơ đáng kể đối với sự phát triển chứng tăng nhãn áp (trên 22 mmHg hoặc 2,9 kPa), và quá trình viêm, ví dụ viêm màng bồ đào trước, có thể dẫn đến sự tăng áp suất trong mắt này. Bệnh trứng cá đỏ là tình trạng viêm mạn tính đặc trưng ở chỗ ban đỏ ở mặt nhưng nó lại có thể tác động đến mắt. Như nêu trên, hợp chất được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng để điều trị các đáp ứng viêm. Dù không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, được tin rằng hợp chất được nêu trong bản mô tả là hữu hiệu để điều trị các rối loạn ở mắt này do, ít nhất là một phần, hoạt tính ức chế JAK của chúng.

Hoạt chất được nêu trong bản mô tả thường ức chế con đường JAK/Stat. Hoạt tính của hợp chất cụ thể dùng làm chất ức chế JAK kinaza có thể được đánh giá *in vitro* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, hoạt tính của hợp chất cụ thể có thể được kiểm tra trong thử nghiệm tế bào. Các thử nghiệm này thích hợp gồm phân tích xác định tác dụng ức chế hoạt tính phosphoryl hóa hoặc hoạt tính ATPaza của JAK kinaza. Như vậy, hợp chất được cho là để ức chế hoạt tính JAK kinaza nếu nó ức chế quá trình phosphoryl hóa hoặc hoạt tính ATPaza của JAK kinaza với IC_{50} là khoảng 20 μM hoặc thấp hơn.

"Rối loạn tăng sinh tế bào" chỉ rối loạn được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào bất thường. Rối loạn tăng sinh không nhằm giới hạn tốc độ phát triển tế bào, mà đơn giản là chỉ sự mất kiểm soát thông thường tác động đến sự phát triển và phân chia tế bào. Như vậy, theo một số phương án, các tế bào trong rối loạn tăng sinh có thể có cùng tốc độ phân chia tế bào như các tế bào bình thường nhưng không đáp ứng với các tín hiệu nhằm hạn chế sự phát triển này. Phạm vi của "rối loạn tăng sinh tế bào" là khối u hoặc u bướu, là sự phát triển bất thường của mô. Ung thư chỉ các khối u ác tính bất kỳ được đặc trưng bởi sự tăng sinh của tế bào mà có khả năng lan ra xung quanh mô và/hoặc gây di căn tới các vị trí xâm chiếm mới.

"Khối u tạo máu" chỉ rối loạn tăng sinh tế bào xuất hiện do các tế bào của dòng tạo máu. Nhìn chung, quá trình tạo máu là quá trình sinh lý trong đó các tế bào chưa biệt hóa hoặc tế bào gốc phát triển thành các tế bào khác nhau được tìm thấy trong máu ngoại biên. Trong pha phát triển ban đầu, tế bào gốc tạo máu, thường được tìm thấy trong tủy xương, trải qua hàng loạt quá trình phân chia tế bào để tạo thành các tế bào tiền thân đa năng mà sẽ chuyển đến hai con đường phát triển chính: dòng bạch huyết và dòng tủy. Các tế bào tiền thân biệt hóa của dòng tủy biệt hóa thành ba nhánh nhỏ chính gồm các con đường phát triển erythroid, tế bào nhân khổng lồ, và bạch cầu hạt/bạch cầu đơn nhân. Con đường khác dẫn đến tạo thành tế bào hình cây, có liên quan đến sự biểu hiện kháng nguyên. Dòng erythroid làm tăng tế bào hồng cầu trong khi dòng tế bào nhân khổng lồ làm tăng tế bào tiểu cầu. Tế bào biệt hóa của dòng bạch cầu hạt/bạch cầu đơn nhân được chia thành các con đường phát triển bạch cầu hạt hoặc bạch cầu đơn nhân, con đường trước dẫn đến tạo thành bạch cầu ưa trung tính, các tế bào ưa eosin, và các bạch cầu ưa kiềm và con đường sau làm tăng các bạch cầu đơn nhân to và đại thực bào máu.

Tế bào tiền thân biệt hóa của dòng bạch huyết phát triển thành con đường tế bào B, con đường tế bào T, hoặc con đường tế bào B không T. Tương tự với dòng tủy, con đường lymphoid khác có vẻ làm tăng tế bào hình cây liên quan đến sự biểu hiện kháng nguyên. Tế bào tiền thân tế bào B phát triển thành tiền chất tế bào B (pre-B), biệt hóa thành tế bào B có trách nhiệm sản xuất các globulin miễn dịch. Tế bào tiền thân của dòng tế bào T biệt hóa thành tế bào T tiền thân (pre-T), dựa trên sự ảnh hưởng của xytokin nhất định, phát triển thành tế bào T độc hoặc tế bào T giúp đỡ/ức chế liên quan đến tính miễn dịch được điều biến bởi tế bào. Con đường Tế bào B/không T dẫn đến sự sinh ra các tế bào giết tự nhiên (natural kill - NK). Các khối u của tế bào tạo máu có thể gồm các tế bào ở pha tạo máu bất kỳ, gồm tế bào gốc tạo máu, tế bào tiền thân đa năng, tế bào tiền thân biệt hóa trung năng, tế bào T tiền thân, và tế bào biệt hóa trưởng thành. Các loại khối u tạo máu thường có thể theo các mô tả và các tiêu chuẩn chẩn đoán được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, *ví dụ*, International Classification of Diseases và Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003)). Các khối u tạo máu cũng có thể được đặc điểm hóa dựa trên các tính chất phân tử, như chất đánh dấu bề mặt tế bào và hồ sơ biểu hiện gen, kiểu hình tế bào được biểu hiện bởi tế bào T bất thường, và/hoặc các bất thường về nhiễm sắc thể (*ví dụ*, sự khuyết, sự hoán vị, sự cài xen, v.v..) cấu thành nên các khối u tạo máu nhất định, như nhiễm sắc thể Philadelphia được

tìm thấy trong mạn tính bệnh bạch cầu tủy xương. Các phân loại khác gồm National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982, 49:2112-2135) và Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).

"U bạch huyết" chỉ rối loạn tăng sinh có liên quan đến các tế bào dòng lympho tạo máu. U bạch huyếtid có thể tăng lên từ tế bào gốc tạo máu cũng như các tế bào tiền thân biệt hóa lympho, tế bào tiền thân, và các tế bào biệt hóa cuối cùng. Các khối u này có thể được chia nhỏ dựa trên các phân bố kiểu hình của tế bào T bất thường hoặc trạng thái đã biệt hóa từ đó làm tăng các tế bào bất thường. Các loại chia nhỏ gồm, trong số các loại khác, khối u tế bào B, khối u tế bào T, khối u tế bào NK, và u bạch huyết Hodgkin.

"Khối u tủy" chỉ rối loạn tăng sinh của tế bào dòng tủy xương tạo máu. Các khối u này có thể tăng lên từ tế bào gốc tạo máu, tế bào tiền thân gốc thuộc tủy, tế bào tiền thân T, và tế bào biệt hóa cuối cùng. Các khối u myeloid có thể được chia nhỏ dựa trên các phân bố kiểu hình của tế bào T bất thường hoặc trạng thái biệt hóa từ đó làm tăng các tế bào bất thường. Các loại chia nhỏ gồm, trong số các loại khác, bệnh tăng sinh tủy, bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, và bệnh bạch cầu hai kiểu hình cấp tính.

Các rối loạn tăng sinh tế bào nói chung có thể điều trị được bằng hợp chất đã nêu trong bản mô tả đề cập đến rối loạn bất kỳ đặc trưng ở sự tăng sinh tế bào bất thường. Các rối loạn này gồm các khối u và ung thư khác nhau, lành tính hoặc ác tính, di căn hoặc không di căn. Các đặc điểm riêng của bệnh ung thư, như sự xâm chiếm hoặc di căn mô, có thể được nhằm đích bằng cách sử dụng các phương pháp được nêu trong bản mô tả. Các rối loạn tăng sinh tế bào gồm các loại ung thư khác, gồm, trong số các rối loạn khác, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư dạ dày-ruột, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tụy, caxinom phổi hình vảy, và ung thư tuyến. Cụ thể hơn, liên quan đến các mô, cơ quan hoặc các vùng cụ thể của cơ thể, Tim: xacom (xacom mạch, xacom sợi, xacom cơ vân, xacom mỡ), u niêm, u cơ vân, u sợi, u mỡ và u quái; Phổi: caxinom bắt nguồn từ phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ chưa được biệt hóa, tế bào lớn chưa được biệt hóa, ung thư tuyến), caxinom túi phổi (tiểu phế quản), u tuyến cuống phổi, sacom, u bạch huyết, u gan sụn, caxino phế quản; Dạ dày-ruột: thực quản (caxinom tế bào vảy, ung thư tuyến, xacom cơ trơn, u bạch huyết), dạ dày (caxinom, u bạch huyết, xacom cơ trơn), tụy (ung thư tuyến ống, u đảo tụy, u glucagon, u dạ dày, u hạch có dạng ung thư, vipoma), ruột non (ung thư tuyến, u bạch huyết, u hạch dạng ung thư, xacom Karposi, u cơ trơn, u

mạch máu, u mỡ, u sợi thần kinh, u sợi), ruột già (ung thư tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhung mao, u mô thừa, u cơ trơn); tuyến sinh dục-niệu: thận (ung thư tuyến, u Wilm [u thận phôi], u bạch huyết, bệnh bạch cầu), bàng quang và niệu đạo (caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư tuyến, sacom), tinh hoàn (u tinh, u quái, caxinom phôi, caxinom quái, ung thư dạ con, sacom, caxinom tế bào kẽ, u sợi, u tuyến sợi, đa u tuyến khối u, u mỡ); Gan: u gan (caxinom tế bào gan), ung thư đường mật (trong gan), u nguyên bào gan, xacom mạch, u tuyến tế bào gan, u mạch máu; Xương: xacom mô tạo xương (xacom xương), xacom sợi, u mô bào sợi ác tính, xacom sụn, xacom Ewing, u bạch huyết ác tính (xacom tế bào màng lưới), u đa tuỷ, u nguyên sống tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (ngạnh xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u sợi sụn nhầy, u dạng xương và u tế bào khổng lồ; Hệ thần kinh: sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, xacom màng não, tăng sinh thần kinh đệm), não (u tế bào hình sao, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm, u màng não thất, u phôi [u tuyến tùng], u nguyên bào thần kinh đệm nhiều dạng, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u sợi thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, sacom); Phụ khoa: tử cung (caxinom màng trong tử cung), cổ tử cung (ung thư cổ tử cung, chứng loạn sản cổ tử cung tiền ung thư), buồng trứng (ung thư buồng trứng [caxinom u tuyến huyết thanh, caxinom u tuyến nhầy, caxinom chưa được phân loại], khối u tế bào gò trứng-vỏ, khối u tế bào SertoliLeydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (caxinom tế bào vảy, caxinom trong biểu mô, u tuyến, xacom sợi, u ác tính), âm đạo (caxinom tế bào trong suốt, caxinom tế bào vảy, xacom dạng chùm (xacom u cơ vân thuộc phôi], ống dẫn trứng (caxinom); Tạo máu: máu (bệnh bạch cầu tủy [cấp tính và mạn tính], bệnh bạch cầu lympho nguyên bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh tăng sinh tủy, u đa tuỷ, triệu chứng loạn sản tủy), bệnh Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin [u bạch huyết ác tính]; Da: u melanin ác tính, caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy, xacom Karposi, nơ vi loạn sản, u mỡ, u mạch máu, u xơ da, sẹo trâu, bệnh vẩy nến; và vùng thượng thận: u nguyên bào thần kinh. Thuật ngữ "tế bào ung thư" như đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các tế bào gặp phải một trong số các tình trạng được xác định ở trên.

Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tế bào được điều trị là khối u tạo huyết, là sự phát triển bất thường của các tế bào thuộc hệ tạo huyết. Khối u ác tính tạo huyết có thể có nguồn gốc từ các tế bào gốc đa năng, tế bào tiền thân đa năng, tế bào tiền thân biệt

hóa trung năng, tế bào tiền thân T, và tế bào biệt hóa cuối cùng liên quan đến sự tạo huyết. Một vài khối u tạo huyết được tin là tăng lên từ tế bào gốc tạo máu, là các tế bào có khả năng tự tái tạo. Ví dụ, các tế bào có khả năng phát triển thành các loại nhỏ cụ thể của bệnh bạch cầu tủy (AML) dựa trên sự cấy các chất đánh dấu bề mặt tế bào đã bộc lộ của tế bào gốc tạo máu, bao gồm tế bào gốc tạo máu làm nguồn tế bào bạch cầu. Nguyên bào T không có chất đánh dấu tế bào đặc trưng của tế bào gốc tạo máu có vẻ là không có khả năng thiết lập khối u dựa trên sự cấy ghép (Blaire và cộng sự, 1997, *Blood* 89:3104-3112). Nguồn gốc tế bào gốc của khối u tạo huyết nhất định cũng tìm sự hỗ trợ khi quan sát rằng các khác thường về nhiễm sắc thể cụ thể có liên quan đến loại bệnh bạch cầu cụ thể có thể được tìm thấy ở các tế bào bình thường của dòng tạo huyết cũng như nguyên bào bạch cầu T. Ví dụ, sự hoán chuyển lẫn nhau t(9q34;22q11) có liên quan đến khoảng 95% bệnh bạch cầu mạn tính tạo nên ở tủy xương có vẻ là có mặt trong các tế bào tủy xương, dòng hồng cầu, và dòng lympho, gợi ý rằng sự khác thường nhiễm sắc thể bắt nguồn từ tế bào gốc tạo máu. Nhóm phụ gồm các tế bào ở các loại nhất định của CML biểu hiện kiểu hình chất đánh dấu tế bào của tế bào gốc tạo máu.

Mặc dù các khối u tạo huyết thường bắt nguồn từ các tế bào gốc, tế bào tiền thân biệt hóa hoặc tế bào biệt hóa cuối cùng hơn của dòng phát triển cũng có thể là nguồn phát của một số bệnh bạch cầu. Ví dụ, biểu hiện tăng cường của protein dung hợp Bcr/Abl (có liên quan đến bệnh bạch cầu tạo tủy mạn tính) trong các tế bào tiền thân tủy phổ biến hoặc tế bào tiền thân tế bào hạt/đại thực bào gây ra tình trạng bệnh giống như bệnh bạch cầu. Hơn thế nữa, một số khác thường về nhiễm sắc thể có liên quan đến các loại phụ của bệnh bạch cầu không tìm thấy trong quần thể tế bào bằng kiểu hình chất đánh dấu của tế bào gốc tạo máu, mà được tìm thấy trong quần thể tế bào biểu hiện chất đánh dấu của trạng thái được biệt hóa hơn của con đường tạo máu (Turhan và cộng sự, 1995, *Blood* 85:2154-2161). Như vậy, trong khi tế bào tiền thân biệt hóa và các tế bào biệt hóa khác có thể chỉ có khả năng giới hạn về sự phân chia tế bào, các tế bào bạch cầu có thể nhận được khả năng phát triển không kiểm soát, trong một số ví dụ bắt chước đặc điểm tự tái tạo của tế bào gốc tạo máu (Passegue và cộng sự, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100:11842-9).

Theo một số phương án, khối u tạo huyết được điều trị là u bạch huyết, trong đó các tế bào bất thường là thu từ và/hoặc biểu hiện kiểu hình đặc trưng của tế bào dòng lympho. U bạch huyết có thể được chia nhỏ thành u bạch huyết tế bào B, T và tế bào NK, và u bạch huyết Hodgkin. U bạch huyết tế bào B có thể được chia nhỏ thêm là u bạch

huyết tế bào B tiền thân và u bạch huyết tế bào B trưởng thành/ngoại biên. Ví dụ u bạch huyết tế bào B là bệnh bạch cầu/u bạch huyết lympho nguyên bào B tiền thân (bệnh bạch cầu lympho nguyên bào cấp tính tế bào B tiền thân) trong khi ví dụ về u bạch huyết tế bào B trưởng thành/ngoại biên là bệnh bạch cầu lympho bào/ u bạch huyết lympho bào nhỏ mạn tính tế bào B, bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào B, u bạch huyết bạch cầu lympho, u bạch huyết tế bào B vùng rìa của lách, bệnh bạch cầu tế bào tóc, u tuỷ/u tương bào tế bào huyết tương, u bạch huyết tế bào B vùng rìa ngoài hạch của loại MALT, u bạch huyết tế bào B vùng rìa của hạch, u bạch huyết có nang, u bạch huyết tế bào vỏ, u bạch huyết tế bào B lớn khuếch tán, u bạch huyết tế bào B lớn thuộc trung thất, u bạch huyết tràn nguyên phát, và u bạch huyết Burkitt / bệnh bạch cầu tế bào Burkitt. Hợp chất theo sáng chế đặc biệt có thể sử dụng trong việc điều trị khối u tế bào T và tế bào NK, mà được chia nhỏ thêm thành khối u tế bào T tiền thân và khối u Tế bào T trưởng thành (ngoại biên). Ví dụ về khối u tế bào T tiền thân là u bạch huyết/bệnh bạch cầu lympho bào T tiền thân (bệnh bạch cầu lympho bào cấp tế bào T tiền thân) trong khi ví dụ về khối u Tế bào T trưởng thành (ngoại biên) là bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào T, bệnh bạch cầu lympho bào hạt tế bào T, bệnh bạch cầu tế bào NK hung hăng, u bạch huyết/bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành (HTLV-1), u bạch huyết tế bào NK/tế bào T ngoài hạch, loại thuộc mũi, u bạch huyết tế bào T loại bệnh ruột, u bạch huyết tế bào T gamma-delta gan lách, u bạch huyết tế bào T giống như viêm mô mỡ dưới da, triệu chứng Mycosis fungoides/Sezary, u bạch huyết tế bào lớn Anaplastic, tế bào T/tế bào trần, loại thuộc da nguyên phát, u bạch huyết tế bào T ngoại biên, nếu không có những mô tả khác, u bạch huyết tế bào T phù mạch, u bạch huyết tế bào lớn thoái biến, tế bào T/tế bào trần, loại nguyên phát hệ thống. Thành viên thứ ba của u bạch huyết là u bạch huyết Hodgkin còn được gọi là bệnh Hodgkin. Các chẩn đoán mẫu của lớp này mà có thể được điều trị bằng hợp chất gồm, trong số các bệnh khác, u bạch huyết Hodgkin ưu thế lympho bào thuộc hạch, và nhiều dạng cổ điển khác nhau của bệnh Hodgkin, ví dụ các thành viên của loại này là u bạch huyết xơ cứng hạch Hodgkin (mức 1 và 2), u bạch huyết Hodgkin cổ điển giàu lympho bào, u bạch huyết Hodgkin tế bào trộn, và u bạch huyết Hodgkin suy yếu lympho bào. Theo nhiều phương án, u bạch huyết bất kỳ có liên quan đến hoạt tính JAK bất thường có thể được điều trị bằng chất ức chế JAK.

Theo một số phương án, khối u tạo huyết được điều trị là khối u tủy. Nhóm này bao gồm lớp các rối loạn tăng sinh tế bào có liên quan đến hoặc biểu hiện kiểu hình đặc

trưng của tế bào dòng tủy xương. U tủy có thể được chia nhỏ thành bệnh tăng sinh tủy, bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy, triệu chứng loạn sản tủy, và bệnh bạch cầu tủy cấp tính. Ví dụ về bệnh tăng sinh tủy là bệnh bạch cầu tạo tủy mạn tính (*ví dụ*, nhiễm sắc thể Philadelphia dương (t(9;22)(qq34;q11)), bệnh bạch cầu tế bào ưa trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào ưa eosin/triệu chứng tăng tính ưa eosin mạn tính, xơ tủy tự phát mạn tính, bệnh tăng hồng cầu vô căn, và tăng tiểu cầu bản chất. Ví dụ về bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy là bệnh bạch cầu đơn bào tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tạo tủy mạn tính không điển hình, và bệnh bạch cầu đơn bào tủy trẻ vị thành niên. Ví dụ về triệu chứng loạn sản tủy là bệnh thiếu máu dai dẳng, có nguyên bào sắt được tạo vòng và không có nguyên bào sắt được tạo vòng, giảm tế bào máu dai dẳng (triệu chứng loạn sản tủy) với chứng loạn sản đa dòng, bệnh thiếu máu dai dẳng (triệu chứng loạn sản tủy) với lượng dư mầm, hội chứng 5q, và hội chứng loạn sản tủy. Theo nhiều phương án, u tủy bất kỳ có liên quan đến hoạt tính JAK bất thường có thể được điều trị bằng chất ức chế JAK.

Theo một số phương án, chất ức chế JAK có thể được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), biểu thị lớp u tủy có lớp các rối loạn nhỏ hơn của riêng nó. Lớp nhỏ này gồm, trong số các bệnh khác, AML với sự hoán chuyển gen cyto định kỳ, AML với chứng loạn sản đa dòng, và các AML khác chưa được phân loại. Ví dụ về AML có các hoán chuyển vị trí di truyền tế bào định kỳ gồm, trong số các bệnh khác, AML với t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alpha)/ETO, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp (AML với t(15;17)(q22;q11-12) và các biến thể, PML/RAR-alpha), AML với các tế bào ưa eosin tủy xương bất thường (inv(16)(p13q22) hoặc t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), và AML với các bất thường 11q23 (MLL). AML mẫu với chứng loạn sản đa dòng là các bệnh có liên quan đến hoặc không có triệu chứng loạn sản tủy trước đó. Bệnh bạch cầu tủy cấp tính khác được phân loại trong nhóm xác định bất kỳ gồm, AML được biệt hóa tối thiểu, AML chưa hoàn thiện, AML hoàn thiện, bệnh bạch cầu đơn bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu đơn bào cấp tính, bệnh bạch cầu dòng hồng cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào nhân khổng lồ cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào ưa eosin cấp tính, và tăng sinh toàn tủy cấp với chứng xơ tủy.

Một phương pháp để phân tích sự ức chế này là phát hiện tác động của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin đến sự điều tiết tăng của sản phẩm gen xuôi dòng. Trong phân tích Ramos/IL4, tế bào B được kích thích bằng xytokin Intơlơkin-4 (IL-4) dẫn đến sự hoạt hóa ccon đường JAK/Stat thông qua sự phosphoryl hóa kinaza họ JAK, JAK1 và JAK3, mà

đến lượt nó lại phosphoryl hóa và hoạt hóa sự phiên mã yếu tố Stat-6. Một trong số các gen được điều tiết tăng bởi Stat-6 đã được hoạt hóa là thụ thể IgE ái lực thấp, CD23. Để nghiên cứu tác động của chất ức chế (ví dụ, hợp chất pyrimiñdiñdiamin được thế ở vị trí 2, 4 được nêu trong bản mô tả) đến JAK1 và JAK3 kinaza, tế bào B Ramos ở người được kích thích bằng IL-4 của người. Sau khi kích thích 20 đến 24 giờ, các tế bào được nhuộm cho sự điều tiết tăng CD23 và được phân tích bằng cách sử dụng FACS. Sự giảm lượng CD23 sau đó được so sánh với tình trạng đối chứng chỉ ra hợp chất thử nghiệm ức chế tích cực con đường JAK kinaza. Ví dụ về phân tích loại này được bộc lộ chi tiết hơn trong Ví dụ 2.

Hoạt tính của hợp chất được nêu trong bản mô tả có thể còn được đặc trưng ở sự phân tích tác động của hợp chất 2,4-pyrimiđiñdiamin được nêu trong bản mô tả đến đáp ứng tăng sinh của tế bào T nguyên phát ở người. Trong phân tích này, tế bào T nguyên phát ở người thu từ máu ngoại biên và được tiền hoạt hóa qua sự kích thích thụ thể tế bào T và CD28, tăng sinh đáp ứng với xytokin Intơlokin-2 (IL-2) trong môi trường nuôi cấy. Đáp ứng tăng sinh này phụ thuộc vào sự hoạt hóa của JAK1 và JAK3 tyrosin kinaza, mà sẽ phosphoryl hóa và hoạt hóa sự phiên mã yếu tố Stat-5. Tế bào T nguyên phát ở người được ủ với hợp chất 2,4-pyrimiđiñdiamin trong điều kiện có mặt IL-2 trong 72 giờ, và ở cuối phân tích, hàm lượng ATP nội bào được đo để đánh giá khả năng sống sót của tế bào. Sự giảm tăng sinh tế bào so với điều kiện đối chứng là dấu hiệu của tác dụng ức chế con đường JAK kinaza.

Hoạt tính của hợp chất được nêu trong bản mô tả có thể còn được đặc trưng ở sự phân tích tác động của hợp chất 2,4-pyrimiđiñdiamin được nêu trong bản mô tả đến tế bào biểu mô phổi A549 và tế bào U937. Tế bào biểu mô phổi A549 và tế bào U937 điều tiết tăng biểu hiện bề mặt ICAM-1 (CD54) trong đáp ứng với nhiều kích thích khác nhau. Do đó, sử dụng biểu hiện ICAM-1 làm đầu đọc tín hiệu ra, hợp chất thử nghiệm tác động đến con đường dẫn truyền tín hiệu khác nhau có thể được đánh giá ở cùng loại tế bào. Sự kích thích với IL-1β qua IL-1 β thụ thể hoạt hóa con đường TRAF6 / NFκB dẫn đến sự điều tiết tăng ICAM-1. IFNγ gây ra sự điều tiết tăng ICAM-1 qua sự hoạt hóa ccon đường JAK1/JAK2. Sự điều tiết tăng ICAM-1 có thể được định lượng bằng máy đếm tế bào qua đường cong liều lượng của hợp chất và các giá trị EC_{50} được tính.

Hoạt chất như nêu trong bản mô tả này thường ức chế con đường JAK kinaza với IC_{50} nằm trong khoảng 1 mM hoặc thấp hơn, như được xác định trong các phân tích được

nêu trong bản mô tả. Tất nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng hợp chất thể hiện giá trị IC_{50} thấp hơn (theo thứ tự, ví dụ, 100 μM, 75 μM, 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM, 15 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, hoặc thậm chí thấp hơn) có thể được sử dụng đặc biệt trong các ứng dụng trị liệu. Trong trường hợp hoạt tính đặc hiệu với loại tế bào nhất định được mong muốn, hợp chất có thể được phân tích hoạt tính với loại tế bào mong muốn và được sàng lọc bằng máy đếm đối với sự thiếu hoạt tính kháng các loại tế bào khác. Mức "vô hoạt" mong muốn trong các sàng lọc bằng máy đếm này, hoặc tỷ lệ hoạt tính/vô hoạt mong muốn, có thể thay đổi trong nhiều tình huống khác nhau và có thể được chọn bởi người sử dụng.

Hoạt chất 2,4-pyrimiđinđiamin cũng thường ức chế biểu hiện được kích thích IL-4 của CD23 trong tế bào B với IC_{50} nằm trong khoảng 20 μM hoặc thấp hơn, thường nằm trong khoảng 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, hoặc thậm chí thấp hơn. Thử nghiệm thích hợp có thể được sử dụng là phân tích được bộc lộ trong Ví dụ 2, "Thử nghiệm đối với dòng tế bào B Ramos được kích thích bằng IL-4." Theo các phương án nhất định, hoạt chất 2,4-pyrimiđinđiamin có IC_{50} thấp hơn hoặc bằng 5 μM, cao hơn 5 μM nhưng thấp hơn 20 μM, cao hơn 20 μM, hoặc cao hơn 20 μM nhưng thấp hơn 50 μM trong thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 2.

Ngoài ra, hoạt chất 2,4-pyrimiđinđiamin thường ức chế đặc biệt hoạt tính tế bào T nguyên phát ở người với IC_{50} nằm trong khoảng 20 μM hoặc thấp hơn, thường nằm trong khoảng 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, hoặc thậm chí thấp hơn. IC_{50} dựa trên tế bào T nguyên phát ở người có thể được xác định trong thử nghiệm *in vitro* chuẩn với tế bào T nguyên phát ở người đã được phân lập. Thử nghiệm thích hợp mà có thể được sử dụng là phân tích nêu trên đây, "Thử nghiệm tăng sinh tế bào T nguyên phát ở người được kích thích bằng IL-2". Theo một số phương án, hoạt chất 2,4-pyrimiđinđiamin có IC_{50} thấp hơn hoặc bằng 5 μM, cao hơn 5 μM nhưng thấp hơn 20 μM, cao hơn 20 μM, hoặc cao hơn 20 μM nhưng thấp hơn 50 μM trong phân tích nêu trên đây.

Hoạt chất 2,4-pyrimiđinđiamin còn thường ức chế biểu hiện của ICAM1 (CD54) được kích ứng bởi IFNγ biểu hiện trong tế bào U937 hoặc A549 với IC_{50} nằm trong khoảng 20 μM hoặc thấp hơn, thường nằm trong khoảng 10 μM, 1 μM, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, hoặc thậm chí thấp hơn. IC_{50} kháng sự biểu hiện của ICAM (CD54) trong các tế bào được kích thích IFNγ có thể được xác định trong phân tích tế bào chức năng

với dòng tế bào A549 hoặc U937đã phân lập. Hoạt chất 2,4-pyrimiđinđiamin thường có IC_{50} thấp hơn hoặc bằng 20 μM, cao hơn 20 μM, hoặc cao hơn 20 μM nhưng thấp hơn 50 μM trong thử nghiệm này.

Hợp chất để sử dụng làm công cụ nghiên cứu

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng phức protein-phối tử kết tinh hóa nhất định, cụ thể là phức JAK-phối tử, và các kết hợp cấu trúc tia X tương ứng của chúng có thể được sử dụng để bộc lộ thông tin cấu trúc mới hữu ích để hiểu về hoạt tính sinh học của kinaza như nêu trong bản mô tả này. Ngoài ra, các đặc điểm cấu trúc chủ yếu của các protein đã nói, cụ thể là, hình dạng vị trí liên kết phối tử, có thể sử dụng trong các phương pháp để thiết kế hoặc nhận diện các chất điều biến chọn lọc của kinaza và trong việc tìm ra các cấu trúc của các protein khác có đặc điểm tương tự. Phức protein-phối tử này, có hợp chất được nêu trong bản mô tả dưới dạng thành phần phối tử của chúng, là một khía cạnh của sáng chế.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng thích hợp các tinh thể loại tia X có thể được sử dụng làm một phần của phương pháp nhận diện chất chất thích hợp có khả năng liên kết với và điều biến hoạt tính kinaza. Các phương pháp này có thể được mô tả ở các khía cạnh sau: a) đưa vào chương trình máy tính thích hợp, thông tin xác định miền liên kết phối tử của kinaza trong cấu trúc (ví dụ như được xác định bằng các kết hợp cấu trúc tia X thu từ các tinh thể loại tia X như nêu trên) trong đó chương trình máy tính tạo ra mô hình cấu trúc ba chiều của miền liên kết phối tử, b) đưa mô hình cấu trúc ba chiều của chất thích hợp vào chương trình máy tính, c) đặt chồng mô hình của chất thích hợp lên mô hình của miền liên kết phối tử, và d) đánh giá xem mô hình chất thích hợp có vừa về không gian với miền liên kết phối tử hay không. Các khía cạnh từ a đến d không cần thiết phải được thực hiện theo thứ tự nói trên. Các phương pháp này còn có thể dẫn đến: việc thực hiện thiết kế thuốc hợp lý với mô hình cấu trúc ba chiều, và chọn chất thích hợp có khả năng kết hợp với môđen máy tính.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các phương pháp này còn có thể dẫn đến: việc sử dụng chất thích hợp, đã được xác định để vừa khít về không gian với miền liên kết phối tử, trong phân tích hoạt tính sinh học để điều biến kinaza, và xác định xem chất này có điều biến hoạt tính kinaza trong thử nghiệm hay không. Các phương pháp cũng có thể gồm việc sử dụng chất thích hợp, được xác định để

điều biến hoạt tính kinaza, cho động vật có vú mắc phải tình trạng bệnh có thể điều trị bằng sự điều biến kinaza, như nêu trên đây.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng hợp chất được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng trong phương pháp đánh giá khả năng của chất thử nghiệm kết hợp với phân tử hoặc phức hợp các phân tử chứa miền liên kết phối tử của kinaza. Phương pháp này có thể được đặc trưng ở các khía cạnh sau: a) tạo ra môđen máy tính của túi liên kết kinaza sử dụng các kết hợp cấu trúc thu từ các tinh thể loại tia X thích hợp của kinaza, b) sử dụng thuật toán máy tính để thực hiện việc làm vừa khít hoạt động giữa chất thử nghiệm và môđen máy tính của túi liên kết, và c) phân tích kết quả của việc làm vừa hoạt động để định lượng sự kết hợp giữa chất thử nghiệm và môđen máy tính của túi liên kết.

Hợp chất để sử dụng làm chất sàng lọc

Để sử dụng hợp chất được nêu trong bản mô tả trong phương pháp sàng lọc các chất được đề xuất mà liên kết với, ví dụ protein JAK, protein này được gắn với giá và hợp chất được nêu trong bản mô tả được thêm vào thử nghiệm. Theo cách khác, hợp chất được nêu trong bản mô tả được gắn với giá, ví dụ thông qua chất liên kết mà không tác động theo chiều hướng ngăn cản hoạt tính sinh học, và protein được thêm vào. Các lớp chất được đề xuất trong đó chất liên kết mới có thể được tìm gồm các kháng thể đặc hiệu, chất liên kết không tự nhiên được nhận diện trong các sàng lọc từ thư viện hóa, các chất tương đồng peptit, v.v.. Được quan tâm đặc biệt là các thử nghiệm sàng lọc đối với chất được đề xuất có độc tính thấp đối với tế bào ở người. Nhiều thử nghiệm có thể được sử dụng cho mục đích này, gồm phân tích liên kết protein-protein được đánh dấu *in vitro*, phân tích điện di, phân tích miễn dịch đối với liên kết protein, phân tích chức năng (phân tích phosphoryl hóa v.v.) và các phân tích tương tự.

Việc xác định liên kết của chất được đề xuất với, ví dụ, protein JAK có thể được thực hiện theo nhiều cách. Theo một ví dụ, chất được đề xuất (hợp chất được nêu trong bản mô tả) được đánh dấu, ví dụ, với chất phát huỳnh quang hoặc gốc phóng xạ và liên kết được xác định trực tiếp. Ví dụ, việc xác định này có thể được thực hiện bằng cách gắn tất cả hoặc một phần của protein JAK với giá rắn, thêm chất đánh dấu (ví dụ hợp chất được nêu trong bản mô tả trong đó ít nhất một nguyên tử được thay bằng chất đồng vị dò được), rửa trôi lượng dư chất phản ứng, và xác định lượng của chất đánh dấu có mặt trên

giá rắn. Có thể sử dụng các bước chặn và rửa như đã biết trong lĩnh vực. "Được đánh dấu" nghĩa là hợp chất được đánh dấu trực tiếp hoặc gián tiếp với bất kỳ yếu tố nào tạo ra tín hiệu dò được, ví dụ, chất đồng vị phóng xạ, thẻ phát huỳnh quang, enzym, kháng thể, các hạt như hạt từ tính, thẻ huỳnh quang hóa, hoặc phân tử liên kết đặc hiệu, v.v.. Phân tử liên kết đặc hiệu gồm các cặp, như biotin và streptavidin, digoxin và kháng digoxin v.v.. Đối với các thành viên liên kết đặc hiệu, thành viên bổ sung sẽ thường được đánh dấu với phân tử cung cấp sự dò, theo quy trình đã biết, như được nêu ở trên. Nhãn có thể tạo ra tín hiệu dò được một cách trực tiếp hoặc gián tiếp.

Theo một số phương án, chỉ một trong số thành phần được đánh dấu. Ví dụ, protein JAK có thể được đánh dấu ở các vị trí tyrosin sử dụng ^{125}I, hoặc với các chất phát huỳnh quang. Theo cách khác, nhiều hơn một thành phần có thể được đánh dấu với các nhãn khác nhau; sử dụng ^{125}I đối với protein, ví dụ, và chất phát huỳnh quang đối với các chất được đề xuất khác.

Hợp chất được nêu trong bản mô tả cũng có thể sử dụng làm chất cạnh tranh để sàng lọc các thuốc bổ sung được đề xuất. "Chất hoạt tính sinh được đề xuất" hoặc "thuốc được đề xuất" hoặc dạng tương đương về ngữ pháp như được sử dụng trong bản mô tả bộc lộ phần tử bất kỳ, ví dụ, protein, oligopeptit, phân tử hữu cơ nhỏ, polysacarit, polynucleotit v.v., được thử nghiệm hoạt tính sinh học. Chúng có thể có khả năng biến đổi trực tiếp hoặc gián tiếp kiểu hình tăng sinh tế bào hoặc biểu hiện trình tự tăng sinh tế bào, gồm cả trình tự axit nucleic và trình tự protein. Trong các trường hợp khác, sự biến đổi liên kết protein tăng sinh tế bào và/hoặc hoạt tính tế bào được sàng lọc. Trong trường hợp liên kết protein hoặc hoạt tính được sàng lọc, một số phương án không kể các phân tử đã biết để liên kết với protein cụ thể. Phương án ví dụ về các phân tích được nêu trong bản mô tả gồm chất được đề xuất, không liên kết với protein đích ở trạng thái tự nhiên nội sinh của nó, được gọi là chất "ngoại sinh". Theo một ví dụ, chất ngoại sinh không bao gồm các kháng thể với protein JAK.

Chất được đề xuất có thể bao gồm nhiều lớp hóa học khác nhau, mặc dù chúng thường là các phân tử hữu cơ có khối lượng phân tử lớn hơn khoảng 100 dalton và thấp hơn khoảng 2500 dalton. Chất được đề xuất gồm các nhóm chức cần cho sự tương tác cấu trúc với protein, cụ thể là liên kết hyđro và liên kết ưa béo, và thường gồm ít nhất là nhóm amin, cacbonyl, hyđroxyl, ete, hoặc carboxyl, ví dụ ít nhất hai nhóm chức hóa học. Chất được đề xuất thường gồm các cấu trúc cacbon vòng hoặc heteroxyclyl và/hoặc cấu trúc

thơm hoặc thơm nhiều lần được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức nêu trên. Chất được đề xuất còn được tìm thấy trong số các phân tử sinh học gồm peptit, sacarit, axit béo, steroid, purin, pyrimiđin, các dẫn xuất, chất tương đồng cấu trúc, hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất được đề xuất thu từ nhiều nguồn khác nhau gồm thư viện các hợp chất tự nhiên hoặc tổng hợp. Ví dụ, các phương pháp là sẵn có để tổng hợp ngẫu nhiên và định hướng nhiều hợp chất hữu cơ và phân tử sinh học, gồm bước biểu hiện oligonucleotit được ngẫu nhiên hóa. Theo cách khác, các thư viện của hợp chất tự nhiên dưới dạng dịch chiết vi khuẩn, nấm, thực vật và động vật là sẵn có và dễ dàng được tạo ra. Ngoài ra, thư viện hợp chất tự nhiên hoặc được tạo ra bằng cách tổng hợp được biến đổi dễ dàng thông qua phương pháp hóa học, vật lý và sinh học thông thường. Dược chất đã biết có thể được đưa qua các biến đổi định hướng hoặc ngẫu nhiên, như axyl hóa, alkyl hóa, este hóa, amit hóa để sản xuất các chất tương đồng cấu trúc.

Theo một ví dụ, liên kết của chất được đề xuất được xác định thông qua việc sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh. Trong ví dụ này, chất cạnh tranh là gốc liên kết đã biết với liên kết với protein JAK, như kháng thể, peptit, đối tác liên kết, phối tử v.v.. . Trong trường hợp nhất định, có thể có liên kết cạnh tranh giữa chất đề xuất và gốc liên kết, với gốc liên kết thay cho chất đề xuất.

Theo một số phương án, chất đề xuất được đánh dấu. Chất đề xuất, hoặc chất cạnh tranh, hoặc cả hai, trước tiên được thêm vào, ví dụ, protein JAK trong thời gian đủ để tạo ra liên kết, nếu có. Có thể tiến hành ủ ở nhiệt độ bất kỳ tạo thuận lợi cho hoạt tính tối ưu, thường nằm trong khoảng từ 4°C đến 40°C. Các giai đoạn ủ được chọn cho hoạt tính tối ưu, nhưng cũng có thể được tối ưu hóa để tạo thuận lợi cho việc sàng lọc sản lượng đầu ra cao, nhanh. Lượng dư chất phản ứng thường được loại bỏ hoặc rửa trôi. Sau đó thêm vào thành phần thứ hai, và tiếp theo là sự có mặt hoặc vắng mặt của thành phần được đánh dấu, để chỉ ra liên kết.

Theo một ví dụ, chất cạnh tranh được thêm vào trước tiên, sau đó là chất đề xuất. Sự thay thế của chất cạnh tranh là sự chỉ thị chất đề xuất liên kết với protein JAK và do đó có khả năng liên kết với, và điều biến tiềm năng, hoạt tính của protein JAK. Theo phương án này, chất đánh dấu hoặc chất đề xuất có thể được đánh dấu. Như vậy, ví dụ, nếu chất cạnh tranh được đánh dấu, sự có mặt của nhãn trong dung dịch rửa chỉ ra sự thay thế bởi

chất này. Theo cách khác, nếu chất được đề xuất được đánh dấu, sự có mặt của nhãn trên giá chỉ ra sự thay thế.

Theo phương án khác, chất đề xuất được thêm vào trước tiên, với sự ủ và rửa, sau đó là chất cạnh tranh. Sự vắng mặt của liên kết bởi chất cạnh tranh có thể chỉ ra chất được đề xuất được liên kết với protein JAK với ái tính cao. Như vậy, nếu chất đề xuất được đánh dấu, sự có mặt của nhãn trên giá, kết hợp với việc thiếu liên kết chất cạnh tranh, có thể chỉ ra chất đề xuất có khả năng liên kết với protein JAK.

Có thể có tác dụng khi nhận diện vị trí liên kết của protein JAK. Điều này có thể được thực hiện theo nhiều cách. Theo một phương án, khi protein JAK được nhận diện dưới dạng liên kết với chất đề xuất, protein JAK được phân đoạn hoặc biến đổi và các thử nghiệm được lặp lại để nhận diện thành phần cần cho sự liên kết.

Sự điều biến được thử nghiệm bằng cách sàng lọc chất đề xuất có khả năng điều biến hoạt tính của protein JAK gồm các bước kết hợp chất đề xuất với protein JAK, như trên, và xác định sự biến đổi hoạt tính sinh học của protein JAK. Như vậy, theo phương án này, chất được đề xuất cần liên kết với (mặc dù điều này là không cần thiết), và làm biến đổi hoạt tính sinh học hoặc hóa sinh như được nêu trong bản mô tả. Các phương pháp này gồm cả phương pháp sàng lọc *in vitro* và sàng lọc tế bào *in vivo* để cải biến khả năng sống sót, hình thái, và đặc điểm tương tự của tế bào.

Theo cách khác, việc sàng lọc khác nhau có thể được sử dụng để nhận diện thuốc đề xuất mà liên kết với protein JAK tự nhiên, nhưng không thể liên kết protein JAK biến đổi.

Nhiều chất phản ứng khác có thể được bao gồm trong thử nghiệm sàng lọc. Các chất này gồm chất phản ứng như muối, protein trung tính, ví dụ, albumin, chất tẩy, v.v.. mà có thể được sử dụng để tạo thuận lợi cho liên kết protein-protein tối ưu và/hoặc giảm các tương tác nền hoặc tương tác không đặc hiệu. Ngoài ra, chất phản ứng cải thiện hiệu quả của phân tích, như chất ức chế proteaza, chất ức chế nucleaza, chất kháng khuẩn, v.v.., có thể được sử dụng. Hỗn hợp các thành phần có thể được thêm vào theo thứ tự bất kỳ để tạo ra liên kết cần thiết.

Các phương pháp sử dụng

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc tiền dược chất được nêu trong bản mô tả, hoặc dược phẩm của chúng, sẽ được sử dụng với lượng hữu hiệu để nhận được kết quả mong đợi, ví dụ, với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh cụ thể cần được điều trị. Hợp chất có thể được sử dụng theo cách trị liệu để thu được lợi ích trị liệu hoặc theo cách phòng ngừa để thu được lợi ích phòng bệnh. Lợi ích trị liệu là làm triệt tiêu hoặc cải thiện rối loạn mắc phải cần được điều trị và/hoặc làm triệt tiêu hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến rối loạn mắc phải sao cho bệnh nhân có sự cải thiện về cảm giác hoặc tình trạng, mặc dù bệnh nhân có thể vẫn phải chịu đau đớn với rối loạn mắc phải. Ví dụ, sử dụng hợp chất cho bệnh nhân mắc bệnh dị ứng tạo ra lợi ích trị liệu không chỉ khi đáp ứng dị ứng mắc phải bị triệt tiêu hoặc được cải thiện, mà cả khi bệnh nhân cho thấy sự giảm mức độ nghiêm trọng hoặc giai đoạn triệu chứng có liên quan đến bệnh dị ứng sau khi tiếp xúc với chất gây dị ứng. Ví dụ khác, lợi ích trị liệu ở trường hợp của bệnh hen bao gồm sự cải thiện hô hấp sau khi bị bệnh hen tấn công hoặc sự giảm tần suất hoặc mức độ nghiêm trọng của các lần hen. Ví dụ cụ thể khác, lợi ích trị liệu trong trường hợp thải loại mô ghép bao gồm khả năng làm giảm sự thải loại cấp tính, như, ví dụ, HVGR hoặc GVHR, hoặc khả năng kéo dài thời gian giữa các lần tấn công của thải loại cấp và/hoặc sự tấn công của thải loại mạn tính. Lợi ích trị liệu còn bao gồm sự trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển bệnh, không quan tâm xem sự cải thiện đã được nhận diện hay chưa.

Lượng hợp chất được sử dụng sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, gồm, ví dụ, tình trạng cụ thể được điều trị, cách thức sử dụng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần được điều trị, tuổi tác và trọng lượng của bệnh nhân, tính sinh khả dụng của hoạt chất cụ thể. Việc xác định liều lượng hiệu quả là đã biết trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, liều lượng được ưu tiên của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin sẽ còn phụ thuộc vào tuổi tác, trọng lượng, sức khỏe chung, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh của cá thể cần được điều trị. Liều lượng cũng có thể cần được làm thích hợp với giới tính của cá thể và/hoặc dung tích phổi của cá thể, trong đó hợp chất được sử dụng bằng cách xông. Liều lượng còn có thể được làm thích hợp với cá thể mắc nhiều hơn một tình trạng bệnh hoặc các cá thể có các tình trạng bệnh phụ tác động đến dung tích phổi và khả năng thở bình thường, ví dụ, khí thũng, chứng viêm phế quản, viêm phổi, và sự nhiễm khuẩn hô hấp. Liều lượng, và tần

suất sử dụng hợp chất hoặc tiền dược chất của nó, cũng sẽ phụ thuộc vào việc hợp chất được tạo công thức để điều trị các giai đoạn cấp của tình trạng bệnh hay để điều trị phòng ngừa các rối loạn. Ví dụ, giai đoạn cấp của tình trạng bệnh dị ứng, gồm bệnh hen liên quan đến bệnh dị ứng, hiện tượng thải loại mô ghép, v.v.. Chuyên gia sẽ có thể xác định liều lượng tối ưu cho cá thể cụ thể.

Đối với sử dụng phòng ngừa, hợp chất có thể được sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển một trong số các tình trạng bệnh nêu trên. Ví dụ, nếu chưa biết là bệnh nhân có bị dị ứng với thuốc cụ thể hay không, hợp chất có thể được sử dụng trước khi đưa thuốc vào để tránh hoặc cải thiện đáp ứng dị ứng với thuốc. Theo cách khác, việc sử dụng phòng ngừa có thể được áp dụng để tránh sự tấn công của các triệu chứng ở bệnh nhân được chẩn đoán là mắc các rối loạn. Ví dụ, hợp chất này có thể được sử dụng cho người mắc bệnh dị ứng trước khi tiếp xúc mong đợi với chất dị ứng. Hợp chất cũng có thể sử dụng theo cách phòng ngừa cho các cá thể khỏe mạnh, những người này tiếp xúc lặp đi lặp lại với các chất đã biết với một trong số các chứng bệnh nói trên để ngăn ngừa sự tấn công của rối loạn. Ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng với cá thể khỏe mạnh, những người được tiếp xúc lặp đi lặp lại với chất dị ứng đã biết gây ra bệnh dị ứng, như nhựa mủ, trong nỗ lực ngăn ngừa cá thể không phát triển bệnh dị ứng. Theo cách khác, hợp chất có thể được sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh hen trước khi tham gia vào các hoạt hóa mà làm khơi mào sự tấn công của bệnh hen làm giảm mức độ nghiêm trọng của, hoặc tránh phần lớn, các giai đoạn của bệnh hen.

Trong trường hợp của hiện tượng thải loại mô ghép, hợp chất có thể được sử dụng trong khi bệnh nhân không có phản ứng thải loại cấp để tránh sự tấn công của hiện tượng thải loại và/hoặc trước khi xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng của hiện tượng thải loại mạn tính. Hợp chất có thể được sử dụng theo hệ thống với bệnh nhân cũng như được sử dụng với mô hoặc cơ quan trước khi cấy mô hoặc cơ quan vào bệnh nhân.

Lượng của hợp chất được sử dụng sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, gồm, ví dụ, dấu hiệu cụ thể cần được điều trị, cách thức sử dụng, lợi ích mong muốn là phòng ngừa hay trị liệu, mức độ nghiêm trọng của dấu hiệu cần được điều trị và tuổi và trọng lượng của bệnh nhân, và tính sinh khả dụng của hoạt chất cụ thể. Việc xác định liều lượng hiệu quả là đã biết trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Liều lượng hiệu quả có thể được ước lượng ban đầu từ các thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, liều lượng ban đầu để sử dụng ở động vật có thể được tạo công thức để thu được sự tuần hoàn máu hoặc hàm lượng huyết thanh của hoạt chất tại hoặc trên IC_{50} của hợp chất cụ thể như được xác định trong thử nghiệm *in vitro*. Việc tính toán liều lượng để thu được sự tuần hoàn máu hoặc hàm lượng huyết thanh tính đến tính sinh khả dụng của hợp chất cụ thể là đã biết trong khả năng của chuyên gia. Để biết thêm, xem tài liệu Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman và Gilman's Pharmaceutical Basis of therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pergamagon Press, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả.

Liều lượng ban đầu cũng có thể được ước lượng từ số liệu *in vivo*, như mẫu động vật. Mẫu động vật hữu ích để kiểm tra công hiệu của hợp chất để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều bệnh khác nhau nêu trên đây là đã biết trong lĩnh vực. Mẫu động vật thích hợp đối với tính quá mẫn hoặc phản ứng dị ứng được mô tả trong tài liệu Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 và Tumas và cộng sự, (2001), J. Allergy Clin. Immunol.107(6):1025-1033. Mẫu động vật thích hợp của bệnh viêm mũi dị ứng được mô tả trong tài liệu Szelenyi và cộng sự, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi và cộng sự, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 và Sugimoto và cộng sự, (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Mẫu động vật thích hợp của viêm màng kết dị ứng được mô tả trong tài liệu Carreras và cộng sự, (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga và cộng sự, (1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50; và Kunert và cộng sự, (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489. Mẫu động vật thích hợp của bệnh thâm nhiễm dưỡng bào hệ thống được mô tả trong tài liệu O'Keefe và cộng sự, (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 và Bean-Knudsen và cộng sự, (1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92. Mẫu động vật thích hợp của triệu chứng IgE cao được mô tả trong tài liệu Claman và cộng sự, (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Mẫu động vật thích hợp của u bạch huyết tế bào B được mô tả trong tài liệu Hough và cộng sự, (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 và Hakim và cộng sự, (1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511. Mẫu động vật thích hợp của các rối loạn không điển hình như bệnh về da không điển hình, chàm bội nhiễm không điển hình, và bệnh hen không điển hình được mô tả trong tài liệu Chan và cộng sự, (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 và Suto và cộng sự, (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75. Mẫu động vật thích hợp của hiện tượng thải loại mô ghép, như mẫu của HVGR, được mô tả trong tài

liệu O'Shea và cộng sự, (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784; và Chengelian và cộng sự, (2003), Science 302:875-878. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể thích ứng với các thông tin chung này để xác định liều lượng thích hợp để sử dụng cho người.

Liều lượng sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,0001 hoặc 0,001 hoặc 0,01 mg/kg/ngày đến 100 mg/kg/ngày, nhưng có thể cao hơn hoặc thấp hơn, phụ thuộc vào, trong số các yếu tố khác, hoạt tính của hợp chất, tính sinh khả dụng của nó, cách thức sử dụng, và các yếu tố khác đã nêu ở trên. Liều lượng và khoảng cách giữa các lần dùng có thể được điều chỉnh riêng rẽ để tạo ra mức huyết tương của hợp chất đủ để duy trì tác dụng trị liệu hoặc phòng ngừa. Ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng một lần một tuần, vài lần một tuần (ví dụ, cách ngày), một lần một ngày hoặc nhiều lần một ngày, phụ thuộc vào, trong số các yếu tố khác, cách thức sử dụng, dấu hiệu cụ thể cần được điều trị, và ý kiến của bác sĩ. Trong trường hợp sử dụng khu trú hoặc hấp thu chọn lọc, như sử dụng khu trú, hàm lượng tại chỗ hữu hiệu của hoạt chất có thể không liên quan đến hàm lượng huyết tương. Chuyên gia sẽ có thể tối ưu hóa liều lượng tại chỗ hiệu quả mà không cần thử nghiệm không thích hợp.

Tốt hơn là, hợp chất tạo ra lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa mà không gây ra độc tính cơ bản. Độc tính của hợp chất có thể được xác định sử dụng quy trình dược chuẩn. Tỷ lệ liều lượng giữa tác dụng độc và tác dụng trị liệu (phòng ngừa) là chỉ số trị liệu. Hợp chất biểu hiện chỉ số trị liệu cao được ưu tiên.

Bộc lộ trên đề cập đến liều lượng cần cho hợp chất pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4 là thích hợp với liều lượng cần cho tiền dược chất, với sự nhận thức, rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, rằng lượng của tiền dược chất được sử dụng sẽ còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, gồm, ví dụ, tính sinh khả dụng của tiền dược chất cụ thể và tốc độ chuyển hóa và tính hiệu quả của hợp chất thuốc hoạt tính theo đường dùng đã chọn. Việc xác định liều lượng hiệu quả của tiền dược chất đối với sử dụng cụ thể và cách thức sử dụng là đã biết trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Liều lượng hiệu quả có thể được ước lượng ban đầu từ các phân tích hoạt tính và chuyển hóa *in vitro*. Ví dụ, liều lượng ban đầu của tiền dược chất để sử dụng ở động vật

có thể được tạo công thức để nhận được nồng độ máu hoặc huyết thanh tuần hoàn của chất chuyển hoá hoạt chất tại hoặc trên IC_{50} của hợp chất cụ thể như được xác định trong thử nghiệm *in vitro*, như CHMC hoặc BMMC *in vitro* và các thử nghiệm *in vitro* khác bộc lộ trong đơn Mỹ số 10/355,543 nộp ngày 31/01/2003 (US2004/0029902A1), đơn quốc tế số PCT/US03/03022 nộp ngày 31/01/2003 (WO 03/063794), đơn Mỹ số 10/631,029 nộp ngày 29/072003, đơn quốc tế số PCT/US03/24087 (WO2004/014382), đơn Mỹ số 10/903,263 nộp ngày 30/072004, và đơn quốc tế số PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Việc tính toán liều lượng để nhận được nồng độ máu hoặc huyết thanh tuần hoàn, tính đến tính sinh khả dụng của tiền dược chất cụ thể qua đường dùng mong muốn, là nằm trong khả năng của chuyên gia. Để biết thêm, xem tài liệu Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman và Gilman's Pharmaceutical Basis of therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Press, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả.

Sáng chế còn đề xuất kit thử để sử dụng 2,4-pyrimiđinđiamin, tiền dược chất của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất mà có thể chứa lượng liều lượng của ít nhất một hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc dược phẩm gồm ít nhất một hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, như được nêu trong bản mô tả. Kit thử có thể còn gồm bao gói và/hoặc hướng dẫn sử dụng thích hợp để sử dụng hợp chất. Kit thử cũng có thể gồm phương tiện để phân phối ít nhất một hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc dược phẩm gồm ít nhất một hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin, như lọ xông, bình xịt (ví dụ, xịt mũi), xylanh để tiêm, hoặc túi áp suất cho viên nang, viên nén, thuốc đạn, hoặc cá thiết bị khác như nêu trong bản mô tả này. Kit thử cũng có thể tạo ra hợp chất và chất phản ứng để điều chế dược phẩm để sử dụng. Dược phẩm có thể ở dạng khô hoặc đông khô hoặc ở dạng dung dịch, cụ thể là dung dịch vô trùng. Khi dược phẩm ở dạng khô, chất phản ứng có thể gồm chất làm loãng dược dụng để điều chế chế phẩm lỏng. Kit thử có thể chứa thiết bị để sử dụng hoặc để phân tán dược phẩm, gồm, nhưng không giới hạn ở, xylanh, pipet, miếng đắp qua da, hoặc chất để xông.

Kit thử có thể gồm hợp chất trị liệu khác để sử dụng kết hợp với hợp chất được nêu trong bản mô tả. Theo một phương án, chất trị liệu là chất ức chế miễn dịch hoặc hợp chất chống dị ứng. Các hợp chất này có thể được tạo ra ở dạng riêng rẽ hoặc được trộn với hợp chất theo sáng chế.

Kit thử sẽ gồm các hướng dẫn thích hợp để điều chế và sử dụng dược phẩm, tác dụng phụ của dược phẩm, và bất kỳ thông tin liên quan khác. Các hướng dẫn có thể ở dạng thích hợp bất kỳ, gồm, nhưng không giới hạn ở, vật được in, băng từ, đĩa đọc được bằng máy tính hoặc đĩa quang.

Một phương án của sáng chế là kit thử chứa hợp chất có công thức I, hoặc tiền dược chất của nó, bao gói, và hướng dẫn để sử dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kit thử gồm chế phẩm dược chứa hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất của nó và ít nhất một tá dược dược dụng, chất pha loãng, chất bảo quản, chất làm ổn định, hoặc hỗn hợp của chúng, bao gói, và hướng dẫn để sử dụng.

Phương án khác là kit thử để điều trị cho cá thể mắc hoặc dễ mắc các tình trạng bệnh được nêu trong bản mô tả là được đề xuất, gồm đồ chứa chứa lượng liều lượng gồm 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc dược phẩm, như được nêu trong bản mô tả, và hướng dẫn để sử dụng. Đồ chứa có thể là đồ bất kỳ đã biết trong lĩnh vực và thích hợp để bảo quản và phân bố qua đường miệng, trong tĩnh mạch, tại chỗ, trực tràng, niệu đạo, hoặc chế phẩm xông.

Kit thử cũng có thể được đề xuất là chứa đủ liều lượng của hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin hoặc dược phẩm để tạo ra điều trị hiệu quả cho cá thể trong một giai đoạn kéo dài, như 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 6 tuần, hoặc 8 tuần hoặc lâu hơn.

Sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các phương án được tổng kết ở trên có thể được sử dụng cùng nhau trong các kết hợp thích hợp để tạo ra các phương án khác không được nêu cụ thể trong bản mô tả, và các phương án được xem là một phần của sáng chế.

Tổng hợp hợp chất

Hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả có thể được tổng hợp theo nhiều con đường tổng hợp khác nhau sử dụng chất khởi đầu có trên thị trường và/hoặc chất khởi đầu được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp thông thường. Ví dụ thích hợp về các phương pháp có thể được làm thích hợp để tổng hợp hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin và tiền dược chất nêu trong bản mô tả được tìm thấy trong Patent Mỹ số 5,958,935, tài liệu này được kết hợp trong bản mô tả để tham khảo. Ví dụ cụ thể mô tả quá trình tổng hợp nhiều hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin và tiền dược chất, cũng như các sản

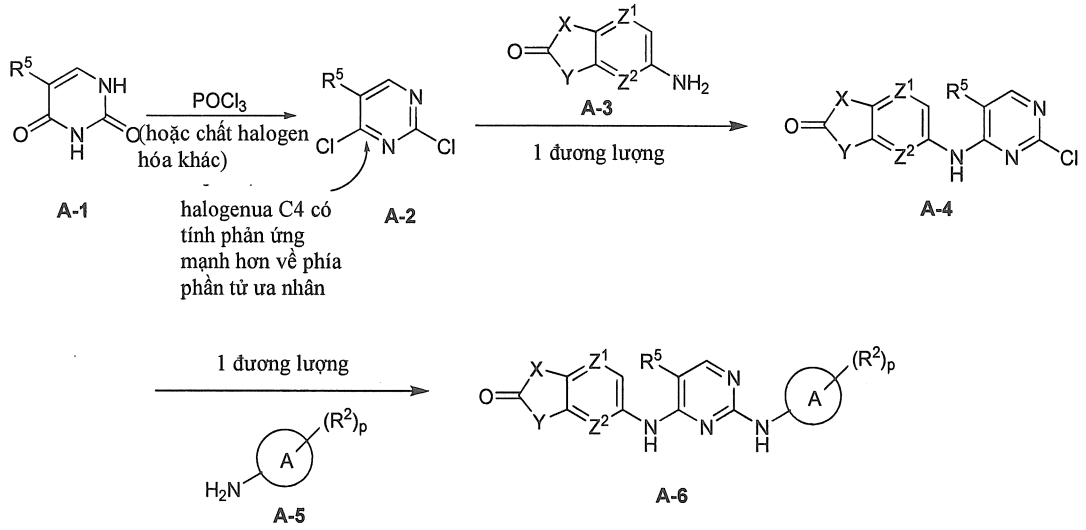
phẩm trung gian, được mô tả trong đơn Mỹ số 10/355,543, nộp ngày 31/01/2003 (US2004/0029902A1), nội dung của nó được kết hợp trong bản mô tả bằng cách tham khảo. Ví dụ thích hợp về các phương pháp có thể được sử dụng thông thường và/hoặc được làm thích hợp để tổng hợp hợp chất pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4 hoạt tính cũng có thể được tìm thấy trong đơn quốc tế số PCT/US03/03022 nộp ngày 31/01/2003 (WO 03/063794), đơn Mỹ số 10/631,029 nộp ngày 29/07/2003, đơn quốc tế số PCT/US03/24087 (WO2004/014382), đơn Mỹ số 10/903,263 nộp ngày 30/072004, và đơn quốc tế số PCT/US2004/24716 (WO005/016893). Tất cả các hợp chất được nêu trong bản mô tả (gồm tiền dược chất) có thể được điều chế bằng cách làm thích hợp các phương pháp.

Các phương pháp tổng hợp cụ thể cho pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4 được nêu trong bản mô tả còn được bộc lộ trong Ví dụ 1 dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể dễ dàng làm thích hợp các ví dụ này để tổng hợp pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4 khác như nêu trong bản mô tả này.

Các con đường tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất 2,4-pyrimiđinđiamin được nêu trong bản mô tả lđược biểu diễn trong các Sơ đồ (I)-(VII), dưới đây. Các phương pháp này có thể được làm thích hợp để tổng hợp hợp chất pyrimiđinđiamin được thế ở vị trí 2, 4 được nêu trong bản mô tả. Sau mỗi bước phản ứng, sản phẩm có thể được tinh chế hoặc có thể, phụ thuộc vào hóa học, được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Ví dụ, hợp chất có thể được tổng hợp từ uxacil được thế hoặc chưa được thế như minh họa trên Sơ đồ (I), below. Trong Sơ đồ (I), vòng A, R^5, $(R^2)_p$, X, Y, Z^1, và Z^2 như được xác định trong bản mô tả. Theo Sơ đồ (I), uraxil A-1 được đihalogen hóa ở vị trí 2 và 4 bằng cách sử dụng chất halogen hóa chuẩn như $POCl_3$ (hoặc chất halogen hóa khác) trong các điều kiện tiêu chuẩn để tạo thành 2,4-điclopyrimiđin A-2. Phụ thuộc vào phần tử thế R^5, trong pyrimiđinđiamin A-2, clorua ở vị trí C4 có hoạt tính hơn về phía clorua ở vị trí C2. Tính phản ứng khác biệt này có thể được khai thác để tổng hợp 2,4-pyrimiđinđiamin I bằng cách trước tiên cho 2,4-điclopyrimiđin A-2 với phản ứng một đương lượng của amin A-3, tạo ra 2-clo-4-pyrimiđinamin được thế 4N A-4, sau đó là amin A-5 để tạo thành 2,4-pyrimiđinđiamin có công thức A-6 (hợp chất có công thức I, trong đó mỗi R^3 và R^4 là H). Hợp chất có công thức I, trong đó cả hai nhóm NH ở C2 và C4 của pyrimiđin được thế, có thể được thực hiện, ví dụ, nhờ sự alkyl hóa nhóm NH.

Sơ đồ I



Thường, halogenua C4 có tính phản ứng hơn về phía các phần tử ưa nhân, như minh họa trên Sơ đồ. Tuy nhiên, như được hiểu bởi chuyên gia, việc nhận diện phần tử thế R^5 có thể thay đổi tính phản ứng này. Ví dụ, khi R^5 là triflometyl, hỗn hợp 50:50 của 4-pyrimiđinamin A-4 được thế 4N và 2-pyrimiđinamin được thế 2N tương ứng được thu nhận. Tính chọn lọc vùng của phản ứng cũng có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh dung môi và các điều kiện tổng hợp khác (như nhiệt độ), như đã biết trong lĩnh vực.

Phản ứng được biểu diễn trong Sơ đồ (I) có thể thực hiện nhanh hơn khi hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng. Khi gia nhiệt theo cách này, các điều kiện sau có thể được sử dụng: gia nhiệt đến 175°C trong etanol trong 5-20 phút trong thiết bị phản ứng Smith Reactor (Personal Chemistry, Uppsala, Thụy Điển) trong ống được bịt kín (ở áp suất 20 bar).

Chất khởi đầu uraxil A-1 có thể được mua trên thị trường hoặc được điều chế sử dụng kỹ thuật chuẩn của hóa học hữu cơ. Uraxil có trên thị trường mà có thể được sử dụng làm chất khởi đầu trong Sơ đồ (I) gồm, ví dụ và không hạn chế, uraxil (Aldrich #13,078-8; CAS Registry 66-22-8); 5-bromouraxil (Aldrich #85,247-3; CAS Registry 51-20-7; 5-flouraxil (Aldrich #85,847-1; CAS Registry 51-21-8); 5-iodouraxil (Aldrich #85,785-8; CAS Registry 696-07-1); 5-nitrouraxil (Aldrich #85,276-7; CAS Registry 611-08-5); 5-(triflometyl)-uraxil (Aldrich #22,327-1; CAS Registry 54-20-6). Uraxil được thế ở vị trí 5 là có sẵn từ General Mediates of Canada, Inc., Edmonton, CA và/hoặc Interchim,

Cedex, Pháp, hoặc có thể được điều chế sử dụng kỹ thuật chuẩn. Tài liệu Myriad textbook References đưa ra các phương pháp tổng hợp thích hợp được đưa ra *infra.*

Amin A-3 và A-5 có thể được mua trên thị trường hoặc, theo cách khác, có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết. Ví dụ, amin thích hợp có thể được tổng hợp từ nitro tiền chất sử dụng hóa học chuẩn. Phản ứng làm ví dụ cụ thể được đề xuất trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Xem cả trong tài liệu Vogel, 1989, *Practical Organic Hóa học*, Addison Wesley Longman, Ltd. và John Wiley & Sons, Inc.

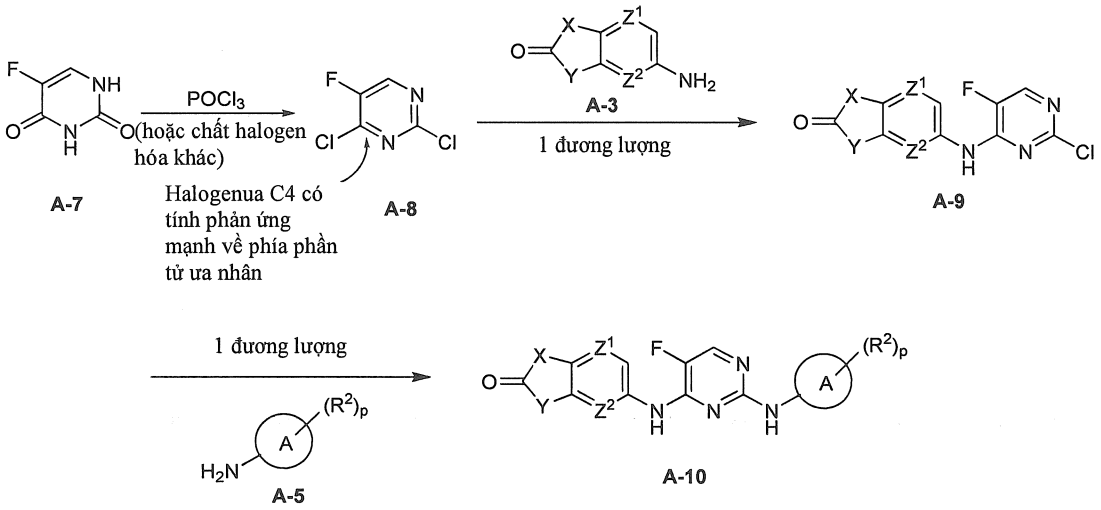
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng trong một số ví dụ, amin A-3 và A-5 và/hoặc phần tử thế X trên uraxil A-1 có thể chứa các nhóm chức cần được bảo vệ trong quá trình tổng hợp. Việc nhận diện chính xác nhóm bảo vệ bất kỳ được sử dụng sẽ phụ thuộc vào sự giống nhau của nhóm chức cần được bảo vệ, và sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các hướng dẫn để lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp, cũng như chiến lược tổng hợp để gắn và loại bỏ chúng, có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu *Green & Wuts.*

Như vậy, nhóm bảo vệ là nhóm gồm các nguyên tử à, khi được gắn với nhóm chức có tính phản ứng trong phân tử, che đi, làm giảm hoặc ngăn ngừa tính phản ứng của nhóm chức. Thường, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ chọn lọc như mong muốn trong quá trình tổng hợp. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong tài liệu *Green & Wuts* và trong tài liệu Harrison *và cộng sự*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Nhóm bảo vệ amino đại diện gồm, nhưng không giới hạn ở, formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycacbonyl ("CBZ"), *tert*-butoxycacbonyl ("Boc"), trimetylsilyl ("TMS"), 2-trimetylsilyl-etansulfonyl ("TES"), trityl và trityl nhóm được thế, alyloxycacbonyl, 9-fluorenylmetyloxycacbonyl ("FMOC"), nitro-veratryloxycacbonyl ("NVOC") và dạng tương tự. Nhóm bảo vệ hyđroxyl đại diện gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm trong đó nhóm hyđroxyl được axyl hóa để tạo thành axetat và benzoat este hoặc được alkyl hóa để tạo thành benzyl và trityl ete, cũng như alkyl ete, tetrahyđropyranyl ete, trialkylsilyl ete (*ví dụ*, nhóm TMS hoặc TIPPS) và alyl ete.

Phương án cụ thể có Sơ đồ (I) sử dụng 5-flouraxil (Aldrich #32,937-1) làm nguyên liệu khởi đầu được minh họa theo Sơ đồ (Ia), dưới đây. Trong Sơ đồ (Ia), vòng A, $(R^2)_p$, X, Y, Z^1, và Z^2 là như được xác định cho Sơ đồ (I). Hợp chất A-10, 5-flo-2,4-

pyrimiđinđiamin được thế 2N,4N, có thể thu được bằng cách cho 2,4-điclo-5-flopyrimiđin A-8 (có trên thị trường hoặc tạo ra từ A-7 như được biểu diễn ví dụ bắt đầu với uraxil và khử hyđro halogen hóa với, ví dụ $POCl_3$) phản ứng với, tùy ý, một đương lượng của amin A-3 để tạo thành 5-flo-4-pyrimiđinamin được thế 2-clo-N4 A-9 sau đó là phản ứng với một hoặc nhiều đương lượng của amin A-5, thường từ khoảng 1,1 đương lượng của A-5 và khoảng 2 đương lượng của A-5.

Sơ đồ (Ia)



Mặc dù nhiều sơ đồ tổng hợp được thảo luận ở trên không minh họa việc sử dụng nhóm bảo vệ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng trong một số ví dụ về phần tử thế nhất định, như, ví dụ, R^2 và/hoặc các nhóm khác, có thể gồm nhóm chức cần bảo vệ. Việc nhận dạng nhóm bảo vệ được sử dụng sẽ phụ thuộc vào, trong số các cái khác, sự nhận diện nhóm chức cần được bảo vệ và điều kiện phản ứng sử dụng trong sơ đồ tổng hợp cụ thể, và sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các hướng dẫn để lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp, cũng như chiến lược tổng hợp để gắn và loại bỏ chúng, có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu *Green & Wuts*.

Tiền dược chất như nêu trong bản mô tả này có thể được điều chế bởi sự cải biến thông thường các phương pháp nêu trên. Theo cách khác, tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách cho 2,4-pyrimiđinđiamin được bảo vệ thích hợp phản ứng với chất phản ứng thích hợp để gắn các tiền nhóm mong muốn. Các điều kiện để tiến hành phản ứng này và khử bảo vệ sản phẩm để tạo thành tiền dược chất như nêu trong bản mô tả này là đã biết.

Tài liệu tham khảo Myriad đưa ra các phương pháp hữu dùng để tổng hợp pyrimiđin chung, cũng như nguyên liệu khởi đầu bộc lộ trong Schemes (I)-(VII), là đã biết trong lĩnh vực. Đối với hướng dẫn cụ thể, người đọc được chỉ dẫn đến tài liệu Brown, D. J., "the Pyrimidine", trong *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *Volume 16* (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "the Pyrimidine", trong *Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement I* (Weissberger, A. và Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown II"); Brown, D. J., "the Pyrimiđins", trong *Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement II* (Weissberger, A. và Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III"); Brown, D. J., "the Pyrimiđins" trong *Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 52* (Weissberger, A. và Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. và Todd, A., trong *Heterocyclic Compounds*, Volume 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Chapter 7 (pyrimidine); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, pp. 1 – 401 (tổng hợp uraxil, trang 313, 315; tổng hợp pyrimiđinđiamin, trang 313-316; tổng hợp amino pyrimiđinđiamin, trang 315); Joule, J. A., Mills, K. và Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Edition, 1995, Chapman và Hall, London, UK, pp. 1 – 516; Vorbrỹggen, H. và Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2001, pp. 1-631 (bảo vệ pyrimiđin bằng axyl hóa, trang 90-91; silyl hóa pyrimiđin, trang 91-93); Joule, J. A., Mills, K. và Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1 – 589; và *Comprehensive Organic Synthesis*, Volumes 1-9 (Trost, B. M. và Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được hiểu bằng cách tham khảo các ví dụ sau, mà không nhằm mục đích giới hạn. Các phương pháp tổng hợp bất kỳ tương đương về mặt chức năng đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các cải biến khác của phương án được nêu trong bản mô tả sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ mô tả ở trên và các hình vẽ đi kèm. Các cải biến này sẽ nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Một phương án của sáng chế là hợp chất, theo công thức I, như nêu trong các ví dụ dưới đây.

Trong các ví dụ bên dưới cũng như xuyên suốt đơn này, các chữ viết tắt có nghĩa như sau. Nếu không được định nghĩa, thuật ngữ có nghĩa chung đã được chấp nhận của nó.

TFA	=	axit trifloaxetic	mmol	=	milimol
MeOH	=	metanol	nM	=	nanomol
ETOAc	=	etyl axetat	DMSO	=	đimetylsulfoxit
i-PrOH	=	isopropanol	mL hoặc ml	=	mililit
EtOH	=	etanol	mg	=	miligam
s	=	Vạch đơn	psi	=	Pound/inch^2
d	=	Vạch đôi	N	=	normal
t	=	Vạch ba	µM	=	micromol
q	=	Vạch bốn	rpm	=	Vòng/phút
m	=	Vạch bội	rt	=	nhiệt độ trong phòng
dd	=	Vạch đôi kép	aq.	=	Nước
br	=	Rộng	µL	=	microlit
MS	=	Phổ khối	FBS	=	Huyết thanh thai bò
MS (ES)	=	Phổ khối (phun điện)	LCMS	=	Phổ khối sắc ký lỏng
RP-HPLC	=	sắc ký lỏng cao áp pha đảo	FACS	=	Máy đếm tế bào

Ví dụ 1: Tổng hợp pyrimiđin-2,4-điamin

Tổng hợp 5-(2-clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on:

Thêm MeOH (8 mL) và H_2O (2 mL) vào lọ chứa 5-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on (300,1 mg, 2,0 mmol) và 2,4-điclo-5-metylpyrimiđin (423,8 mg, 2,6 mmol). Hỗn hợp đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ. Kết tủa từ hỗn hợp phản ứng được thu gom bằng cách lọc, rửa với EtOAc (3 mL x 2), và được sấy khô thêm trong chân không. 5-(2-Clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ nhờ: 394 mg (hiệu suất 71%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,8, 1H), 6,97 (d, J = 2,0, 1H), 6,82 (d, J = 8,1, 1H), 6,74 (dd, J = 2,0, 8,1, 1H), 2,15 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 277,10.

Tổng hợp N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin: (I-16)

Thêm *i*-PrOH (10 mL) vào lọ chứa 5-(2-clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on (138,3 mg, 0,5 mmol) và 3-(metylsulfonyl)benzenamin hyđroclorua (207,7 mg, 1,0 mmol), sau đó thêm TFA (116 µL, 1,5 mmol). Lọ được đậy chặt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 85 đến 90°C trong 40 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC. N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin thu được dưới dạng muối mono-trifloaxetat: chất rắn màu trắng nhờ nhờ, 129 mg (hiệu suất 49%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (br d, J = 7,5, 1H), 7,96 (d, J = 0,8, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,5, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 412,47.

Tổng hợp 5-(2-clo-5-flopyrimiđin-4-ylamino)-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on:

Thêm MeOH (8 mL) và H_2O (2 mL) vào lọ chứa 5-amino-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on (298,3 mg, 2,0 mmol) và 2,4-điclo-5-flopyrimiđin (434,1 mg, 2,6 mmol). Dung dịch đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Kết tủa từ hỗn hợp phản ứng được thu gom bằng cách lọc, và rửa bằng EtOAc (3 mL x 2), và được sấy khô thêm trong chân không. 5-(2-Clo-5-flopyrimiđin-4-ylamino)-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ nhờ: 390,3 mg (hiệu suất 70%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,27 (d, J = 3,6, 1H), 7,35 (d, J = 1,9, 1H), 7,18 (dd, J = 1,9, 8,3, 1H), 6,93 (d, J = 8,3, 1H); LCMS (M+) *m/z* 279,80.

Tổng hợp 4-(5-nitropyriđin-2-yl)morpholin:

Trong bình tam giác đáy tròn, thêm morpholin (5,4 mL, 61,5 mmol) vào dung dịch điclometan (125 mL) chứa 2-bromo-5-nitropyriđin (5 g, 24,6 mmol). Phản ứng được cho hồi lưu trong 4 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch sau đó được rửa với dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4), lọc, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Thu được 4-(5-nitropyriđin-2-yl)morpholin dưới dạng chất rắn màu vàng: 4,9 g (hiệu suất 95%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, J = 2,7, 1H), 8,22 (dd, J = 2,7, 9,6, 1H), 6,92 (d, J = 9,6, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 8H); LCMS (M+) *m/z* 210,34.

Tổng hợp 6-morpholinopyriđin-3-amin:

Thêm 500 mg Pd 10% trên cacbon hoạt tính vào dung dịch EtOH (250 mL) chứa 4-(5-nitropyriđin-2-yl)morpholin (4,9 g, 23,4 mmol). Thực hiện hyđro hóa trong bình tam giác Parr ở nhiệt độ trong phòng, ở áp suất 40 psi (~ 6.895 Pa) trong 2 giờ. Chất rắn được lọc và dịch lọc được thu gom. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Thu được 6-morpholinopyriđin-3-amin dưới dạng chất rắn màu tím: 3,7 g (hiệu suất 88%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,64 (d, J = 2,7, 1H), 6,96 (dd, J = 2,7, 8,8, 1H), 6,65 (d, J = 8,8, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,72 – 3,69 (m, 4H), 3,21 – 3,18 (m, 4H); LCMS (M+) *m/z* 180,08.

Tổng hợp N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin: (II-19)

Thêm *i*-PrOH (2 mL) vào lọ chứa 5-(2-clo-5-flopyrimiđin-4-ylamino)-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on (27,6 mg, 0,1 mmol) và 6-morpholinopyriđin-3-amin (35,8 mg, 0,2 mmol), sau đó thêm TFA (10 µL, 0,13 mmol). Lọ được đậy chặt, và dung dịch đục được khuấy ở 95°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC. N4-(Benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin thu được dưới dạng chất rắn màu cam nhạt, như muối đi-trifloaxetat: 51,1 mg (79% hiệu suất); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,61 (s, 2H), 9,79 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,4, 1H), 7,92 (br d, J = 8,8, 1H), 7,22 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 8,8, 1H), 6,89 (d, J = 8,1, 1H), 3,78 – 3,75 (m, 4H), 3,50 – 3,47 (m, 4H); LCMS (M+) *m/z* 423,00.

Tổng hợp 6-(2-clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on:

Thêm dung môi MeOH (20 mL) và H_2O (5 mL) vào lọ chứa 6-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on (1,0 g, 6,7 mmol) và 2,4-điclo-5-metylpyrimiđin (1,4 g,

8,7 mmol). Hỗn hợp có màu đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Kết tủa từ hỗn hợp phản ứng được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng H_2O (3 mL, 2 lần) và EtOAc (3 mL, 2 lần), và được làm khô thêm trong chân không. 6-(2-Clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on thu được dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt: 1,59 g (hiệu suất 86%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3, 1H), 7,06 (d, J = 8,3, 1H), 2,14 (s, 3H).

Tổng hợp N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-6-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin: (I-48)

Thêm *i*-PrOH (2 mL) vào lọ chứa 6-(2-clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on (27,7 mg, 0,1 mmol) và 3-morpholinobenzenamin (26,7 mg, 0,15 mmol), sau đó thêm TFA (10 µL, 0,13 mmol). Lọ được đậy chặt, và dung dịch được khuấy ở 95°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC. N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-6-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin thu được dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt: 32,9 mg (hiệu suất 78%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,3, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 3,68 – 3,65 (m, 4H), 2,95 – 2,92 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 419,03.

Tổng hợp N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin: (II-13)

Thêm *i*-PrOH (2 mL) vào lọ chứa 5-(2-clo-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on (27,7 mg, 0,5 mmol) và 6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-amin (38,4 mg, 1,0 mmol), sau đó thêm TFA (10 µL, 0,13 mmol). Lọ được đậy chặt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC. Hợp chất đã được tinh chế (như muối trifloaxetat) được hòa tan trong MeOH-H_2O (1:4, 2 mL) và được đưa qua cột PL-HCO_3-MP-SPE, rửa bằng cùng dung môi (1 mL). Dịch lọc được thu gom và dung môi được loại bỏ bằng cách làm đông khô. N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin thu được dưới dạng chất rắn màu tím, 23,1 mg (hiệu suất 53%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 – 8,28 (m, 2H), 7,87 – 7,84 (m, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5,

1H), 6,71 (d, J = 9,1, 1H), 3,40 – 3,37 (m, 4H, chồng lên nhau với H_2O), 2,44 – 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 433,52.

Tổng hợp N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin: (II-16)

Thêm *i*-PrOH (2 mL) vào lọ chứa 5-(2-clo-5-flopyrimiđin-4-ylamino)-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on (28,0 mg, 0,1 mmol) và 6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-amin (38,4 mg, 0,2 mmol), sau đó thêm TFA (10 µL, 0,13 mmol). Lọ được đậy chặt, và dung dịch được khuấy ở 85°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng RP-HPLC. Hợp chất đã được tinh chế (như muối trifloaxetat) được hòa tan trong MeOH-H_2O (1:4, 2 mL) và được đưa qua cột PL-HCO_3-MP-SPE, rửa bằng cùng dung môi (1 mL). Dịch lọc được thu gom và dung môi được loại bỏ bằng cách làm đông khô. N4-(Benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin thu được dưới dạng chất rắn màu tím: 26,2 mg (hiệu suất 60%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (br d, J = 2,3, 1H), 8,00 (br d, J = 3,8, 1H), 7,84 (dd, J = 2,3, 9,1, 1H), 7,30 (dd, J = 1,7, 8,2, 1H), 7,17 (d, J = 1,7, 1H), 6,86 (d, J = 8,2, 1H), 6,73 (d, J = 9,1, 1H), 3,40 – 3,37 (m, 4H, chồng lên nhau với H_2O), 2,44 – 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 436,50.

Tổng hợp 6-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-on: (II-25)

Thêm *i*-PrOH (2 mL) vào lọ chứa 5-(2-clo-5-flopyrimiđin-4-ylamino)-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on (28,0 mg, 0,1 mmol) và 6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-amin (38,4 mg, 0,2 mmol), sau đó thêm TFA (10 µL, 0,13 mmol). Lọ được đậy chặt, và dung dịch được khuấy ở 85°C trong 2 ngày. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô tinh chế bằng RP-HPLC. Hợp chất đã được tinh chế (như muối trifloaxetat) được hòa tan trong MeOH-H_2O (1:4, 2 mL) và được đưa qua cột PL-HCO_3-MP-SPE, rửa bằng cùng dung môi (1 mL). Dịch lọc được thu gom và dung môi được loại bỏ bằng cách làm đông khô. 6-(5-Metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-on thu được dưới dạng chất rắn màu tím: 26,2 mg (hiệu suất 60%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15

(s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J = 11,7, 2H), 7,21 (d, J = 8,8, 1H), 7,05 (d, J = 8,4, 1H), 6,89 (d, J = 8,9, 1H), 4,34-4,31 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự với các ví dụ ở trên hoặc bằng các phương pháp đã được nêu trong bản mô tả hoặc đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

I-1: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-formylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 363,02 (M+H), 361,18 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,94 (t, J = 6,3, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,5, 1H), 7,41 (d, J = 7,9, 3H), 7,24 (t, J = 7,9, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm.

I-2: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-aminocacbonylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 376,99 (M+H), 375,11 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,9, 1H), 7,54 (d, J = 7,6, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 7,4, 14,7, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm.

I-3: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-aminocacbonylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 377,12 (M+H), 375,04 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6, 2H), 7,51 (d, J = 8,6, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm.

I-4: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-formylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 363,02 (M+H), 361,01 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,04 – 7,85 (m, 2H), 7,73 (t, J = 9,6, 1H), 7,57 (d, J = 8,7, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm.

I-5: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metyl-4-(1,5,7-trimetyl-3,7-điazabixyclo[3,3,1]nonan-3-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 514,25 (M+H), 512,32 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 – 7,37 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6, 1H),

7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (d, *J* = 5,0, 4H), 2,59 (d, *J* = 11,9, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 8,0, 9H) ppm.

I-6: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-flo-4-(1,5,7-trimetyl-3,7-điazabixyclo[3,3,1]nonan-3-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 518,22 (M+H), 516,30 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 9,14 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,42 – 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 – 6,81 (m, 1H), 3,51 – 3,04 (m, 4H), 2,67 (d, *J* = 27,5, 4H), 2,08 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 5,2, 9H) ppm.

I-7: N4-(3-n-propylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, N*H*), 8,50 (s, *N*H), 8,14 (s, 1H), 8,09 – 7,86 (m, 2H), 7,64 – 7,23 (m, 6H), 3,68 (t, *J* = 4,7, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,63 (tq, *J* = 4,4, 9,8, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,6, 3H).

I-8: N4-(3-n-propylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((4-metylsulfonylamino) phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, N*H*), 8,99 (s, N*H*), 8,40 (s, N*H*), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 12,1, 3H), 7,37 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 10,9, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,63 (tq, *J* = 12,2, 17,8, 2H), 0,81 (t, *J* = 9,4, 3H).

I-9: N4-(3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δv 9,39 (s, N*H*), 8,43 (s, N*H*), 8,13 (m, 2H), 8,07 – 7,85 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,42 – 7,17 (m, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,9, 6H).

I-10: N4-(3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((4-metylsulfonylamino) phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, N*H*), 8,97 (s, N*H*), 8,35 (s, N*H*), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 9,2, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,9, 2H), 4,50 – 4,31 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,9, 6H).

I-11: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 411,95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,72 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 10,11 (br s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,2, 1H), 2,19 (s, 3H).

I-12: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 411,95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,75 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 8,9, 4H), 7,21 (br s, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

I-13: 5-(5-flo-2-(4-aminosulfonylphenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)-1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on

LCMS (M+) *m/z* 415,92; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,64 (br d, *J* = 6,8, 1H), 9,42 (br d, *J* = 9,1, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,3, 3,8, 1H), 7,82 (br d, *J* = 8,9, 2H), 7,61 (br d, *J* = 8,9, 2H), 7,31 (br d, *J* = 8,2, 1H), 7,17 – 7,15 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 8,2, 1H).

I-14: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-aminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 430,42; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 (br d, *J* = 8,6, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,25 (m, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-15: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-aminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 412,93; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 4H), 7,34 (br s, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 2,19 (s, 3H).

I-16: N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

I-17: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 411,95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,71 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,31 –7,28 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

I-18: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-aminosulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 416,89; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 3,7, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (br d, *J* = 7,7, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,1, 8,7, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,33 – 7,23 (m, 3H).

I-19: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-aminosulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 416,94; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,51 (br d, *J* = 8,7, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,7, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,16 (br s, 2H).

I-20: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 416,37; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (br s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,7, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,16 (s, 3H).

I-21: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 415,92; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 3,4, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,47 (br d, *J* = 8,6, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,16 (s, 3H).

I-22: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 411,04; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,71 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,02 – 7,82 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 8,0, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

I-23: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonyl)phenyl-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 414,94; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 3,8, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,14 (s, 3H).

I-24: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-aminosulfonyl-4-metyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 427,02; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,74 (br d, *J* = 6,8, 1H), 7,36 – 3,26 (m, 5H), 7,20 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,49 (s, 3H, chồng lên nhau với H_2O), 2,19 (s, 3H).

I-25: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-tert-butylaminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 469,05; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 2H), 7,58 – 7,19 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

I-26: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 359,06; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

I-27: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 359,47; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,09 (br s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

I-28: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 358,02; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 2H), 10,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 11,6, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,18 – 6,92 (m, 3H), 2,19 (s, 3H).

I-29: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 358,50; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,75 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 9,24 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,10 – 7,08 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,7, 1H), 2,18 (s, 3H).

I-30: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 482,98; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,0, 8,0, 2H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 3,64 – 3,62 (m, 4H), 2,85 – 2,83 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).

I-31: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 486,93; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,7, 1H), 8,14 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,0, 8,0, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,2, 9,2, 2H), 3,66 – 3,64 (m, 4H), 2,88 – 2,86 (m, 4H).

I-32: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 486,04; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,17 – 8,14 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,8, 8,0, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,66 – 3,64 (m, 4H), 2,88 – 2,86 (m, 4H).

I-33: N4-(3-phosphorylmetylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 522,40; ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,68 (br s, 2H), 7,59 (br d, *J* = 6,7, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 8,5, 1H), 5,38 (d, *J* = 5,7, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

I-34: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 440,03; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,15 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

I-35: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 440,03; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,20 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

I-36: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 439,01; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,37 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,34–7,39 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

I-37: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 454,00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,12 (br s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,1, 8,1, 1H), 6,94 (br d, *J* = 7,8, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

I-38: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 454,02; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 3H), 7,20 (s, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,7, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

I-39: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 443,99; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,6, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 – 7,99 (m, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 7,29 (br s, 2H), 7,14 (br d, *J* = 8,4, 1H), 3,37 (s, 3H, chồng lên nhau với H_2O), 3,33 (s, 3H).

I-40: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 443,99; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,62 – 7,59 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,17 – 7,15 (m, 3H), 3,38 (s, 3H, chồng lên nhau với H_2O), 3,32 (s, 3H).

I-41: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 442,95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 3,7, 1H), 8,09 (br d, *J* = 6,0, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,38 (br d, *J* = 8,3, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (s, 3H).

I-42: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 457,96; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,59 (br s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,37 (s, 3H, partially chồng lên nhau với H_2O), 3,31 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

I-43: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 458,02; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,8, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60–7,58 (m, 2H), 7,31 (br d, *J* = 8,3,

1H), 7,13 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8, 2H), 3,38 (s, 3H, partially chồng lên nhau với H_2O), 3,31 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

I-44: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-xyanophenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 362,96; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,8, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,4, 1H), 7,47 – 7,21 (m, 5H).

I-45: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-xyanophenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 362,95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,84 (br s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 1H).

I-46: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 419,10; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,2, 8,2, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,65 – 3,62 (m, 4H), 2,91 – 2,88 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

I-47: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 423,07; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,92 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,47 – 7,45 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,1, 8,1, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,68 – 3,65 (m, 4H), 2,97 – 2,94 (m, 4H).

I-48: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-6-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 3,68 – 3,65 (m, 4H), 2,95 – 2,92 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 419,03.

I-49: N4-(3-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-6-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,00 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,2, 8,2, 1H), 6,58 – 6,51 (m, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,93 – 2,90 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 433,11.

I-50: N2-(4-(metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,52 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,2, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

I-51: N2-(4-(metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,52 (d, *J* = 9,6, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,8, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,3, 1H), 2,86 (s, 3H).

I-52: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonylamino)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

I-53: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonylamino)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (br s, 1H), 9,34-9,30 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,6, 2H), 2,87 (s, 3H).

I-54: N2-(3-(metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(1H-benzo[*d*]imiđazol-2(3H)-on-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,53 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 10,1, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,2, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,9, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

I-55: muối N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonylamino)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,2, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,1, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,3, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 8,8, 4H).

I-56: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonylamino)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,1, 8,1, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,2, 1H), 2,95 (s, 3H).

I-57: N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,8, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,50 (d, *J* = 10,4, 1H), 7,41-7,36 (m, *J* = 7,5, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,33 (s, 3H).

I-58: N2-(4-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,11 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

I-59: N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 3,7, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54 – 7,36 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

I-60: N2-(4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

I-61: N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 9,58 (s,1H), 9,43 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 9,9, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 15,3, 2H), 6,76 (d, *J* = 5,6, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

I-62: N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,10 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

I-63: N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-64: N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 4H), 7,37 (dd, *J* = 1,9, 8,4, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-65: N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, *J* = 10,1, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,1, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-66: N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 – 7,61 (m, 5H), 7,35 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-67: N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,3, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-68: N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-69: N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,94 (s,1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-70: N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-71: N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,0, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

I-72: N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,63 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,6, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-73: N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,0, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-74: N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-75: N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,60 (d, *J* = 4,2, 2H), 8,14 (d, *J* = 4,2, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 6H), 3,27 (s, 3H).

I-76: N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H).

I-77: N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 – 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (s, 3H).

I-78: N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,3, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

I-79: N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,0, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

I-80: N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,7, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

I-81: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,3, 12,6, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

I-82: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-83: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,6, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-84: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,50 (dd, *J* = 6,1, 14,8, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

I-85: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 – 7,33 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

I-86: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 4,1, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

I-87: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 – 7,04 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-88: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 – 7,21 (m, 5H), 7,12 (dd, *J* = 9,3, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-89: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,6, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-90: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 9,36 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,8, 1H), 2,98 (s, 3H).

I-91: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,12 (dd, *J* = 9,3, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

I-92: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 3H), 7,21-7,09 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

I-93: N2-((4-metylsulfonyl-N-metylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo [*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,32 – 7,14 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-94: N2-((4-metylsulfonyl-N-metylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-95: N2-((4-metylsulfonyl-N-metylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,26-7,23 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

I-96: N2-((4-metylsulfonyl-N-metylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

I-97: N2-((4-metylsulfonyl-N-metylamino)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

I-98: N2-((3-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (s 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 5H), 7,02 (d, *J* = 8,3, 1H), 2,11 (s, 3H).

I-99: N2-((4-aminosulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,14 – 7,00 (m, 3H), 2,11 (s, 3H).

I-100: N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-101: N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-102: N2-((3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-103: N2-((4-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-104: N2-((3-metylsulfonylamino-4-metyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-105: N2-((4-flo-3-metylsulfonylamino)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85-8,83 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,10 – 6,93 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

I-106: muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-triflometoxyphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-107: muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-triflometoxyphenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-108: muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-triflometoxyphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-109: muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-triflometoxyphenyl)- 5-flopyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-110: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-triflometyl-4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 514 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 2,80 (s, 4H), 2,49 (br s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, *J* = 6,3 Hz).

I-111: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 458 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,19 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,69 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,94 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,30 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 3,21 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,15 (s, 1H), 2,92 d,

1H, *J* = 10,5 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 1,99 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 2,00 (s, 3H), 1,88 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz).

I-112: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[4-*N*-(*t*-butyl)aminosulfonylphenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 469 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,80 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,53 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,19 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

I-113: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[4-metyl-3-*N*-(*t*-butyl)aminosulfonylphenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 483 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,66 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,75 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

I-114: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-*N*-(*i*-propyl)aminosulfonylphenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 455 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,27 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 0,91 (d, 6H, *J* = 6,3 Hz).

I-115: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 428 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 1,8 và 8,7 Hz), 7,34 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,19 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,93 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 6H).

I-116: N2-(3-(điflometoxy)-4-metoxyphenyl)-N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,68%; MS (m/e): 430,24 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,33 (br, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,81 (t, *J* = 75, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 96,44 (d, *J* = 73).

I-117: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-triflometylsulfonyl)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 91,03%; MS (m/e): 466,14 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,98 (d, *J* = 4,2, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 94,87.

I-118: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-triflometylsulfonyl)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 466,14 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,11 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 94,39.

I-119: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3,4,5-trimetoxy)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 99,98%; MS (m/e): 424,28 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,07 (br, 1H), 8,59 (br, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,1, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 6H), 2,09 (s, 3H).

I-120: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((4-(1,4-điazabixyclo[3,2,2]nonan-4-yl)-3-metyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 472,13 (M+H); ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,37 (m, 2H), 7,78-6,95 (m, 7H), 3,59-3,42(m, 9H), 2,42-2,21 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

I-121: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-(8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylamino)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 472,12 (M+H); ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,40 (m, 2H), 7,63-6,40 (m, 9H), 3,95-3,53 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,66-2,15 (m, 7H), 2,13 (s, 3H).

I-122 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((4-(đihyđro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-yl)-3-metyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

MS (ES) 486,17 (M+H); ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,35 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,298-6,85 (m, 6H), 3,48 (m, 3H), 3,25-2,78 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,51 (m, 6H).

I-123: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-(8-metyl-2,8-điazabixyclo [3,2,1]octan-2-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 458,10 (M+H); ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,41 (brs, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,40-6,74 (m, 8H), 4,02 (brs, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

I-124: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-5-metyl-N2-[3-(morpholin-4-yl)-4-triflometoxyphenyl]-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,09 (q, 1H, J = 5,4 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,15 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 2,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 503 (M+H).

I-125: metyl este của axit 4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 – 8,31 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 – 7,78 (m, 2H), 7,54 – 7,65 (m, 1H), 7,30 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,29 – 3,40 (m, 3H) 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 392 (M+H).

I-126: axit 4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,44 – 7,52 (m, 1H), 7,27 – 7,38 (m, 1H), 2,04 – 2,15 (m, 3H) ppm; MS (ES) 378 (M+H).

I-127: N-(2-Đietylamino-etyl)-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

MS (ES) 476 (M+H)

I-128: 5-{2-[4-(3-Đietylamino-pyroliđin-1-cacbonyl)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 502 (M+H)

I-129: 5-[2-(4-Axetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 - 8,33 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 2H), 7,52 - 7,69 (m, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H) 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M+H);

I-130: 5-[2-(3-Axetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,69 (s, 1H), 10,37 (br. s., 1H), 9,60 (br. s., 1H), 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,43 (m, 1H), 7,14 – 7,27 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M+H).

I-131: 2-Metyl-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzonitril

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,66 (s, 1H), 10,50 (br. s., 1H), 9,66 (br. s., 1H), 7,93 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,07 – 7,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 373 (M+H).

I-132: N,N-đimetyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

MS (ES) 405 (M+H)

I-133: N-Metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,52 – 8,28 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); ppm; MS (ES) 391 (M+H).

I-134: muối N-xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit format

I-135: 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-N-phenyl-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,79 (s, 1H), 10,49 – 10,22 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,71 – 9,38 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,62 (d,

J = 8,7, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 5H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 2,15 (s, 3H) ppm; MS (ES) 453 (M+H).

I-136: 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-2-pyroliđin-1-yl-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 – 7,11 (m, 2H), 7,00 – 6,52 (m, 2H), 3,13 – 2,80 (m, 4H), 2,32 – 1,97 (m, 3H), 1,85 – 1,54 (m, 4H) ppm; MS (ES) 446 (M+H).

I-137: N-Etyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,8, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,45 – 7,15 (m, 3H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,2, 2H) ppm; MS (ES) 405 (M+H).

I-138: muối của axit N-xyclobutyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit formic

MS (ES) 431 (M+H)

I-139: N-Isopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 22,3, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 4,18 – 3,93 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,6, 6H) ppm; MS (ES) 419 (M+H).

I-140: muối N-xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit format

I-141: muối của axit 2-clo-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit trifloaxetic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,89 – 11,38 (m, 1H), 10,43 – 10,06 (m, 1H), 9,77 – 9,20 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 – 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 410/412 (M+H).

I-142: muối của axit N-xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit trifloaxetic

I-143: N-Xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,62 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,87 – 2,61 (m, 1H), 0,59 (m, 4H) ppm; MS (ES) 417 (M+H).

I-144: N-Xyclobutyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-145: 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-3-propionyl-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

MS (ES) 433 (M+H)

I-146: di-tert-butyl (5-(2-(4-carbamoylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 26,3, 5H), 7,36 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,63 (d, J = 11,1, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,31 (s, 18H) ppm; MS (ES) 599 (M+H).

I-147: (5-(2-(4-carbamoylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl đihyđro phosphat

MS (ES) 487 (M+H)

I-148: natri (5-(2-(4-carbamoylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat

MS (ES) 487 (M+H)

I-150: (5-(2-(4-(xyclobutylcarbamoyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl đihyđro phosphat

MS (ES) 541 (M+H)

I-151: natri (5-(2-(4-(xyclobutylcarbamoyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat

MS (ES) 541 (M+H)

I-152: đi-tert-butyl (5-(2-(4-(xyclobutylcarbamoyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat

MS (ES) 653 (M+H).

I-153: 5-[2-(4-Clo-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,26 (m, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 435/437 (M+H);

I-154: 5-[5-Metyl-2-(4-metyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,71 (s, 1H), 10,59 (br. s., 1H), 9,68 (br. s., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 - 7,20 (m, 2H), 2,32 (br. s., 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 416 (M+H);

I-155: 5-[5-Metyl-2-(4-metylsulfanyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 6,6, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm; MS (ES) 448 (M+H).

I-156: 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-2-(4-metyl-piperiđin-1-yl)-benzamit

MS (ES) 474 (M+H)

I-157: 5-[2-(3-Xyclopentansulfonyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,92 – 1,64 (m, 4H), 1,68 – 1,38 (m, 4H) ppm; MS (ES) 466 (M+H).

I-158: 5-[5-Metyl-2-(3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 16,6, 2H), 7,41 – 7,16 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 402 (M+H).

I-159: metyl este của axit 2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic

MS (ES) 406 (M+H)

I-160: 5-[5-Metyl-2-(4-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,75 (s, 1H), 10,16 (br. s., 1H), 9,23 - 9,61 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 - 7,78 (m, 2H), 7,44 - 7,63 (m, 3H), 7,16 - 7,40 (m, 2H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 402 (M+H);

I-161: 5-[5-Metyl-2-(4-triflometoxy-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 486 (M+H)

I-162: muối 5-[2-(3-flo-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on triflouroaxetat

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,65 (s, 1H), 10,32 – 10,20 (m, 1H), 9,40 – 9,28 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 – 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 – 7,06 (m, 4H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 420 (M+H).

I-163: 5-[2-(4-Flo-3-triflometoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 436 (M+H).

I-164: muối axit 5-[5-metyl-2-(4-metyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on trifloaxetic

Đối với ^{1}H NMR xem I-154; MS (ES) 413 (M+H).

I-165: 5-{2-[4-(2-Metoxy-etoxy)-3-triflometyl-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,67 – 11,58 (m, 1H), 9,65 – 9,56 (m, 1H), 9,06 – 8,94 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,7,

2H), 6,83 (m, 1H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 476 (M+H).

I-166: 5-[2-(4-Isopropyl-3-metyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 390 (M+H)

I-167: 5-[2-(3-Clo-4-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 10,96 (br. s., 1H), 9,73 (br. s., 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,10 - 7,26 (m, 2H), 2,14 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436 (M+H);

I-168: 5-[2-(4-Etoxy-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 446 (M+H)

I-169: 5-[2-(3,5-Bis-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 470 (M+H)

I-170: axit 2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic

MS (ES) 392 (M+H)

I-171: N-Etyl-2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

MS (ES) 419 (M+H)

I-172: 5-[2-(4-Clo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,9, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,9, 1H), 2,08 (s, 3H) ppm; MS (ES) 368 (M+H).

I-173: 5-[2-(3-Clo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 368 (M+H)

I-174: 5-(5-Metyl-2-phenylamino-pyrimiđin-4-ylamino)-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,93 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 3H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 334 (M+H);

I-175: 5-[2-(3-Bromo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 412/414 (M+H)

I-176: 5-[2-(4-Clo-2,5-đimetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 396/398 (M+H)

I-177: N-{4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-2-triflometyl-phenyl}-axetamit

MS (ES) 459 (M+H)

I-178: 5-[2-(3,4-đimetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,78 (s, 1H), 10,11 (br. s., 1H), 9,65 (br. s., 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 6,90 - 7,13 (m, 2H), 2,12 (m, 6H), 1,97 (s, 3H) ppm; MS (ES) 362 (M+H);

I-179: 5-[2-(4-Xyclohexylmetoxy-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,32 – 7,02 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,73 (s, 5H), 1,37 – 0,90 (m, 6H) ppm; MS (ES) 514 (M+H).

I-180: 5-[2-(4-Clo-3-triflometoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 452/454 (M+H)

I-181: 5-[2-(4-Clo-3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,72 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3, 3H), 7,17 – 7,01 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 398/400 (M+H).

I-182: 5-[2-(4-Clo-3-etoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,76 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 10,6, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 6,9, 3H) ppm; MS (ES) 412/414 (M+H).

I-183: 5-[2-(4-Flo-3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 10,25 – 10,08 (s br, 1H), 9,63 – 9,49 (s br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,19 (m, , 5H), 3,55 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 382 (M+H);

I-184: 5-[2-(3,5-điclo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 402/404 (M+H)

I-185: 5-[2-(3-Bromo-5-clo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 448 (M+H)

I-186: 5-[2-(3-Clo-5-flo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,69 (s, 1H), 10,25 (br. s., 1H), 9,50 (br. s., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 386 (M+H);

I-187: 3-Clo-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzonitril

MS (ES) 393/395 (M+H)

I-188: 5-[2-(4-Bromo-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 482/484 (M+H);

I-189: 5-[2-(3-Bromo-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 480/482 (M+H);

I-190: N-Xyclobutyl-2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit

MS (ES) 445 (M+H);

I-191: 5-{2-[3-Clo-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,3, 1H), 7,37 (d, J = 9,1, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 6,96 (d, J = 9,1, 1H), 6,69 – 6,40 (m, 1H), 4,26 – 4,00 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,02 – 2,81 (m, 2H), 2,87 – 2,60 (m, 4H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 497/499 (M+H);

I-192: 5-{5-Metyl-2-[4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,0, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,5, 1H), 6,76 (d, J = 9,0, 2H), 4,09 (t, J = 5,3, 2H), 3,76 – 3,59 (m, 4H), 3,01 (t, J = 5,2, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 463 (M+H);

I-193: 5-[2-(2,4-điflo-5-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (t, J = 10,8, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 5,1, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 400 (M+H);

I-194: 5-[2-(3-Clo-4-etoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,08 – 6,88 (m, 1H), 4,10 – 3,82 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,44 – 1,06 (m, 3H) ppm; MS (ES) 412/414 (M+H);

I-195: 5-[2-(4-Xyclobutylmetoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,81 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 – 7,10 (m, 4H), 6,82 (d, *J* = 8,8, 2H), 3,87 (d, *J* = 6,8, 2H), 2,78 – 2,59 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) ppm; MS (ES) 418 (M+H);

I-196: 5-[2-(4-Isobutoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,81 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 0,94 (m, 6H) ppm; MS (ES) 406 (M+H);

I-197: 5-{5-Metyl-2-[4-(3-metyl-butoxy)-phenylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,81 (s, 2H), 10,19 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 – 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, *J* = 8,9, 2H), 3,91 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,88 – 1,63 (m, 1H), 1,56 (q, *J* = 6,6, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6, 6H) ppm; MS (ES) 420 (M+H);

I-198: muối của axit 5-[2-(3-clo-4-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on trifloaxetic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,80 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436/438 (M+H);

I-199: 5-[2-(3-Flo-5-metyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,6, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 10,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 366 (M+H);

I-200: 5-[2-(2,4-điflo-3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,84 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 - 6,94 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).ppm; MS (ES) 400 (M+H);

I-201: 5-(2-(4-(1-(azetidin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{24}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 417,01 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H, N*H*), 8,30 (s, 1H, N*H*), 8,17 (s, 1H, N*H*), 7,75 (s, 1H, Ar*H*), 7,65-7,52 (m, 2H, Ar*H*), 7,38-7,27 (m, 2H, Ar*H*), 7,22 (s, 1H, Ar*H*), 7,01 (t, *J* = 8,3, 1H, Ar*H*), 6,78 (d, *J* = 8,5, 1H, Ar*H*), 3,63-2,85 (m, 5H, C*H*, 2CH_2), 2,05 (s, 3H, CH_3), 1,95 – 1,75 (m, 2H, CH_2), 1,05 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3).

I-202: 5-(2-(4-(1-(xyclopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{24}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 417,03 $(M+1)^+$.

I-203: 5-(5-metyl-2-(4-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 431,12 $(M+1)^+$.

I-204: 5-(5-metyl-2-(4-(1-morpholinoetyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{26}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 447,13 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H, N*H*), 8,21 (s, 1H, N*H*), 8,12 (s, 1H, N*H*), 7,77 (s, 1H, Ar*H*), 7,64 (d, *J* = 2,5, 1H, Ar*H*), 7,55 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar*H*), 7,16 (dd, *J* = 9,6, 2,3, 1H, Ar*H*), 6,99 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar*H*), 6,79 (d, *J* = 8,6, 1H, Ar*H*), 3,63-3,23 (m, 5H, C*H*, 2CH_2), 2,31-2,18 (m, 4H, 2CH_2), 2,07 (s, 3H, CH_3), 1,22 (d, *J* = 6,7, 3H, CH_3).

I-205: 5-(2-(4-(1-(3-(đietylamino)pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{28}H_{35}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 502,19 $(M+1)^+$.

I-206: 5-(2-(4-(1-(benzylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{27}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 467,03 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,32 (s, 1H, N*H*), 8,15 (s, 1H, N*H*), 7,33-7,15 (m, 13H, Ar*H*), 4,22 (s, 2H, CH_2), 3,48 (m, 1H, C*H*), 1,84 (s, 3H, CH_3), 1,22 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3).

I-207: 5-(2-(4-(1-(isopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 419,04 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H, N*H*), 8,35 (s, 1H, N*H*), 8,27 (s, 1H, N*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,65 (d, *J* = 8,4, 2H, Ar*H*), 7,42 (s, 1H, Ar*H*), 7,32 (d, *J* = 8,7, 1H, Ar*H*), 7,27 – 7,16 (m, 3H, Ar*H*), 4,16 (m, 1H, C*H*), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,42 (m, 5H, 2CH_2, C*H*), 1,11 (d, *J* = 6,3, 3H, CH_3).

I-208: 5-(5-metyl-2-(3-(1-(propylamino)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 419,06 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H, N*H*), 8,33 (s, 1H, N*H*), 8,24 (s, 1H, N*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,60-7,53 (m, 2H, Ar*H*), 7,37 (d, *J* = 1,7, 1H, Ar*H*), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 2,1, 1H, Ar*H*), 7,20 (d, *J* = 8,6, 1H, Ar*H*), 7,16 – 7,06 (m, 1H, Ar*H*), 6,88 (d, *J* = 7,5, 1H, Ar*H*), 3,54 (m, 1H, C*H*), 2,34 (m, 2H, CH_2), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,40 (m, 2H, CH_2), 1,27 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3), 0,79 (t, *J* = 7,4, 3H, CH_3).

I-209: 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 419,05 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H, N*H*), 8,34 (s, 1H, N*H*), 8,24 (s, 1H, N*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,67-7,48 (m, 2H, Ar*H*), 7,42-7,03 (m, 4H, Ar*H*), 6,90 (d, *J* = 7,6, 1H, Ar*H*), 3,71 (m, 1H, C*H*), 2,66-2,42 (m, 1H, C*H*), 2,34 (m, 2H, CH_2), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,27 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3), 0,95 (m, 6H, 2CH_3).

I-210: 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{24}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 417,04 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H, N*H*), 8,32 (s, 1H, N*H*), 8,15 (s, 1H, N*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,51 (d, *J* = 9,5, 2H, Ar*H*), 7,31 (d, *J* = 7,0, 2H, Ar*H*), 7,21 (d, *J* = 9,2, 1H, Ar*H*), 7,05 (t, *J* = 7,8, 1H, Ar*H*), 6,83 (d, *J* = 7,6, 1H, Ar*H*), 3,47 (m, 1H, C*H*), 2,07 (s, 3H, CH_3), 1,90 – 1,74 (m, 1H, C*H*), 1,13 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3), 0,21 (m, 4H, 2CH_2).

I-211: 5-(2-(3-(1-(azetiđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{24}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 417,03 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H, N*H*), 8,33 (s, 1H, N*H*), 8,18 (s, 1H, N*H*), 7,85 (s, 1H, Ar*H*), 7,54-7,43 (m, 2H, Ar*H*), 7,31 (s, 1H, Ar*H*), 7,28-7,23 (m, 2H, Ar*H*), 7,02 (t, *J* = 7,8, 1H, Ar*H*), 6,74 (d, *J* = 7,5, 1H, Ar*H*), 3,53 (m, 1H, C*H*), 2,98 (m, 4H, 2CH_2), 2,04 (s, 3H, CH_3), 1,95 – 1,78 (m, 2H, CH_2), 0,95 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3).

I-212: 5-(5-metyl-2-(3-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 431,12 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H, N*H*), 8,33 (s, 1H, N*H*), 8,17 (s, 1H, N*H*), 7,85 (s, 1H, Ar*H*), 7,50 (d, *J* = 8,3, 2H, Ar*H*), 7,25-7,15 (m, 3H, Ar*H*), 7,03 (t, *J* = 7,8, 1H, Ar*H*), 6,79 (d, *J* = 10,5, 1H, Ar*H*), 3,51 (m, 1H, C*H*), 2,98 (m, 4H, 2CH_2), 2,54-2,38 (m, 4H, 2CH_2), 2,07 (s, 3H, CH_3), 1,67 – 1,51 (m, 4H, 2CH_2), 0,95 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3).

I-213: 5-(2-(3-(1-(benzylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{27}H_{26}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 467,04 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H, N*H*), 8,31 (s, 1H, N*H*), 8,19 (s, 1H, N*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,61 (s, 1H, Ar*H*), 7,55 (s, 1H, Ar*H*), 7,35 (s, 1H, Ar*H*), 7,31 – 7,20 (m, 5H, Ar*H*), 7,18 (m, 1H, Ar*H*), 7,15 (m, 1H, Ar*H*), 7,09 (t, *J* = 7,9, 1H, Ar*H*), 6,89 (d, *J* = 7,5, 1H, Ar*H*), 3,58 (m, 1H, C*H*), 3,55 (s, 2H, CH_2), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,23 (d, *J* = 6,6, 3H, CH_3).

I-214: 5-(2-(3-(1-(3-(đietylamino)pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{28}H_{35}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 502,12 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1H, N*H*), 8,33 (s, 1H, N*H*), 8,18 (s, 1H, N*H*), 7,85 (s, 1H, Ar*H*), 7,53-7,44 (m, 2H, Ar*H*), 7,33 (s, 1H, Ar*H*), 7,26 (d, *J* = 1,8, 1H, Ar*H*), 7,23 (s, 1H, Ar*H*), 7,04 (t, *J* = 7,9, 1H, Ar*H*), 6,76 (d, *J* = 7,6, 1H, Ar*H*), 3,57-3,40 (m, 1H, C*H*), 2,76 (dd, *J* = 14,5, 7,3, 4H, 2CH_2), 2,35 (d, *J* = 5,8, 3H, CH_2, C*H*), 2,21 (d, *J* = 8,3, 1H, C*H*), 2,07 (s, 3H, CH_3), 1,98 – 1,84 (m, 2H, CH_2), 1,78 – 1,62 (m, 1H, C*H*), 1,16 (d, *J* = 6,3, 3H, CH_3), 1,01 (m, 6H, 2CH_3).

I-215: 5-(5-metyl-2-(3-(1-(piperiđin-1-yl)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 444,95 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H, N*H*), 8,35 (s, 1H, N*H*), 8,21 (s, 1H, N*H*), 7,96 (d, *J* = 7,9, 1H, Ar*H*), 7,89 (s, 1H, Ar*H*), 7,46-7,38 (m, 2H, Ar*H*), 7,37 – 7,30 (m, 1H, Ar*H*), 7,27 (d, *J* = 7,6, 1H, Ar*H*), 7,22 (s, 1H, Ar*H*), 7,18 (s, 1H, Ar*H*), 3,57-3,45 (m, 1H, C*H*), 2,52-2,40 (m, 4H, 2CH_2), 2,09 (s, 3H, CH_3), 1,46-1,36 (m, 6H, 3CH_2), 1,15 (d, *J* = 6,7, 3H, CH_3).

I-216: 5-(2-(3-(1-(đietylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$_{24}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 433,07 $(M+1)^+$.

I-217: 5-(5-metyl-2-(3-(1-morpholinoetyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{26}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 447,06 $(M+1)^+$.

I-218: N-xyclobutyl-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2-(triflometyl)benzamit

$C_{24}H_{21}F_3N_6O_3$. MS (ESI) m/z 499,07 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H, N*H*), 10,17 (s, 1H, N*H*), 8,54 (s, 1H, N*H*), 8,52 (s, 1H, N*H*), 7,93 (s, 1H, Ar*H*), 7,85 (s, 1H, Ar*H*), 7,74 (d, *J* = 9,9, 1H, Ar*H*), 7,29 (dd, *J* = 13,6, 8,1, 2H, Ar*H*), 7,23-7,14 (m, 2H, Ar*H*), 4,28 (m, 1H, C*H*), 2,16-2,09 (m, 2H, CH_2), 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,02-1,82 (m, 2H, CH_2), 1,67-1,60 (m, 2H, CH_2).

I-219: 4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-N-phenyl-2-(triflometyl)benzamit

$C_{26}H_{19}F_3N_6O_3$. MS (ESI) m/z 521,10 $(M+1)^+$.

I-220: N-xyclopropyl-2-metoxy-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit

$C_{23}H_{22}N_6O_4$. MS (ESI) m/z 446,46 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H, N*H*), 10,06 (s, 1H, N*H*), 9,61 (s, 1H, N*H*), 7,87 (s, 1H, Ar*H*), 7,33-6,99 (m, 4H, Ar*H*), 6,93 (d, *J* = 8,2, 1H, Ar*H*), 6,59 (d, *J* = 9,7, 1H, Ar*H*), 3,54 (m, 3H, CH_3), 2,48 (m, 1H, C*H*), 2,12 (s, 3H, CH_3), 1,37-1,20 (m, 4H, 2CH_2).

I-221: 2-metoxy-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-N-phenylbenzamit

$C_{26}H_{22}N_6O_4$. MS (ESI) m/z 482,49 $(M+1)^+$.

I-222: axit 4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2-(triflometyl)benzoic

$C_{20}H_{14}F_3N_5O_4$. MS (ESI) m/z 446,01 $(M+1)^+$.

I-223: N-xyclopropyl-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2-(triflometyl)benzamit

$C_{23}H_{19}F_3N_6O_4$. MS (ESI) m/z 485,08 $(M+1)^+$.

I-224: -(2-(3-isobutoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$. MS (ESI) m/z 474,06 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H, N*H*), 8,40 (s, 1H, N*H*), 7,92 (s, 1H, N*H*), 7,61 (s, 1H, Ar*H*), 7,54 (s, 1H, Ar*H*), 7,34 – 7,22 (m, 2H, Ar*H*), 7,18 (d, *J* = 8,4, 2H, Ar*H*), 6,61 (s, 1H, Ar*H*), 3,56 (d, *J* = 6,6, 2H, CH_2), 2,09 (s, 3H, CH_3), 1,97-1,81 (m, 1H, C*H*), 0,87 (d, *J* = 6,6, 6H, 2CH_3).

I-225: 5-(2-(3-(xyclopropylmetoxy)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$. MS (ESI) m/z 472,05 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H, N*H*), 8,13 (s, 1H, N*H*), 7,92 (s, 1H, N*H*), 7,60 (s, 1H, Ar*H*), 7,53 (s, 1H, Ar*H*), 7,31 – 7,21 (m, 2H, Ar*H*), 6,72 (s, 2H, Ar*H*), 6,45-6,13 (m, 1H, Ar*H*), 3,76-3,62 (m, 2H, CH_2), 2,48 (m, 1H, C*H*), 2,09 (s, 3H, CH_3), 0,52 (d, *J* = 7,2, 2H, CH_3), 0,22 (d, *J* = 5,9, 2H, CH_3).

I-226: 5-(2-(3-xyclobutoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$. MS (ESI) m/z 472,09 $(M+1)^+$.

I-227: 5-(2-(3-(xyclobutylmetoxy)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$. MS (ESI) m/z 486,11 $(M+1)^+$.

I-228: 5-(2-(3-deuteratedmetoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{13}D_3F_3N_5O_3$. MS (ESI) m/z 435,13 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1H, N*H*), 8,13 (s, 1H, N*H*), 7,91 (s, 1H, N*H*), 7,57 (d, *J* = 7,1, 2H, Ar*H*), 7,30-7,13 (m, 4H, Ar*H*), 6,62 (s, 1H, Ar*H*), 2,08 (s, 3H, CH_3).

I-229: 5-(2-(3-axetyl-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo [d]oxazol-2(3H)-on

$C_{21}H_{19}N_5O_4$. MS (ESI) m/z 406,12 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1H, N*H*), 8,39 (s, 1H, N*H*), 8,21 (s, 1H, N*H*), 7,90 (s, 1H, Ar*H*), 7,75 (s, 1H, Ar*H*), 7,66 (s, 1H, Ar*H*), 7,33-7,26 (m, 2H, Ar*H*), 7,19-7,16 (m, 1H, Ar*H*), 6,90 (s, 1H, Ar*H*), 3,64 (s, 3H, CH_3), 2,37 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3).

I-230: 5-(2-(3-clo-4-flo-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{19}H_{12}Cl_{F4}N_5O_2$. MS (ESI) m/z 453,96 $(M+1)^+$.

I-231: 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{28}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 449,13 $(M+1)^+$.

I-232: 5-(2-(3-metoxy-5-(1-(propylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{28}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 449,07 $(M+1)^+$.

I-233: 5-(2-(3-(1-(xyclopropylamino)etyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{26}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 447,20 $(M+1)^+$.

I-234: 5-(2-(3-metoxy-5-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{28}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 461,12 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H, N*H*), 8,30 (s, 1H, N*H*), 8,21 (s, 1H, N*H*), 7,90 (s, 1H, Ar*H*), 7,33-7,11 (m, 2H, Ar*H*), 6,99-6,69 (m, 3H, Ar*H*), 6,47 (s, 1H, Ar*H*), 3,79 (q, *J* = 7,7, 1H, C*H*), 3,71 (s, 3H, CH_3), 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,54-2,06 (m, 8H, 4CH_2), 1,44 (s, 3H, CH_3).

I-235: 5-(2-(3-(1-(azetidin-1-yl)etyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{26}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 447,42 $(M+1)^+$.

I-236: 5-(2-(3-metoxy-5-(1-(metylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{22}H_{24}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 421,14 $(M+1)^+$.

I-237: 5-(2-(3-(điflometyl)-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{17}F_2N_5O_2$. MS (ESI) m/z 398,08 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 1H, N*H*), 8,40 (s, 1H, N*H*), 8,11 (s, 1H, N*H*), 7,88 (s, 1H, Ar*H*), 7,60 (d, *J* = 13,3, 2H, Ar*H*), 7,30-7,20 (m, 3H, Ar*H*), 6,78 (s, 1H, Ar*H*), 6,71 (t, *J* = 61,7, 2H, C*H*), 2,10 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3).

I-238: 5-(2-(3-(flometyl)-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{18}FN_5O_2$. MS (ESI) m/z 380,08 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H, N*H*), 8,37 (s, 1H, N*H*), 8,11 (s, 1H, N*H*), 7,87 (s, 1H, Ar*H*), 7,45 (d, *J* = 8,4, 2H, Ar*H*), 7,34-7,18 (m, 3H, Ar*H*), 6,65 (s, 1H, Ar*H*), 5,12 (d, *J* = 53,3, 2H, CH_2), 2,47 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3).

I-239: 5-(5-metyl-2-(4-metyl-3-(metylsulfonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,4, 1,9, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 1,9, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 426,01.

I-240: 5-(2-(3-flo-5-morpholinophenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 12,1, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 12,1, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 4H), 2,97 – 2,94 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 437,05.

I-241: 5-(2-(3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 12,1, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 12,1, 1H), 3,08 – 3,04 (m, 4H), 2,56 – 2,53 (m, 4H, chồng lên nhau với DMSO peaks), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 450,06.

I-242: 5-(2-(4-flo-3-(metylsulfonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 9,3, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 429,99.

I-243: 3-(5-metyl-4-(7-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzensulfonamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,09 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 7,93 – 7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 426,94.

I-244: 7-metyl-5-(5-metyl-2-(3-(metylsulfonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,96 – 7,94 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,13 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 426,01.

I-245: 5-(2-(4-flo-3-(metylsulfonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 1H), 7,93 – 7,90 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 9,3, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 444,01.

I-246: 5-(5-metyl-2-(3-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 5H), 3,46 (t, *J* = 6,5, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 4H); LRMS (M+) *m/z* 431,06.

I-247: 5-(5-metyl-2-(4-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,29 (br s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 2,0, 1H), 3,48 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,4, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 – 1,82 (m, 4H); LRMS (M+) *m/z* 431,05.

I-248: 3-(4-(7-flo-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)-5-metylpyrimiđin-2-ylamino)benzensulfonamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,96 – 7,93 (m, 2H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,36 (br s, 2H), 7,19 (d, *J* = 1,5, 1H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 431,02.

I-249: 7-flo-5-(5-metyl-2-(3-(metylsulfonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 – 8,02 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 1,7, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 430,03.

I-250: 7-flo-5-(2-(4-flo-3-(metylsulfonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 10,06 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 3H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 1,5, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 448,01.

I-251: 7-flo-5-(2-(3-metoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 9,31 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 12,3, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 450,05.

I-252: 3-metoxy-N,N-đimetyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,21 (br d, *J* = 8,5, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 435,04.

I-253: 5-(2-(3-metoxy-5-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,22 (br d, *J* = 8,4, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (t, *J* = 6,5, 2H), 3,27 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,91 – 1,75 (m, 4H); LRMS (M+) *m/z* 461,09.

I-254: 5-(2-(3-metoxy-5-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,78 – 3,28 (m, 8H, vạch chồng), 3,68 (s, 3H, vạch chồng), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 477,10.

I-255: 5-(2-(3-metoxy-5-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 9,64 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,01 – 3,01 (m, 8H, vạch chồng), 3,67 (s, 3H, vạch chồng), 2,86 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 490,10.

I-256: 5-(5-metyl-2-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,25 – 7,23 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,6, 1H), 3,62 – 3,26 (m, 8H), 2,20 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 447,09.

I-257: 5-(5-metyl-2-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 3H), 7,25 (br d, *J* = 8,5, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 8H), 2,20 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 447,03.

I-258: 5-(2-(4-metoxy-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 2H), 6,91 (br d, *J* = 8,2, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 378,05.

I-259: 5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 1,5, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 6,87 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 378,05.

I-260: 2-metoxy-N,N-đimetyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (br d, *J* = 8,9, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 8,9, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 435,11.

I-261: 5-(2-(4-metoxy-3-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (br d, *J* = 8,8, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,9, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 6,6, 2H), 3,05 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,92 – 1,74 (m, 4H); LRMS (M+) *m/z* 461,11.

I-262: 5-(2-(4-metoxy-3-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 1,9, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 8,7, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 – 3,08 (m, 8H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 477,10.

I-263: 5-(2-(4-metoxy-3-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (br d, *J* = 8,7, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,60 – 3,10 (m, 8H, vạch chồng), 3,83 (s, 3H, vạch chồng), 2,89 (br s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 490,10.

I-264: 5-(2-(3-metyl-4-triđơtơrometoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 2H), 6,91 (br d, *J* = 9,0, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 381,10.

I-265: 5-(2-(3-clo-4-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 411,97.

I-266: 5-(2-(3-metyl-5-triđơtơrometoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 381,10.

I-267: 2-metoxy-N,N-đimetyl-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,03 (app s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

I-268: 5-(2-(3-metoxy-4-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 5,9, 1H), 7,04 (app s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,38 (t, *J* = 6,5, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,79 (dt, *J* = 18,9, 6,5, 4H).

I-269: 5-(2-(3-metoxy-4-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,06 (app s, 2H), 3,57 (br s, 4H), 3,47 (br s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 2,14 (s, 3H).

I-270: 5-(2-(3-metoxy-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,29 – 7,04 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

I-271: 5-(2-(3-(điflometyl)-4-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 11,0, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,94 (t, *J* = 55,4, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

I-272: 5-(2-(4-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,9, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

I-273: 5-(2-(3-(điflometyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,29 – 7,11 (m, 5H), 6,76 (t, *J* = 55,9, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

I-274: 5-(2-(3-(flometyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

I-275: N2-[4-(4,4-điflopiperiđinyl)-3-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 15,3, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 10,8, 1H), 6,88 (t, *J* = 9,4, 1H), 2,99 (t, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,08 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 111,68, - 138,03; LCMS: độ tinh khiết: 97,23%; MS (m/e): 471,27 (M+H).

I-276: N2-[4-(4,4-điflopiperiđinyl)-3-triflometyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,88 (t, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 75,78; LCMS: độ tinh khiết: 89,60%; MS (m/e): 521,31 (M+H).

I-277: N2-[3-clo-4-(4,4-điflopiperiđinyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,95 (t, *J* = 5,1, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,08 (m, 4H); LCMS: độ tinh khiết: 93,39%; MS (m/e): 487,23 (M+H).

I-278: N2-[3-clo-4-(4-etylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (br, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 9,6, 1H), 2,87 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,03 (t, *J* = 6,9, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 89,90%; MS (m/e): 480,29 (M+H).

I-279: N2-[4-(4,4-điflopiperiđinyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (br, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,32 (d, *J* = 9,9, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,1, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 111,17; LCMS: độ tinh khiết: 97,36%; MS (m/e): 453,23 (M+H).

I-280: N2-(3,5-đimetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 11,1, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,3, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,1, 2H), 5,96 (s, 1H), 3,56 (s, 6H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 91,13%; MS (m/e): 394,24 (M+H).

I-281: N2-[3-flo-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,57 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (t, *J* = 9,0, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,5, 2H), 3,34 (d, *J* = 12,0, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,93 (d, *J* = 12,3, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 82,99%; MS (m/e): 450,26 (M+H).

I-282: N2-[3,5-điflo-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,77 (br, 1H), 9,53 (br, 1H), 9,03 (br, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 5H), 3,43 (d, *J* = 11,1, 2H), 3,24 (d, *J* = 12,3, 2H), 3,15 (br, 4H), 2,84 (d, *J* = 3,6, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 92,64%; MS (m/e): 468,29 (M+H).

I-283: N2-[4-clo-3-(4-etylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 4H), 7,08 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,72 (br, 4H), 2,42 (br, 4H), 2,36 (q, *J* = 7,2, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,2, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,40%; MS (m/e): 480,28 (M+H).

I-284: N2-[4-clo-3-(3,4,5-trimetylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,23 (br, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 80,46%; MS (m/e): 494,32 (M+H).

I-285: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[3-(4-propylpiperazino)-4-triflometyl]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,94 (br, 8H), 2,09 (s, 3H), 1,60 (br, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,2, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 75,43; LCMS: độ tinh khiết: 95,71%; MS (m/e): 528,37 (M+H).

I-286: 5-metyl-N2-[3-(1,3-oxazol-5-yl)]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 10,03 (br, 1H), 9,49 (br, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,15 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,22%; MS (m/e): 401,23 (M+H).

I-287: N2-(3-bromo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,8, 1H), 6,96 (m, 2H), 2,10 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 97,81%; MS (m/e): 412,11 (M+H).

I-288: N2-(4-bromo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,26 (m, 5H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 98,23%; MS (m/e): 412,12 (M+H).

I-289: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[3-(pyriđin-4-yl)]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,99 (br, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 2,15 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,63%; MS (m/e): 411,24 (M+H).

I-290: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[3-(pyriđin-3-yl)]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,39 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 2,15 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 86,04%; MS (m/e): 411,24 (M+H).

I-291: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[4-(pyriđin-3-yl)]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 2,16 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,74%; MS (m/e): 411,21 (M+H).

I-292: N2-[4-metoxy-3-(2-metoxyetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,4, 3H), 7,17 (d, J = 9,3, 1H), 7,13 (d, J = 8,1, 1H), 6,72 (d, J = 9,0, 1H), 3,69 (t, J = 4,8, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,50 (d, J = 4,2, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,38%; MS (m/e): 438,08 (M+H).

I-293: N2-[3-(xyclopropylaminocacbonylmetoxy)-4-metoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,86 (br, 1H), 9,54 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (d, J = 9,6, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,64 (p, J = 3,9, 1H), 2,13 (s, 3H), 0,62 (q, J = 6,0, 2H), 0,44 (q, J = 2,7, 2H); LCMS: độ tinh khiết: 96,56%; MS (m/e): 477,28 (M+H).

I-294: N2-(3-xyano-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,19 (br, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 2,7, 5,7, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (m, J = 4,5, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 4H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 135,29; LCMS: độ tinh khiết: 94,39%; MS (m/e): 377,18 (M+H).

I-295: N2-[3-xyano-4-(1H-pyrol-1-yl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,6, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,01%; MS (m/e): 424,23 (M+H).

I-296: N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,41; LCMS: độ tinh khiết: 95,05%; MS (m/e): 432,21 (M+H).

I-297: N2-(4-metoxy-3-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,15 (br, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,3, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,81; LCMS: độ tinh khiết: 96,38%; MS (m/e): 432,19 (M+H).

I-298: N2-{4-metoxy-3-[(pyriđin-4-yl)metoxy]}phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (br, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,0, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,1, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,03%; MS (m/e): 471,25 (M+H).

I-299: N2-{4-metoxy-3-[(pyriđin-3-yl)metoxy]}phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,81 (br, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 91,60%; MS (m/e): 471,23 (M+H).

I-300: N2-{4-metoxy-3-[2-(đimetylamino)etoxy]}phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 10,2, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,13 (d, *J* = 11,1, 1H), 6,72 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,74 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 98,92%; MS (m/e): 451,26 (M+H).

I-301: N2-[3,5-bis(triflometyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 10,04 (br, 1H), 8,99 (br, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,91; LCMS: độ tinh khiết: 96,63%; MS (m/e): 470,18 (M+H).

I-302: N2-(3,5-đimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,79 (br, 1H), 9,59 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,6, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 96,82%; MS (m/e): 362,17 (M+H).

I-303: N2-(4-xyano-3-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (br, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,44; LCMS: độ tinh khiết: 93,84%; MS (m/e): 427,16 (M+H).

I-304: N2-[3-(1-hyđroxy-2,2,2-trifloetyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,00 (br, 1H), 9,49 (br, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,92 (q, 1H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 92,60 (d, *J* = 6); LCMS: độ tinh khiết: 96,71%; MS (m/e): 432,14 (M+H).

I-305: N2-(3-metoxycacbonylmetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,8, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,1, 1H),

6,35 (d, J = 8,1, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 90,78%; MS (m/e): 422,18 (M+H).

I-306: 5-metyl-N2-(3-metylaminocacbonylmetoxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,63 (br, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (d, J = 9,0, 1H), 7,01 (t, J = 8,1, 1H), 6,38 (d, J = 8,1, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,63 (d, J = 4,5, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,80%; MS (m/e): 421,21 (M+H).

I-307: N2-(4-aminocacbonylmetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (br, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 6,75 (d, J = 8,7, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 90,97%; MS (m/e): 407,20 (M+H).

I-308: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(4-phenylcacbonylamino)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,2, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 2H), 7,51 (m, 6H), 7,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,1, 1H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 98,33%; MS (m/e): 453,21 (M+H).

I-309: N2-[4-(N-axetyl-N-metyl)amino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,93 (br, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,22 (d, J = 8,1, 1H), 7,04 (d, J = 8,7, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,99%; MS (m/e): 405,22 (M+H).

I-310: N2-[3-xyano-4-(pyroliđin-1-yl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,12 (br, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,0, 2H), 7,52 (d, J = 9,0, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,4, 2H), 6,64 (d, J = 9,3, 1H),

3,40 (t, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (t, 4H); LCMS: độ tinh khiết: 96,09%; MS (m/e): 428,20 (M+H).

I-311: N2-(4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,48 (br, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,3, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,20 (d, J = 9,3, 1H), 7,02 (t, J = 75, 1H), 6,93 (d, J = 9,0, 2H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 96,76 (d, J = 73); LCMS: độ tinh khiết: 97,82%; MS (m/e): 400,16 (M+H).

I-312: N2-(3-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,54 (br, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (d, J = 8,7, 1H), 7,12 (t, J = 8,4, 1H), 6,99 (t, J = 75, 1H), 6,58 (d, J = 9,0, 1H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 96,98 (d, J = 73); LCMS: độ tinh khiết: 97,94%; MS (m/e): 400,16 (M+H).

I-313: N2-(4-điflometoxy-3-etoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,2, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7, 1H), 6,90 (d, J = 9,0, 1H), 6,83 (t, J = 75, 1H), 3,65 (q, J = 6,6, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,18 (t, J = 6,9, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 96,43 (d, J = 76); LCMS: độ tinh khiết: 96,55%; MS (m/e): 444,16 (M+H).

I-314: N2-(3-clo-4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,0, 1H), 7,23 (s, 3H), 7,11 (d, J = 9,0, 1H), 7,03 (t, J = 72, 1H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 97,27 (d, J = 73); LCMS: độ tinh khiết: 97,47%; MS (m/e): 434,12 (M+H).

I-315: N2-[3-(xyclopropylaminocacbonylmetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,82 (br, 1H), 9,48 (br, 1H), 8,04 (d, J = 4,2, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,09 (d, J = 7,5, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,56 (d, J = 9,0,

1H), 4,28 (s, 2H), 2,65 (p, *J* = 3,0, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,62 (q, *J* = 4,8, 2H), 0,46 (q, *J* = 2,7, 2H); LCMS: độ tinh khiết: 91,36%; MS (m/e): 447,23 (M+H).

I-316: N2-[3-aminocacbonyl-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (t, *J* = 6,0, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,84 (t, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 92,35%; MS (m/e): 475,28 (M+H).

I-317: N2-[4-(isopropoxycacbonylmetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,86 (br, 1H), 9,58 (br, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,97 (p, *J* = 6,9, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,0, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 76,08%; MS (m/e): 450,24 (M+H).

I-318: N2-[4-(etylaminocacbonylamino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,54 (br, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (s, 7H), 6,07 (s, 1H), 3,07 (q, *J* = 6,6, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 6,9, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,25%; MS (m/e): 420,24 (M+H).

I-319: N2-[3-(aminocacbonylmetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,10 (m 3H), 6,61 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 91,03%; MS (m/e): 407,19 (M+H).

I-320: 5-metyl-N2-[3-(morpholinocacbonylmetoxy)]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,95 (br, 1H), 9,58 (br, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,8, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,6, 2H), 6,61 (d, *J* = 7,2, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,41 (s, 4H), 2,14 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 96,33%; MS (m/e): 477,25 (M+H).

I-321: 5-metyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,15 (br, 1H), 9,88 (br, 1H), 9,43 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 7,2, 1H), 3,40 (br, 4H), 3,03 (br, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,46%; MS (m/e): 460,29 (M+H).

I-322: 5-metyl-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,83 (br, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,30 (m, 5H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 86,87%; MS (m/e): 460,30 (M+H).

I-323: 5-metyl-N2-[3-metylaminocacbonyl-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,02 (br, 1H), 9,64 (br, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (s, 3H), 7,03 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,3, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,6, 4H), 2,94 (d, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (d, *J* = 4,8, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,72%; MS (m/e): 489,30 (M+H).

I-324: N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,6, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7, 2H), 6,72 (d, *J* = 9,0, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,32 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 94,37%; MS (m/e): 435,21 (M+H).

I-325: 5-metyl-N2-(2-metyl-3-metylaminocacbonylmetoxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1, 2H), 6,58 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,65 (d, *J* = 4,5, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,87%; MS (m/e): 435,26 (M+H).

I-326: N2-(3-đimetylaminocacbonylmetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,30 (br, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 6,6, 3H), 7,21 (d, *J* = 9,0, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,1, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,47%; MS (m/e): 435,22 (M+H).

I-327: N2-(3-xyano-4-morpholino)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,44 (br, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1, 3H), 7,02 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,71 (t, 4H), 2,97 (t, 4H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,52%; MS (m/e): 444,22 (M+H).

I-328: N2-(3-metoxy-2-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,92 (t, *J* = 6,9, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,95%; MS (m/e): 378,22 (M+H).

I-329: N2-[3-clo-4-(pyriđin-4-yl)]phenyl 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,55 (d, *J* = 7,8, 2H), 9,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,50 (br, 1H), 2,31 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 68,83%; MS (m/e): 445,19 (M+H).

I-330: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[4-(pyriđin-4-yl)-3-triflometyl]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,65 (d, *J* = 7,2, 2H), 9,40 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,43 (br, 1H), 2,32 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 70,12; LCMS: độ tinh khiết: 86,84%; MS (m/e): 479,21 (M+H).

I-331: N2-[3-hyđroxymetyl-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (br, 1H), 9,52 (br, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (br, 2H), 7,25 (s, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,49 (br, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 73,83%; MS (m/e): 462,30 (M+H).

I-332: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(4-piperazino)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,99 (br, 1H), 9,64 (br, 1H), 8,70 (br, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 5H), 6,90 (d, J = 8,7, 2H), 3,24 (t, 8H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,64%; MS (m/e): 418,24 (M+H).

I-333: N2-[4-(4-etylaminocacbonyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 5H), 6,89 (d, J = 7,8, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,39 (t, 4H), 3,02 (t, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,2, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 73,76%; MS (m/e): 489,28 (M+H).

I-334: N2-[4-(1-xyano-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,7, 2H), 7,28 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,03 (d, J = 9,0, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 97,92%; MS (m/e): 417,24 (M+H).

I-335: N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,6, 1H), 7,24 (d, J = 8,4, 3H), 7,09 (d, J = 4,5, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 97,33%; MS (m/e): 435,25 (M+H).

I-336: N2-(3-metoxy-4-metoxycacbonyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,6, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,21 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 85,55%; MS (m/e): 422,23 (M+H).

I-337: N2-(3-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 6,9, 3H), 7,18 (t, *J* = 8,1, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,1, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,8, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,08%; MS (m/e): 364,22 (M+H).

I-338: 5-metyl-N2-(4-morpholino)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 5H), 6,88 (d, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,04 (t, 4H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 73,88%; MS (m/e): 419,18 (M+H).

I-339: N2-(3-xyano-4-thiomorpholino)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,34 (br, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,6, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,3, 3H), 7,03 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,20 (t, 4H), 2,74 (t, 4H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 84,84%; MS (m/e): 460,24 (M+H).

I-340: N2-[3-metoxy-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,6, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (br, 4H), 3,18 (q, 2H), 2,85 (t, 5H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 92,71%; MS (m/e): 462,25 (M+H).

I-341: N2-[3-xyano-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,7, 3H), 6,99 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,98 (t, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 91,59%; MS (m/e): 457,27 (M+H).

I-342: N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 6H), 6,83 (d, *J* = 7,8, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,57 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 97,74%; MS (m/e): 417,27 (M+H).

I-343: N2-[4-(4-axetyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,7, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,99 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,65%; MS (m/e): 460,28 (M+H).

I-344: N2-[4-(4-etoxycacbonyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,01 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,32 (d, *J* = 11,1, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7, 2H), 4,03 (q, *J* = 6,9, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,94 (t, *J* = 4,5, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,2, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 91,97%; MS (m/e): 490,26 (M+H).

I-345: N2-[3-(4-axetyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,22 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,1, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1, 1H), 3,45 (t, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 460,08 (M+H).

I-346: N2-[3-(4-etoxycacbonyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,85 (br, 1H), 9,52 (br, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,09 (t, *J* = 8,1, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,69 (d, *J* = 6,9, 1H), 4,04 (d, *J* = 7,2, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 6,9, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,55%; MS (m/e): 490,32 (M+H).

I-347: N2-(4-điflometoxy-3-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,89 (br, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 14,4, 1H), 7,29 – 7,10 (m, 5H), 7,05 (t, *J* = 74, 1H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 97,45 (d, *J* = 73); LCMS: độ tinh khiết: 98,63%; MS (m/e): 418,21 (M+H).

I-348: N2-(3,5-điclo-4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,96 (t, *J* = 73, 1H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 95,79 (d, *J* = 73); LCMS: độ tinh khiết: 93,57%; MS (m/e): 468,13 (M+H).

I-349: N2-(4-flo-3-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,34 (br, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,4, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,3, 1H), 6,93 (t, *J* = 9,9, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 160,84; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 382,03 (M+H).

I-350: N2-(3-flo-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,47 (br, 1H), 9,05 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 14,7, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,3, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 149,86; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 382,02 (M+H).

I-351: N2-(3-metoxy-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 10,5, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 6,9, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 90,74%; MS (m/e): 378,26 (M+H).

I-352: N2-(3-flo-5-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 10,8, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 127,86; LCMS: độ tinh khiết: 96,96%; MS (m/e): 382,20 (M+H).

I-353: N2-(3-điflometoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,97 (br, 1H), 9,10 (br, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 73, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,13 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,31; LCMS: độ tinh khiết: 95,73%; MS (m/e): 468,21 (M+H).

I-354: N2-(3-metoxy-4-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,88 (br, 1H), 9,06 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,28 (d, 4H), 3,57 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 75,24; LCMS: độ tinh khiết: 86,29%; MS (m/e): 432,23 (M+H).

I-355: N2-(3,5-di-tert-butyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,10 (s, 18H); LCMS: độ tinh khiết: 98,22%; MS (m/e): 446,35 (M+H).

I-356: N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 10,8, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (s, 18H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,83; ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ – 10,51; LCMS: độ tinh khiết: 95,06%; MS (m/e): 598,30.

I-357: N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,56 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,80; LCMS: độ tinh khiết: 81,15%; MS (m/e): 542,16 (M+H).

I-358: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin bis-natri

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,53 (br, 3H), 7,18 (s, 2H), 6,59 (br, 2H), 5,44 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,53; LCMS: độ tinh khiết: 93,44%; MS (m/e): 542,20 (M+H).

I-359: N2-(3,5-điflo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 5H), 6,59 (t, J = 9,0, 1H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 126,14; LCMS: độ tinh khiết: 96,57%; MS (m/e): 370,20 (M+H).

I-360: N2-(3-flo-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 11,1, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,7, 1H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,18, – 125,92; LCMS: độ tinh khiết: 94,90%; MS (m/e): 420,22 (M+H).

I-361: N2-(4-flo-3-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,7, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 4H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 75,89, – 142,78; LCMS: độ tinh khiết: 97,69%; MS (m/e): 420,21 (M+H).

I-362: N2-(4-flo-3-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,13 (br, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,2, 1H), 7,35 (dd, J = 9,9, 5,4, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,0, 1H),

6,88 (t, J = 9,3, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 143,48; LCMS: độ tinh khiết: 97,37%; MS (m/e): 366,22 (M+H).

I-363: N2-(3-flo-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, J = 13,5, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 4H), 6,98 (t, J = 8,4, 1H), 2,08 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 132,82; LCMS: độ tinh khiết: 98,10%; MS (m/e): 366,22 (M+H).

I-364: N2-(3-clo-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,33 (br, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,7, 2H), 7,32 (d, J = 8,1, 1H), 7,23 (d, 3H), 7,05 (d, J = 8,4, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 96,65%; MS (m/e): 382,20 (M+H).

I-365: N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,39 (br, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,3, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 96,73%; MS (m/e): 376,27 (M+H).

I-366: N2-(3-clo-4-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,28%; MS (m/e): 452,19 (M+H).

I-367: N2-(4-triflometylthio)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 95,52%; MS (m/e): 434,16 (M+H).

I-368: N2-(3-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 95,77%; MS (m/e): 352,20 (M+H).

I-369: N2-(3,5-đimetyl-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 97,05%; MS (m/e): 392,28 (M+H).

I-370: N2-(3-carboxamit-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 95,87%; MS (m/e): 445,24 (M+H).

I-371: N2-(3,5-điisopropyl-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 98,88%; MS (m/e): 448,33 (M+H).

I-372: N2-(3-isopropoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 460,14 (M+H).

I-373: N2-(3-xyano-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 94,66%; MS (m/e): 389,23 (M+H).

I-374: N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,43 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,6, 4H), 7,21 (d, J = 9,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 147,89; LCMS: độ tinh khiết: 97,65%; MS (m/e): 380,24 (M+H).

I-375: N2-(4-flo-3-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,82%; MS (m/e): 436,21 (M+H).

I-376: N2-(3-flo-4-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 97,88%; MS (m/e): 436,21 (M+H).

I-377: N2-(4-clo-3-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 95,28%; MS (m/e): 452,14 (M+H).

I-378: N2-(3-clo-5-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 95,29%; MS (m/e): 452,19 (M+H).

I-379: 5-metyl-N2-(3-metyl-5-triflometoxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 97,81%; MS (m/e): 432,24 (M+H).

I-380: N2-(4-xyano-3-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 97,08%; MS (m/e): 389,07 (M+H).

I-381: N2-(3,5-điflo-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 400,04 (M+H).

I-382: 5-metyl-N2-(4-morpholinometyl)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 85,62%; MS (m/e): 433,28 (M+H).

I-383: N2-(4-clo-3-xyano-5-etyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 90,90%; MS (m/e): 421,24 (M+H).

I-384: N2-[3-(2-metoxy)etoxy-5-triflometyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 86,68%; MS (m/e): 476,27 (M+H).

I-385: N2-(4-điflometoxy-3,5-đimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,79%; MS (m/e): 428,26 (M+H).

I-386: N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-4-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 98,11%; MS (m/e): 453,04 (M+H).

I-387: N2-(4-điflometoxy-3-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 414,08 (M+H).

I-388: N2-(3,5-điflo-4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 93,98%; MS (m/e): 436,22 (M+H).

I-389: N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-3,5-đimetyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 91,03%; MS (m/e): 463,34 (M+H).

I-390: N2-(3-điflometoxy-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 93,39%; MS (m/e): 414,25 (M+H).

I-391: N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-3-metyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 449,14 (M+H).

I-392: N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-4-metyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 98,47%; MS (m/e): 449,11 (M+H).

I-393: N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin besylate muối

LCMS: độ tinh khiết: 94,20%; MS (m/e): 432,23 (M+H).

I-394: N2-(4-clo-3,5-đimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,66%; MS (m/e): 396,14 (M+H).

I-395: N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-3,5-điflo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 471,08 (M+H).

I-396: N2-[3-(1-metoxy-2,2,2-trifloetyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 446,10 (M+H).

I-397: N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy-4-metyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 431,15 (M+H).

I-398: N2-(3,4-điflo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 97,76%; MS (m/e): 370,08 (M+H).

I-399: N2-(3-clo-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 386,04 (M+H).

I-400: N2-(4-clo-3-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 98,43%; MS (m/e): 386,07 (M+H).

I-401: N2-(3-điflometoxy-5-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 92,54%; MS (m/e): 418,18 (M+H).

I-402: N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-5-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,74%; MS (m/e): 453,23 (M+H).

I-403: 5-(5-Metyl-2-m-tolylamino-pyrimiđin-4-ylamino)-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,21 (m, 5H), 6,84 (d, *J* 6,8, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 348 (M+H);

I-404: 5-{2-[4-(3-đimetylamino-propoxy)-3-triflometyl-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,78 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,83 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 11,1, 1H), 7,19 (m, 3H), 4,11 (t, *J* = 5,8, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,13 (m, 5H) ppm; MS (ES) 503 (M+H);

I-405: N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 5,61 (d, *J* = 11,4, 2H), 2,09 (s, 9H), 2,01 (s, 3H), 1,32 (s, 18H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ – 10,15; LCMS: độ tinh khiết: 98,17%; MS (m/e): 598,43 (M+H).

I-406: 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 78,10%; MS (m/e): 486,12 (M+H).

I-407: muối 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin bis-natri

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,18 (br, 4H), 5,41 (d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,88%; MS (m/e): 486,02 (M+H).

I-408: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(3,4,5-triflo)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,6, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,3, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 151,27; LCMS: độ tinh khiết: 99,67%; MS (m/e): 388,15 (MH+).

I-409: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin tosylat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,04 (br, 1H), 9,62 (br, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,21; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 432,09 (MH+).

I-410: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin mesylat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,70 (br, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,23; LCMS: độ tinh khiết: 95,41%; MS (m/e): 432,17 (MH+).

I-411: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin sulfat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,24; LCMS: độ tinh khiết: 98,00%; MS (m/e): 432,15 (MH+).

I-412: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin hyđro clorua

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,36 (br, 1H), 9,70 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 77,24; LCMS: độ tinh khiết: 98,03%; MS (m/e): 432,17 (MH+).

I-413: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin natri

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,80; LCMS: độ tinh khiết: 97,89%; MS (m/e): 432,18 (MH+).

I-414: muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin cholin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,8, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,81 (q, *J* = 4,5, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (t, *J* = 5,1, 2H), 3,07 (s, 9H), 2,04 (s, 3H); ^{19}F

NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,80; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 432,28 (MH+).

I-415: N2-(3,5-điflo-4-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,4, 1H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 69,54, – 128,85; LCMS: độ tinh khiết: 95,67%; MS (m/e): 438,15 (MH+).

I-416: N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy-5-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,00 (br, 1H), 9,37 (br, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,57 (d, J = 9,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 126,51; LCMS: độ tinh khiết: 99,33%; MS (m/e): 435,21 (MH+).

I-417: N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy-4-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (br, 1H), 7,32 (br, 1H), 7,23 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 96,32%; MS (m/e): 435,23 (MH+).

I-418: N2-(4-clo-3-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9,0, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,22 (d, J = 9,3, 1H), 6,93 (t, J = 73, 1H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 96,85 (d, J = 73); LCMS: độ tinh khiết: 97,12%; MS (m/e): 434,09 (MH+).

I-419: 5-(2-(4-isopropylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,32 – 7,01 (m, 7H), 2,80 (dt, J = 13,6, 7,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,9, 6H); LCMS (*m/z*): 376 (MH^+).

I-420: 5-(2-(4-tert-butylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,23 (br s, 5H), 7,12 (d, *J* = 8,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,21 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 390 (MH^+).

I-421: 5-(2-(p-toluidino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,32 – 7,13 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 8,2, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 348 (MH^+).

I-422: 5-(2-(3-(isopropoxymetyl)-4-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 – 7,11 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,1, 6H); LCMS (*m/z*): 436 (MH^+).

I-423: 5-(2-(3-(1-hyđroxyetyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{21}H_{21}N_5O_4$. MS (ESI) *m/z* 408,12 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H, N*H*), 8,31 (s, 1H, N*H*), 8,13 (s, 1H, N*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,30 (m, 2H, Ar*H*), 7,25-7,14 (m, 2H, Ar*H*), 7,07 (s, 1H, Ar*H*), 6,40 (s, 1H, Ar*H*), 4,44 (q, *J* = 6,4, 1H, C*H*), 2,07 (s, 3H, OCH_3), 1,17 (d, *J* = 9,0, 3H, CH_3).

I-424: 5-[2-(3-Clo-4-hyđroxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 384 (M+H);

I-425: 5-[2-(4-Hyđroxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 350 (M+H);

I-426: 5-{2-[4-(2-đimetylamino-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12,03 – 11,73 (s, 1H), 10,42 – 10,23 (s, 1H), 9,64 – 9,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,25 (d, *J* = 12,2, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,11 (s, 3H) ppm; MS (ES) 368 (M+H);

I-427: 5-(2-(3-metoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 446,10.

I-428: 5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 392,09.

I-429: 5-(2-(4-metoxy-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 392,13.

I-430: 7-flo-5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 12,9, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (br s, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,18 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 396,05.

I-431: 7-flo-5-(2-(4-metoxy-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 12,1, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 9,4, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 396,05.

I-432: 5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 6,9, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,3, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 396,14.

I-433: muối 5-(2-(4-(điflometoxy)-3-(flometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,00 (t, *J* = 63,9, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 2,08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 432 (MH^+).

I-434: N2-(4-xyano-3-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,88 (br, 1H), 9,32 (br, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (br, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 4H), 6,99 (t, *J* = 73, 1H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 97,46 (d, *J* = 73); LCMS: độ tinh khiết: 97,87%; MS (m/e): 425,19 (MH+).

I-435: N2-(3-điflometoxy-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,94 (br, 1H), 8,75 (br, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,27 (s, 3H), 7,07 (t, *J* = 73, 1H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 97,82 (d, *J* = 73); LCMS: độ tinh khiết: 99,34%; MS (m/e): 418,20 (MH+).

I-436: muối 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin natri

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,5, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,96 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 98,47%; MS (m/e): 376,27 (MH+).

I-437: muối N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin natri

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,6, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 148,58; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 380,11 (MH+).

I-438: 5-(2-(3-(điflometyl)-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{17}F_2N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 398,13 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H, N*H*), 9,43 (s, 1H, N*H*), 8,76 (s, 1H, N*H*), 7,87 (s, 1H, Ar*H*), 7,73-7,53 (m, 3H, Ar*H*), 7,08-7,05 (m, 2H, Ar*H*, C*H*), 6,88 (s, 1H, Ar*H*), 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,09 (s, 3H, CH_3).

I-439: 5-(2-(3-(flometyl)-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{18}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 380,15 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H, N*H*), 9,01 (s, 1H, N*H*), 8,37 (s, 1H, N*H*), 8,11 (s, 1H, Ar*H*), 7,85 (s, 1H, Ar*H*), 7,63 (s, 1H, Ar*H*), 7,48 (m, 1H, Ar*H*), 7,29-7,20 (m, 2H, Ar*H*), 6,98 (d, *J* = 8,2, 1H, Ar*H*), 5,19 (d, *J* = 53,3, 2H, CH_2), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,07 (s, 3H, CH_3).

I-440: muối 5-(2-(3-(điflometyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 6,8, 2,0, 2H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 1,8, 1H), 6,93 – 6,50 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 414 (MH^+).

I-441: 5-(2-(4-d_3-metoxy-3-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{13}D_3F_3N_5O_3$. MS (ESI) *m/z* 435,13 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H, N*H*), 9,59 (s, 1H, N*H*), 9,00 (s, 1H, N*H*), 7,85 (s, 1H, Ar*H*), 7,75-7,68 (m, 2H, Ar*H*), 7,23-7,21 (m, 3H, Ar*H*), 7,10 (d, *J* = 9,0, 1H, Ar*H*), 2,10 (s, 3H, CH_3).

I-442: muối 5-(2-(4-(điflometoxy)-3-(điflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92- 7,84 (m, 3H), 7,34 – 7,18 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 9,2, 1H), 6,93 (t, *J* = 26,9, 1H), 2,09 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 450 (MH^+).

I-443: 5-(5-metyl-2-(4-metyl-3-(pyriđin-4-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 4,9, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 9,1, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 425 (MH^+).

I-444: 5-(5-metyl-2-(4-metyl-3-(pyriđin-3-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,7, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,52 (br s, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 425 (MH^+).

I-445: 5-(2-(3-axetyl-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$. MS (ESI) *m/z* 444,11 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,48 (s, 1H, N*H*), 9,57 (s, 1H, N*H*), 8,46 (s, 1H, N*H*), 8,37 (d, *J* = 5,9, 2H, Ar*H*), 7,95 (s, 1H, Ar*H*), 7,60 (s, H, Ar*H*), 7,28-7,16 (m, 3H, Ar*H*), 2,45 (s, 3H, CH_3), 2,10 (s, 3H, CH_3).

I-446: 5-(2-(3-(1-hyđroxyetyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{21}H_{18}F_3N_5O_3$. MS (ESI) *m/z* 446,10 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H, N*H*), 8,39 (s, 1H, N*H*), 8,14 (s, 1H, N*H*), 7,97 (s, 1H, Ar*H*), 7,91 (s, 1H, Ar*H*), 7,75 (s, 1H, Ar*H*), 7,30-7,27 (m, 2H, Ar*H*), 7,20-7,17 (m, 1H, Ar*H*), 7,09 (s, 1H, Ar*H*), 4,54 (q, *J* = 6,4, 1H, C*H*), 2,01 (s, 3H, CH_3), 1,19 (d, *J* = 6,4, 3H, CH_3).

I-447: 5-[2-(4-d_3-Metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 12,2, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 9,1, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm; MS (ES) 367 (M+H);

I-448: 5-[2-(3-Clo-4-d_3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,76 – 11,48 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 11,3, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 401 (M+H);

I-449: 5-{2-[4-(2-Đietylamino-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,99 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,84 – 9,67 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,9, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2, 6H) ppm; MS (ES) 449 (M+H);

I-450: N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,6, 2H), 7,34 (s, 2H), 5,64 (d, *J* = 11,1, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,32 (s, 18H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 147,62; ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ – 10,18; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 602,26 (MH+).

I-451: muối N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin bis-natri

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,85 (br, 1H), 7,73 (br, 2H), 7,20 (br, 4H), 5,42 (d, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 89,35%; MS (m/e): 490,03 (MH+).

I-452: 5-(2-(3,4-đimetoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,88 (br s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 408,01.

I-453: 5-(2-(3,4-đimetoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 422,11.

I-454: 5-(2-(3,4-đimetoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-flobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 13,0, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 426,08.

I-455: 5-{2-[3-Clo-4-(2-đietylamino-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,59 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,0, 6H) ppm; MS (ES) 484 (M+H);

I-456: 5-[2-(2,4-điflo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,1, 15,4, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,93 (t, *J* = 8,7, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm; MS (ES) 370 (M+H);

I-457: 5-(5-metyl-2-(3-(1-(metylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 459,14 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H, N*H*), 8,39 (s, 1H, N*H*), 8,21 (s, 1H, N*H*), 7,95-7,91 (m, 2H, Ar*H*), 7,75 (s, 1H, Ar*H*), 7,32-7,11 (m, 4H, Ar*H*), 3,57-3,44 (m, 4H, C*H*, CH_3), 2,10 (s, 3H, CH_3), 1,15 (d, *J* = 6,5, 3H, CH_3).

I-458: 5-(2-(3-clo-4,5-đimetoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 428,19.

I-459: 5-(2-(3,5-đimetyl-4-(2-morpholinoetoxy)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,07 – 4,03 (m, 4H), 3,84 –

3,79 (m, 2H), 3,63 – 3,60 (m, 4H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 491,14.

I-460: 5-(5-metyl-2-(3-(1-(metylamino)butyl)-5-(triflometyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 487,15 $(M+1)^+$.

I-461: 5-(2-(3-(1-(xyclopropylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 485,14 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H, N*H*), 8,40 (s, 1H, N*H*), 7,91 (s, 1H, Ar*H*), 7,77 (s, 1H, Ar*H*), 7,26-7,13 (m, 5H, Ar*H*), 4,07 (m, 1H, C*H*), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,77 (m, 1H, C*H*), 1,13 (d, *J* = 6,5, 3H, CH_3), 0,22-016 (m, 4H, $2CH_2$).

I-462: 5-(2-(3-(1-(etylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 473,16 $(M+1)^+$.

I-463: 5-(5-metyl-2-(3-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 499,16 $(M+1)^+$.

I-464: 5-(2-(3-(1-(azetidin-1-yl)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 485,14 $(M+1)^+$.

I-465: 5-(2-(3-(1-(xyclobutylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 499,18 $(M+1)^+$.

I-466: 5-[2-(2,5-điflo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 5,6, 2H), 7,18 (d, *J* = 9,2, 2H), 6,77 – 6,62 (m, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 370 (M+H);

I-467: 5-[2-(2,3-điflo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 10,7, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,99 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,08 (s, 3H) ppm; MS (ES) 370 (M+H);

I-468: 5-[2-(2-Flo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,31 (s br, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,90 – 7,76 (m, *J* = 8,8, 2H), 7,44 – 7,28 (m, *J* = 9,8, 2H), 7,24 – 7,08 (m, 2H), 7,07 – 6,92 (m, 2H), 2,07 (s, 5H) ppm; MS (ES) 352 (M+H);

I-469: N-Xyclobutyl-3-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-5-triflometyl-benzamit

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 7,5, 1H), 8,10 – 7,90 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,15 (s, 3H), 4,38 (dd, *J* = 8,1, 16,1, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10 – 1,92 (m, 4H), 1,76 – 1,57 (m, 2H) ppm; MS (ES) 499 (M+H);

I-470: 5-[2-(4-Flo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,62 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 – 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 5,3, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,1, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,9, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 352 (M+H);

I-471: 5-(2-(4-flo-3-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 8,58 (d, *J* = 6,1, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,9, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,7, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 7,18(s, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,7, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,12 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 429 (MH^+).

I-472: 5-(2-(4-flo-3-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,8, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,8, 2H), 7,43 (dd, *J* = 14,9, 9,8, 2H), 7,25 (t, *J* = 9,8, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,9, 1H), 2,12 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 429 (MH^+).

I-473: 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$. MS (ESI) *m/z* 486,49 $(M+1)^+$.

I-474: 5-(2-(3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 376,24.

I-475: 7-metyl-5-(5-metyl-2-(3,4,5-trimetylphenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 (s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 390,28.

I-476: 5-(2-(4-flo-3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,14 (d, J = 6,4, 2H), 7,10 (br s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 394,25.

I-477: 5-[5-Metyl-2-(2,3,4,5-tetraflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,02 – 8,81 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 – 7,77 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,28 – 7,13 (m, J = 9,6, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 406 (M+H);

I-478: N2-(3-xyano-5-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,15 (t, J = 73, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,10 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 98,22 (d, J = 73); LCMS: độ tinh khiết: 98,34%; MS (m/e): 425,09 (MH+).

I-479: 5-metyl-N2-(3-metyl-5-triflometyl)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,92; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 416,02 (MH+).

I-480: 5-[5-Metyl-2-(2,3,5-triflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,87 – 8,65 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 1H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 388 (M+H);

I-481: 5-[5-Metyl-2-(2,4,5-triflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 – 7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,8, 18,5, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,5, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 388 (M+H);

I-482: 5-(5-metyl-2-(3-metyl-4-(pyriđin-4-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format muối

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,45 (d, *J* = 7,2, 2H), 8,37 (d, *J* = 9,9, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,61 – 6,53 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 425 (MH^+).

I-483: muối 5-(5-metyl-2-(3-metyl-4-(pyriđin-3-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,57 – 8,48 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 424 (MH^+).

I-484: 5-(2-(3-flo-4-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,29 – 8,25 (m, 3H), 7,81 (t, *J* = 8,8, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 4H), 6,58 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,48 (d, *J* = 15,7, 1H), 2,27 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 429 (MH^+).

I-485: N2-(3,4-đimetoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (br, 2H), 7,20 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 75,83; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 462,24 (MH+).

I-486: muối 5-(2-(4-metoxy-3-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,8, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

I-487: muối 5-(2-(4-metoxy-3-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 3H), 6,96 (dd, *J* = 12,8, 9,1, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

I-488: 5-(2-(3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-flobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 12,2, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 380,06.

I-489: 7-flo-5-(5-metyl-2-(3,4,5-trimetylphenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 12,4, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 394,10.

I-490: 7-flo-5-(2-(4-flo-3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 12,4, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 398,06.

I-491: 5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,2, 1,4, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,2, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (br s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 410,02.

I-492: 7-flo-5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 13,0, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (br d, *J* = 6,7, 1H), 7,01 (br d, *J* = 5,1, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 414,05.

I-493: N2-(3,4-đimetyl-2-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,4, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 145,07; LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 380,15 (MH+).

I-494: muối 5-(2-(3-metoxy-4-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (d, *J* = 7,4, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,4, 3H), 7,68 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,36 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

I-495: N2-(3-clo-5-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,78 (br, 1H), 9,08 (br, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (t, *J* = 73, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 97,32%; MS (m/e): 434,02 (MH+).

I-496: 5-[2-(3-Clo-4-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,59 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,25 (d, *J* = 10,5, 3H), 6,93 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 398 (M+H);

I-497: 5-[2-(3-Clo-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,55 (s br, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 – 7,07 (m, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436/438 (M+H);

I-498: 5-[2-(2-Metoxy-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 10,0, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 – 7,04 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm; MS (ES) 432 (M+H);

I-499: 5-(2-(o-toluidino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{19}H_{17}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 348,23 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H, N*H*), 8,11 (s, 1H, N*H*), 7,98 (s, 1H, Ar*H*), 7,78 (s, 1H, Ar*H*), 7,53 (d, *J* = 7,9, 1H, Ar*H*), 7,36-7,28 (m, 1H, Ar*H*), 7,14 (s, 1H, Ar*H*), 7,11-7,04 (m, 3H, Ar*H*), 6,96-6,91 (m, 1H, Ar*H*), 2,16 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3).

I-500: 5-(2-(2,3-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 362,21 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H, N*H*), 8,12 (s, 1H, N*H*), 8,11 (s, 1H, N*H*, Ar*H*), 7,74 (s, 1H, Ar*H*), 7,39 (d, *J* = 8,8, 1H, Ar*H*), 7,26-7,21 (m, 2H, Ar*H*), 7,02-6,97 (m, 2H, Ar*H*), 6,90-6,88 (m, 1H, Ar*H*), 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,03 (s, 3H, CH_3), 2,00 (s, 3H, CH_3).

I-501: 5-(2-(2,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 362,21 $(M+1)^+$.

I-502: 5-(2-(2-etylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 362,21 $(M+1)^+$.

I-503: 5-(2-(3-etylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 362,21 $(M+1)^+$.

I-504: 5-(2-(4-etylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 362,21 $(M+1)^+$.

I-505: muối của axit 5-(2-(3-flo-4-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetic

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,63 (d, *J* = 6,4, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 – 8,17 (m, 1H), 7,50 – 7,25 (m, 5H), 6,57 (dd, *J* = 8,5, 1,9, 1H), 6,48 (d, *J* = 14,6, 1H), 2,32 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 429 (MH^+).

I-506: muối 5-(2-(3-metoxy-4-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,6, 5,4, 1H), 7,28 (d, *J* = 4,2, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 5,7, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 441 (MH^+).

I-507: 5-(2-(2,4-điflo-3-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,8, 5,6, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,7, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (br s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 414,05.

I-508: 5-(2-(2,4-điflo-3-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-flobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 12,6, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 10,9, 1,7, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,7, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 418,06.

I-509: muối 5-(2-(4-(6-clopyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5,1H), 7,94 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 5H), 7,36 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 445 (MH^+).

I-510: muối 5-(2-(4-(6-(3-(đimetylamino)propoxy)pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,6, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,45 (d, *J* = 12,6, 2H), 3,51 (d, *J* = 9,2, 2H), 3,14 (dd, *J* = 24,6, 12,0, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 509 (MH^+).

I-511: muối 5-(2-(4-(6-(3-(đimetylamino)propoxy)pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,6, 1H), 4,36 (t, *J* = 6,1, 2H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,1, 6H), 2,16 – 2,07 (m, 5H); LCMS (*m/z*): 512 (MH^+).

I-512: muối 5-(5-metyl-2-(4-(6-morpholinopyriđin-3-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (s,1H), 7,87 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,47 (q, *J* = 8,6, 4H), 7,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,73 – 3,68 (m, 4H), 3,52 – 3,47 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), LCMS (*m/z*): 496 (MH^+).

I-513: 5-(2-(2-flo-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{19}H_{16}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 366,19 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H, N*H*), 8,23 (s, 1H, N*H*), 8,11 (s, 1H, N*H*), 7,83 (s, 1H, Ar*H*), 7,68-7,64 (m, 1H, Ar*H*), 7,37-7,29 (m, 2H, Ar*H*), 7,12 (d, *J* = 8,6, 1H, Ar*H*), 6,92-6,84 (m, 2H, Ar*H*), 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,07 (s, 3H, CH_3).

I-514: 5-(2-(2-flo-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{19}H_{16}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 366,20 $(M+1)^+$.

I-515: 5-(2-(2-flo-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{19}H_{16}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 366,16 $(M+1)^+$.

I-516: N2-(3-điflometoxy-5-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,26 – 7,11 (m, 5H), 7,00 (t, *J* = 74, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,88%; MS (m/e): 414,31 (MH+).

I-517: muối canxi 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,08 (br, 1H), 7,84 (br, 1H), 7,60 (br, 2H), 7,21 (br, 2H), 5,44 (d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 486,39 (MH+).

I-518: 5-[5-Metyl-2-(2-metyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 8,7, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 416 (M+H);

I-519: 5-(2-(5-axetyl-2-flophenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{16}FN_5O_3$. MS (ESI) *m/z* 394,33 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,46 (s, 1H, N*H*), 8,58 (s, 1H, N*H*), 8,32-8,28 (m, 2H, N*H*, Ar*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,64-7,60

(m, 1H, Ar*H*), 7,37-7,29 (m, 3H, Ar*H*), 7,06 (d, *J* = 8,6, 7H, Ar*H*), 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3).

I-520: 5-(2-(2-clophenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,62 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 367,98.

I-521: 5-(2-(2-clo-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,26 – 7,25 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,0, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 382,01.

I-522: N4-(7-clo-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-metyl-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,92 (br, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,26%; MS (m/e): 410,39 (MH+).

I-523: 5-(2-(2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{18}FN_5O_3$. MS (ESI) *m/z* 396,36 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,25-8,21 (m, 3H, 3N*H*), 7,82 (s, 1H, Ar*H*), 7,63 (d, *J* = 8,0, 1H, Ar*H*), 7,37-7,30 (m, 2H, Ar*H*), 7,16-7,09 (m, 2H, Ar*H*), 7,00-6,95 (m, 1H, Ar*H*), 2,06 (s, 3H, CH_3), 1,17 (d, *J* = 5,3, 3H, CH_3).

I-524: N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-7-clo-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,45 (br, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,64 (d, *J* = 10,8, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,33 (s, 18H); ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ – 10,08; LCMS: độ tinh khiết: 94,23%; MS (m/e): 632,57 (MH+).

I-525: N4-[7-clo-3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-5-metyl-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin

1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 5,50 (d, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 520,41 (MH+).

I-526: muối 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin magie

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,60 (br, 2H), 7,20 (br, 4H), 5,42 (d, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,02 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 94,72%; MS (m/e): 486,41 (MH+).

I-527: 5-[2-(4-Iodo-3,5-đimetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 10,27 – 10,04 (m, 1H), 9,74 – 9,54 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 488 (M+H);

I-528: muối N4-[7-clo-3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-5-metyl-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin bis-natri

LCMS: độ tinh khiết: 91,57%; MS (m/e): 520,38 (MH+).

I-529: 5-(2-(3,5-đimetoxy-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 6,74 (s, 2H), 3,57 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 408,40.

I-530: 5-(2-(2-flo-4,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{18}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 380,21 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H, N*H*), 8,14 (s, 1H, N*H*), 8,06 (s, 1H, N*H*), 7,80 (s, 1H, Ar*H*), 7,47 (d, *J* = 8,4, 1H, Ar*H*), 7,36-7,28 (m, 2H, Ar*H*), 7,11 (d, *J* = 8,6, 1H, Ar*H*), 6,97 (d, *J* = 12,2, 1H, Ar*H*), 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3), 1,96 (s, 3H, CH_3).

I-531: muối 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin bis-cholin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (br, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 5,39 (d, *J* = 7,2, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,41 (t, *J* = 4,8, 4H), 3,04 (s, 18H), 2,14 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,26%; MS (m/e): 486,39 (MH+).

I-532: 5-(2-(2-flo-4-metyl-3-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{15}F_4N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 434,16 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H, N*H*), 8,53 (s, 1H, N*H*), 8,33 (s, 1H, N*H*), 7,99-7,92 (m, 1H, Ar*H*), 7,84 (s, 1H, Ar*H*), 7,34-7,31 (m, 1H, Ar*H*), 7,26 (s, 1H, Ar*H*), 7,13-7,10 (m, 1H, Ar*H*), 7,05 (d, *J* = 8,6, 1H, Ar*H*), 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,07 (s, 3H, CH_3).

I-533: 5-(2-(2-flo-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo [*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 6,7, 3,2, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,9, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 20,6, 9,3, 2H), 6,51 – 6,45 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 382 (MH^+).

I-534: 5-(2-(2-flo-3,4,5-trimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo [*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{21}H_{18}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 394,38 $(M+1)^+$.

I-535: 5-(2-(3-metoxy-4,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 392,26.

I-536: Natri (5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metyl-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,72 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,41 (d, *J* = 5,9, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LRMS (M–) *m/z* 500,17.

I-537: N2-(3,4-đimetyl-5-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 12,6, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 133,44; LCMS: độ tinh khiết: 99,82%; MS (m/e): 380,40 (MH+).

I-538: Natri (5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,67 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,7, 2,1, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,4, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 2H), 5,41 (d, *J* = 6,1, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LRMS (M–) *m/z* 504,10.

II-1: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-đimetylaminopyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 378,06 (M+H), 376,10 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,20 – 8,06 (m, 1H), 8,08 – 7,93 (m, 1H), 7,92 – 7,77 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,98 – 6,83 (m, 1H), 3,06 (d, *J* = 4,2, 6H), 2,12 (s, 3H) ppm.

II-2: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-((*1R,4R*)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, *J* = 2,2 và 8,8 Hz), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,36 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,48 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,38 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 3,25 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 2,82 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 1,76 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz).

II-3: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 447,11 (M+H), 445,23 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,33 (s, 3H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 6,58 – 6,43 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,48 (m, 6H), 2,01 (m, 2H) ppm.

II-4: N4-(3-n-propylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, N*H*), 9,43 (s, N*H*), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 11,1, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,39-

3,70 (m, 10H), 2,83 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,61 (tq, *J* = 12,9, 17,3, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,4, 3H).

II-5: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-tert-butyloxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, N*H*), 8,84 (s, N*H*), 8,39 (s, N*H*), 8,26 (s, H), 8,10 (s, H), 7,80 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 12,4, H), 7,02 (d, *J* = 9,0, H), 6,86 (d, *J* = 5,5, H), 6,70 (d, *J* = 12,8, H), 3,28-3,44 (m, 8H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

II-6: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metylpiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, N*H*), 9,50 (s, N*H*), 9,21 (s, N*H*), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 23,2, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,28 (d, *J* = 38,7, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,9, 1H), 3,65 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 12,7, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,73 – 1,45 (m, 3H), 1,06 (t, *J* = 14,0, 2H), 0,89 (d, *J* = 6,2, 3H).

II-7: N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, N*H*), 9,73 (s, N*H*), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 11,0, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 6,1, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 9,3, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 15,6, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,7, 6H).

II-8: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-triflometoxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, N*H*), 8,40 – 8,21 (m, 2N*H*), 8,11 (s, 1H), 7,96 – 7,74 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,73 – 3,25 (m, 8H), 2,06 (s, 3H).

II-9: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metoxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, N*H*), 8,72 (s, N*H*), 8,29 (s, N*H*), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 – 7,09 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 3,64-3,40 (m, 11H), 2,08 (s, 3H).

II-10: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, N*H*), 8,79 (s, N*H*), 8,23 (s, N*H*), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 15,2, 2H), 7,38 (dd, *J* = 17,9, 48,5, 2H), 7,15 (d, *J* = 6,1, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,2, 1H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,05 (s, N*H*).

II-11: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(3-metyl-4-tert-butoxycacbonyl piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, N*H*), 11,55 (s, N*H*), 8,76 (s, N*H*), 8,24 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 11,4, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,6, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,5, 21,3, 2H), 3,76 (d, *J* = 13,1, 1H), 3,67 – 3,41 (m,1H), 3,09 (t, *J* = 12,2, 1H), 2,89 (dd, *J* = 4,0, 13,0, 1H), 2,67 (dd, *J* = 6,8, 16,2, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,6, 3H).

II-12: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(3-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, N*H*), 8,79 (s, N*H*), 8,40 (s, N*H*), 8,21 (s, 1H), 7,92 – 7,75 (m, 2H), 7,39 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,25 – 3,94 (m, 1H), 3,21 (d, *J* = 9,8, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,88 (dd, *J* = 13,5, 22,1, 3H), 2,64 (dd, *J* = 13,3, 26,8, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,2, 3H).

II-13: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 – 8,28 (m, 2H), 7,87 – 7,84 (m, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,40 – 3,37 (m, 4H, chồng lên nhau với H_2O), 2,44 – 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 433,52.

II-14: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 437,54; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (br s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,28 – 8,27 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,84 (br d, *J* = 8,9, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,40 – 3,36 (m, 4H, chồng lên nhau với H_2O), 2,44 – 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

II-15: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 432,55; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,3, 9,1, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,37 – 3,34 (m, 4H, chồng lên nhau với H_2O), 2,44 – 2,41 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

II-16: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (br d, *J* = 2,3, 1H), 8,00 (br d, *J* = 3,8, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,3, 9,1, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,7, 8,2, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,7, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,40 – 3,37 (m, 4H, chồng lên nhau với H_2O), 2,44 – 2,41 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); LCMS (M+) *m/z* 436,50.

II-17: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 420,01; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,74 – 3,71 (m, 4H), 3,46 – 3,43 (m, 4H), 2,18 (s, 3H);.

II-18: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 423,98; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,1, 1H), 8,02 (br d, *J* = 9,0, 1H), 7,41–7,39 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 3H), 3,79 – 3,76 (m, 4H), 3,54 – 3,51 (m, 4H).

II-19: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,61 (s, 2H), 9,79 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,4, 1H), 7,92 (br d, *J* = 8,8, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (br d, *J* = 8,8, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,1, 1H), 3,78 – 3,75 (m, 4H), 3,50 – 3,47 (m, 4H); LCMS (M+) *m/z* 423,00.

II-20: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 460,54; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (br d, *J* = 8,4, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (br d, *J* = 9,0, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,37 – 3,34 (m, 7H, partially chồng lên nhau với H_2O), 3,27 (s, 3H), 2,43 – 2,40 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

II-21: N4-(1,3-đimetylbenzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (M+) *m/z* 464,49; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,03 (d, *J* = 3,8, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8, 1H), 3,37 (m, 7H, chồng lên nhau với H_2O), 3,27 (s, 3H), 2,48 – 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

II-22: N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,1, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

II-23: muối N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,0, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,8, 18,6, 2H), 6,90 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,33 (d, *J* = 10,3, 2H), 3,50 (d, *J* = 8,6, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (d, *J* = 9,0, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

II-24: N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,03 (d, *J* = 3,7, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,9, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 7H).

II-25: Tổng hợp 6-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 11,7, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,9, 1H), 4,34-4,31 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

II-26: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 447 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,54 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 2,92 (s, 4H), 2,48 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

II-27: N4-(benzimiđazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 446 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 10,51 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,06 (d, 2H, *J* = 9,9 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,10 (q, 1H, *J* = 5,1 Hz), 3,15 (d, 2H, *J* = 3,9 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,51 (d, 2H, *J* = 12,0 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

II-28: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 459 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,35 (s, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,50 (t, 2H, *J* = 3,6 Hz), 3,37 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,82 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz).

II-29: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 463 (M+H).

II-30: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 451 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 2,92 (s, 4H), 2,48 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

II-31: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo [2,2,1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 445 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, *J* = 2,2 và 8,8 Hz), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,36 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,48 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,38 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 3,25 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 2,82 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 1,76 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz).

II-32: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 432 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, *J* = 2,4), 7,31 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,39 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,68 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,60 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,38 (m, 1H), 3,14 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 2,05 (s, 3H),1,88 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 1,80 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz).

II-33: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1] heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 448 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 2,4 và 8,5 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,48 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,60 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,48 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 3,38 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 2,96 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 1,91 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz).

II-34: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 436 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 2,4 và 8,7 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,73 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 3,60 (d, 1H, *J* = 7,2

Hz), 3,41 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 3,16 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 1,88 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 1,81 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz).

II-35: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(1-metylpiperiđin-4-yl)aminopyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 99,48%; MS (m/e): 447,31 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,88 (br, 1H), 9,41 (br, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (br, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,60 (br, 1H), 3,77 (br, 1H), 3,47 (d, *J* = 12,0, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,79 (d, *J* = 3,6, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 12,3, 2H), 1,60 (q, *J* = 13,5, 2H).

II-36: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(1H-piperiđin-4-yl)aminopyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 99,62%; MS (m/e): 433,25 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (br, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,24 (d, *J* = 12,9, 2H), 3,27 (br, 1H), 2,86 (t, *J* = 13,2, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 10,8, 2H), 1,40 (q, *J* = 12,6, 2H).

II-37: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(8-metyl-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-3-yl)aminopyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 95,17%; MS (m/e): 473,37 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,81 (br, 1H), 9,37 (br, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,20 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 3,82 (br, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,5, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

II-38: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-(8-metyl-2,8-điazabixyclo[3,2,1] octan-2-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 459,06 (M+H); ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8,33 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,69-6,61 (m, 7H), 4,52 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,52 (m, 6H), 2,40-2,18 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

II-39: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-triflometyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 501 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,43 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 2,96 (t, 4H, *J* = 4,8 Hz), 2,44 (br s, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

II-40: N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-flo-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS (*m/z*): 463 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 4,00 (br s), 3,57 (m, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,94 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz).

II-41: tert-butyl este của axit (*S*)-2-metyl-4-{5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-yl}-piperazin-1-carboxylic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85–7,76 (m, 2H), 7,34–7,28 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,1, 1H), 3,89 (d, *J* = 12,2, 2H), 2,52–2,38 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,0, 3H) ppm; MS (ES) 533 (M+H).

II-42: 5-[5-Metyl-2-(pyriđin-3-ylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 – 7,89 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,10 – 7,28 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 2,28 (s, 3H) ppm; MS (ES) 335 (M+H).

II-43: 5-[2-(6-Metansulfonyl-pyriđin-3-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 – 7,83 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,11 – 7,23 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) ppm; MS (ES) 413 (M+H).

II-44: 5-{5-Metyl-2-[6-((*S*)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyriđin-3-ylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 433 (M+H)

II-45: 5-{5-Metyl-2-[6-(piperazin-1-cacbonyl)-pyriđin-3-ylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 447 (M+H)

II-46: 5-{2-[6-(4-Xyclopropylmetyl-piperazin-1-cacbonyl)-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 501 (M+H)

II-47: 5-{2-[6-(4-Isobutyl-piperazin-1-cacbonyl)-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 503 (M+H)

II-48: tert-butyl este của axit 5-{3-flo-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-yl}-hexahyđro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 – 7,94 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,14 – 7,33 (m, 3H), 3,14 (dd, *J* = 11,0, 3,0 Hz, 4H), 2,87 (br. s., 4H), 2,48 (br. s., 2H), 2,06 (s, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm; MS (ES) 563 (M+H).

II-49: tert-butyl este của axit 5-{3-flo-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-yl}-2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,92 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,14 – 7,36 (m, 3H), 4,59 (br. s., 1H), 4,36 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 2,40 – 2,57 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,73 – 1,92 (m, 2H), 1,37 (s, 9H) ppm; MS (ES) 549 (M+H).

II-50: 5-{2-[5-Flo-6-(hexahyđro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 – 7,98 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,14 – 7,39 (m, 3H), 3,10 (dd, *J* = 11,0, 3,0 Hz, 4H), 2,82 (br. s., 4H), 2,49 (br. s., 2H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 463 (M+H).

II-51: 5-{2-[6-(2,5-Điaza-bixyclo[2,2,1]hept-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 449 (M+H)

II-52: 5-{2-[6-(5-Xyclopropylmetyl-hexahyđro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 – 7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,16 – 2,98 (m, 2H),

2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 2H), 2,50 (d, *J* = 6,9, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,01 – 0,78 (m, 1H), 0,45 (s, 2H), 0,14 (s, 2H) ppm; MS (ES) 517 (M+H).

II-53: 5-{2-[6-(5-Xyclopropancacbonyl-hexahyđro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1,54 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 10,8, 2H), 3,99 – 3,73 (m, 2H), 3,56 (m, 5H), 3,12 – 2,77 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,82 – 1,64 (m, 1H), 0,69 (s, 4H) ppm; MS (ES) 531 (M+H).

II-54: 5-{2-[6-(5-Xyclopropylmetyl-2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]hept-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,11 – 8,81 (m, 1H), 8,60 – 8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 – 7,96 (m, 1H), 7,97 – 7,75 (m, 1H), 7,43 – 6,95 (m, 2H), 3,03 – 2,84 (m, 1H), 2,91 – 2,64 (m, 2H), 2,46 – 2,32 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95 – 1,62 (m, 2H), 1,05 – 0,58 (m, 1H), 0,51 – 0,26 (m, 2H), 0,24 – 0,07 (m, 2H); ppm; MS (ES) 503 (M+H).

II-55: (*R*)-5-(2-(6-(3,4-đimetylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{26}N_8O_2$. MS (ESI) m/z 447,57 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H, N*H*), 8,27 (s, 1H, N*H*), 8,25 (s, 1H, N*H*), 8,18 (s, 1H, Ar*H*), 7,85-7,76 (m, 2H, Ar*H*), 7,34-7,28 (m, 2H, Ar*H*), 7,20-7,15 (m, 1H, Ar*H*), 6,67 (d, *J* = 9,1, 1H, Ar*H*), 3,89 (d, *J* = 12,2, 2H, CH_2), 2,90-2,74 (m, 3H, C*H*, CH_2), 2,52-2,38 (m, 2H, CH_2), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3), 1,04 (d, *J* = 6,0, 3H, CH_3).

II-56: (*R*)-5-(2-(6-(4-(xyclopropylmetyl)-3-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{26}H_{30}N_8O_2$. MS (ESI) m/z 487,62 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H, N*H*), 8,26 (s, 1H, N*H*), 8,23 (s, 1H, N*H*), 8,19 (s, 1H, Ar*H*), 7,84-7,76 (m, 2H, Ar*H*), 7,34-7,28 (m, 2H, Ar*H*), 7,20-7,14 (m, 1H, Ar*H*), 6,67 (d, *J* = 9,5, 1H, Ar*H*), 3,79 (d, *J* = 12,1, 2H, CH_2), 3,52 (d, *J* = 13,3, 2H, CH_2), 3,06-2,84 (m, 3H, C*H*, CH_2), 2,62-2,42 (m, 2H, CH_2), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,02 (d, *J* = 5,5, 3H, CH_3), 0,89-0,78 (m, 1H, C*H*), 0,50-0,37 (m, 2H, CH_2), 0,12-0,02 (m, 2H, CH_2).

II-57: (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(3-metyl-4-(2,2,2-trifloaxetyl)piperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{23}F_3N_8O_3$. MS (ESI) m/z 529,53 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H, N*H*), 8,28 (s, 1H, Ar*H*), 8,12 (s, 1H, N*H*), 7,85 (s, 1H, N*H*), 7,84-7,77 (m, 2H, Ar*H*), 7,35-7,28 (m, 2H, Ar*H*), 7,19-7,16 (m, 1H, Ar*H*), 6,74-6,68 (m, 1H, Ar*H*), 4,21-3,54 (m, 7H, C*H*, 3CH_2), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3), 1,20 (d, J = 6,8, 3H, CH_3).

II-58: (*R*)-đietyl 2-metyl-4-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)piperazin-1-ylphosphonat

$C_{26}H_{33}N_8O_5P$. MS (ESI) m/z 569,03 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H, N*H*), 11,67 (s, 1H, N*H*), 8,15 (s, 1H, Ar*H*), 7,79 (s, 1H, Ar*H*), 7,70-7,67 (m, 1H, Ar*H*), 7,28-7,20 (m, 2H, Ar*H*), 6,74-6,71 (m, 1H, Ar*H*), 6,61-6,54 (m, 1H, Ar*H*), 3,96-3,54 (m, 11H, C*H*, 5CH_2), 2,48 (s, 3H, CH_3), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,24-1,08 (m, 6H, 2CH_3).

II-59: 5-(2-(6-(4,4-điflopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{22}H_{21}F_2N_7O_2$. MS (ESI) m/z 454,02 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H, N*H*), 8,40 (s, 1H, N*H*), 8,27 (s, 1H, Ar*H*), 8,11 (s, 1H, Ar*H*), 7,83-7,80 (m, 1H, Ar*H*), 7,29-7,17 (m, 2H, Ar*H*), 6,81 (d, J = 9,1, 1H, Ar*H*), 6,54 (s, 1H, Ar*H*), 3,68-3,48 (m, 4H, 2CH_2), 2,06 (s, 3H, CH_3), 1,98-1,87 (m, 4H, 2CH_2).

II-60: 5-(2-(6-(4,4-đimetylpiperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{27}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 446,54 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H, N*H*), 8,94 (s, 1H, N*H*), 8,59 (s, 1H, N*H*), 8,16 (s, 1H, Ar*H*), 8,11 (s, 1H, Ar*H*), 7,78 (s, 1H, Ar*H*), 7,27-7,17 (m, 2H, Ar*H*), 6,71 (d, J = 8,8, 1H, Ar*H*), 6,53 (s, 1H, Ar*H*), 3,68-3,08 (m, 4H, 2CH_2), 2,06 (s, 3H, CH_3), 1,47-1,18 (m, 4H, 2CH_2), 0,93 (s, 6H, 2CH_3).

II-61: 5-(2-(6-(3,8-điaza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-5-metylpyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{24}H_{26}N_8O_2$. MS (ESI) m/z 459,09 $(M+1)^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H, N*H*), 8,36 (s, 1H, N*H*), 8,28 (s, 1H, Ar*H*), 8,22 (s, 1H, N*H*), 7,90 (s, 1H, Ar*H*), 7,84 (s, 1H, Ar*H*), 7,42-7,14 (m, 3H, Ar*H*), 3,08-2,95 (m, 6H, 2C*H*, 2CH_2), 2,06 (s, 3H, CH_3), 2,03 (s, 3H, CH_3), 1,90-1,86 (m, 4H, 2CH_2).

II-62: 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-axetyl)-3,8-điaza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{26}H_{28}N_8O_4$. MS (ESI) m/z 516,82 $(M+1)^+$.

II-63: 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,8-điaza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{26}H_{25}F_3N_8O_3$. MS (ESI) m/z 555,25 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H, N*H*), 9,06 (s, 1H, N*H*), 8,49 (s, 1H, N*H*), 8,17 (s, 1H, Ar*H*), 7,88 (s, 1H, Ar*H*), 7,84 (s, 1H, Ar*H*), 7,31-7,16 (m, 3H, Ar*H*), 3,65-3,38 (m, 6H, 2C*H*, 2CH_2), 2,07 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3), 2,04-1,95 (m, 4H, 2CH_2).

II-64: 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-metyl-3,8-điaza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{28}N_8O_2$. MS (ESI) m/z 473,19 $(M+1)^+$.

II-65: *tert*-butyl 3-(3-metyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

$C_{30}H_{35}N_7O_4$. MS (ESI) m/z 558,13 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H, N*H*), 9,02 (s, 1H, N*H*), 8,37 (s, 1H, Ar*H*), 8,35 (s, 1H, N*H*), 7,89 (s, 1H, Ar*H*), 7,86 (s, 1H, Ar*H*), 7,35-7,15 (m, 2H, Ar*H*), 6,53 (s, 1H, Ar*H*), 3,66-3,44 (m, 3H, 3C*H*), 2,07 (s, 3H, CH_3), 2,04 (s, 3H, CH_3), 1,96-1,77 (m, 8H, 4CH_2), 1,40 (s, 9H, 3CH_3).

II-66: 5-(2-(6-(8-aza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-5-metylpyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{27}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 457,53 $(M+1)^+$.

II-67: 5-(2-(6-(8-(xyclopropylmetyl)-8-aza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-5-metylpyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{29}H_{33}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 512,16 $(M+1)^+$.

II-68: metyl 3-(3-metyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

$C_{27}H_{29}N_7O_4$. MS (ESI) m/z 516,16 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H, N*H*), 8,45 (s, 1H, N*H*), 8,36 (s, 1H, N*H*), 8,26 (s, 1H, Ar*H*), 7,91 (s, 1H, Ar*H*),

7,81 (s, 1H, Ar*H*), 7,31-7,18 (m, 3H, Ar*H*), 3,63 (s, 3H, CH_3), 3,45-3,20 (m, 3H, 3C*H*), 2,07 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 3H, CH_3), 2,23-1,97 (m, 8H, 4CH_2).

II-69: 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-(2,2,2-trifloaxetyl)-8-aza-bixyclo[3,2,1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{27}H_{26}F_3N_7O_3$. MS (ESI) m/z 554,14 $(M+1)^+$.

II-70: (*R*)-5-(2-(6-(4-isopropyl-3-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{25}H_{30}N_8O_2$. MS (ESI) m/z 475,09 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H, N*H*), 8,26 (s, 1H, N*H*), 8,23 (s, 1H, N*H*), 8,17 (s, 1H, Ar*H*), 7,79 (s, br, 2H, Ar*H*), 7,30 (s, br, 2H, Ar*H*), 7,18-7,15 (m, 1H, Ar*H*), 6,65 (d, *J* = 9,8, 1H, Ar*H*), 3,91-3,80 (m, 1H, C*H*), 3,58-3,09 (m, 5H, C*H*, 2CH_2), 2,81-2,70 (m, 2H, CH_2), 2,05 (s, 3H, CH_3), 1,04 (d, *J* = 6,5, 6H, 2CH_3), 0,83 (d, *J* = 6,5, 3H, CH_3).

II-71: 5-(5-metyl-2-(6-(pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,05 – 7,91 (m, 3H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 6,96 (br s, 1H), 3,48 (br t, *J* = 6,1, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (br t, *J* = 6,1, 4H); LRMS (M+) *m/z* 403,99.

II-72: 7-metyl-5-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 – 7,81 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,37 (m, 4H, chồng lên nhau với H2O), 2,93 (s, 3H), 2,58 – 2,47 (m, 4H, chồng lên nhau với DMSO), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 447,11.

II-73: 7-metyl-5-(5-metyl-2-(6-morpholinopyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (br d, *J* = 8,6, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6, 1H), 3,74 – 3,71 (m, 4H), 3,45 – 3,42 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 434,07.

II-74: 5-(2-(6-(xyclopropylmetylamino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,17 (br d, *J* = 7,0, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 1H), 0,60 – 0,54 (m, 2H), 0,33 – 0,29 (m, 2H); LRMS (M+) *m/z* 404,04.

II-75: 7-flo-5-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,93 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,42 – 8,37 (m, 2H), 7,94 – 7,91 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 13,6, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,20 – 2,94 (m, 8H), 2,72 (br s, 3H), 2,12 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 451,00.

II-76: 7-flo-5-(5-metyl-2-(6-morpholinopyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (br d, *J* = 8,2, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,4, 1H), 3,83 – 3,62 (m, 4H), 3,57 – 3,36 (m, 4H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 438,07.

II-77: 5-(2-(5-bromopyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,86 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 3H), 7,23 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 414,86.

II-78: N-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)metansulfonamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,9, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

II-79: N-(5-(5-metyl-4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)metansulfonamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,9, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

II-80: 5-(2-(6-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,3, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,42 (d, *J* = 9,3, 1H).

II-81: N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)axetamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,81 (br s, 2H), 7,26-7,22 (m, 4H), 6,84 – 6,62 (m, 1H), 4,35 (dd, *J* = 8,9, 4,5, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,82 – 1,77 (m, 2H), 1,81 (s, 3H).

II-82: 5-(2-(6-(3-(đietylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,23 (d, *J* = 12,1, 2H),), 7,21 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,08 (dd, *J* = 14,8, 7,2, 1H), 3,84 (t, *J* = 9,1, 1H), 3,60 (t, *J* = 9,1, 1H), 3,47 – 3,16 (m, 4H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 2,22 – 2,04 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,0, 6H).

II-83: 2,2,2-triflo-N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)axetamit

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,68 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,9, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,8, 6,5, 1H), 3,45 (dd, *J* = 10,8, 6,5, 1H), 2,22 (dd, *J* = 12,9, 7,0, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 2H).

II-84: 5-(5-metyl-2-(6-(3-morpholinopyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-85: 5-(2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-(triflometyl)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,05 (br s, 4H), 2,85 (s, 3H).

II-86: tert-butyl 1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-ylcacbamat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, *J* = 9,2, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,16 – 3,93 (m, -1H), 2,07 – 1,99 (m, 5H), 1,85 (dd, *J* = 12,1, 7,1, 2H), 1,38 (s, 9H).

II-87: (*S*)-tert-butyl metyl(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-yl)cacbamat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,3, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,14 (t, *J* = 11,2, 2H), 2,88 (t, *J* = 12,2, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (d, *J* = 12,2, 1H), 2,63 (t, *J* = 5,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,74 (br t, *J* = 10,5, 4H), 1,39 (s, 9H).

II-88: (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(3-(metylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,9, 1H), 4,09 (d, *J* = 11,6, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,6, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 13,6, 1H), 1,67 (d, *J* = 13,6, 1H), 1,42 (d, *J* = 13,6, 1H), 1,25 – 1,13 (m, 2H).

II-89: (*R*)-5-(2-(6-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-90: (*S*)-5-(2-(6-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-91: (*R*)-tert-butyl metyl(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-yl)cacbamat

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,67 (d, *J* =

9,1, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61 – 2,39 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 12,4, 3H), 1,38 (app s, 10H).

II-92: (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(3-(metylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,28 (app s, 2H), 7,84 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,2, 1H), 4,02 (d, *J* = 10,4, 1H), 3,62 (d, *J* = 10,4, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 11,0, 1H), 1,74 (d, *J* = 11,5, 2H), 1,52 (dd, *J* = 17,1, 8,8, 2H).

II-93: N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)metansulfonamit

II-94: 5-(2-(6-(3-(xyclopropylmetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-95: (*S*)-5-(2-(6-((1-benzylpiperiđin-3-yl)(metyl)amino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-96: 1-etyl-3-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)ure

II-97: 1-tert-butyl-3-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)ure

II-98: 1-benzyl-3-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)ure

II-99: (*S*)-5-(2-(6-(1-benzylpiperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-100: (*S*)-5-(2-(6-((1-benzylpiperiđin-3-yl)(metyl)amino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-101: N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)xyclopropancarboxamit

II-102: N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)pivalamit

II-103: (*S*)-5-(5-metyl-2-(6-(metyl(piperiđin-3-yl)amino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-104: (*S*)-5-(5-metyl-2-(6-(piperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-105: (*S*)-5-(2-(6-(1-benzylpiperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-106: (*R*)-5-(2-(6-((1-benzylpiperiđin-3-yl)(metyl)amino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-107: (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(piperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-108: (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(metyl(piperiđin-3-yl)amino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

II-109: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-5-metyl-N2-[2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-triflometylpyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,46 (s, 1H), 3,48 (br, 1H), 3,42 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 3,30 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 2,79 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 1,68 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); LCMS (*m/z*): 513 (M+H).

II-110: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-3-triflometylpyriđin-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,45 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 3,00 (t, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, *J* = 6,6 Hz); LCMS (*m/z*): 515 (M+H).

II-111: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,52 (br, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 3,19 (t, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 451 (M+H).

II-112: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-{2-[(8S)-1,4-điazabixyclo[4,3,0]nonane-1-yl]-3-flopyriđin-5-yl}-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,51 (br, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, *J* = 15,9 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 3,73 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 3,61 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 2,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 2,84 (t, 1H, *J* = 11,4 Hz), 2,54 (br, 1H), 2,08 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,34 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 477 (M+H).

II-113: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-{2-[(8R)-1,4-điazabixyclo[4,3,0]nonane-1-yl]-3-flopyriđin-5-yl}-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS (*m/z*): 477 (M+H).

II-114: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-3-flopyriđin-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,67 (s, 1H), 10,18 (br, 1H), 9,50 (br, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 7,26 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,18 (m, 2H), 3,87 (d, 2H, *J* = 9,6 Hz), 3,54 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 3,20-3,09 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); ^{19}F NMR (DMSO d_6, 282 MHz): δ -143,33; LCMS (*m/z*): 465 (M+H).

II-115: N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-xyano-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 11,60 (s, 1H), 9,86 (br, 1H), 9,45 (br, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,15 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,92 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz), 3,72 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 3,70 (m, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,87 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz), 2,12 (s, 5H); LCMS (*m/z*): 470 (M+H).

II-116: N2-[3-clo-2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 3,05 (br, 4H), 2,42 (sbr, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,13%; MS (m/e): 467,23 (M+H).

II-117: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[2-(1,3,5-trimetyl-3,7-điazabixyclo[3,3,1]nonan-7-yl)pyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,01 (br, 1H), 9,66 (br, 1H), 8,50 (br, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,0, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,6, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,0, 2H), 3,38 (d, *J* = 12,9, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,5, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (q, *J* = 14,0, 2H), 1,00 (s, 8H); LCMS: độ tinh khiết: 91,39%; MS (m/e): 501,38 (M+H).

II-118: N2-[3-clo-2-(3-etyl-3,7-điazabixyclo[3,3,0]octan-7-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,95 (br, 1H), 9,60 (br, 1H), 9,45 (br, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 3,88 (br, 2H), 3,58 (d, *J* = 11,1, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 6,9, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,05%; MS (m/e): 507,33 (M+H).

II-119: N2-[2-(3-etyl-3,7-điazabixyclo[3,3,0]octan-7-yl)-3-triflometylpyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,98 (br, 1H), 9,72 (br, 1H), 9,53 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 3,89 (br, 2H), 3,38 – 3,15 (m, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 88,57%; MS (m/e): 541,37 (M+H).

II-120: 5-metyl-N2-[2-(3-metyl-3,7-điazabixyclo[3,3,0]octan-7-yl)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,84 (br, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,61 (br, 1H), 3,85 (br, 2H), 3,58 – 3,44 (m, 4H), 3,30 (br, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,06%; MS (m/e): 459,33 (M+H).

II-121: 5-metyl-N2-[2-(octahyđroisoindol-1-yl)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,71 (br, 1H), 8,05 (br, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,84 (br, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,39 (m, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 92,74%; MS (m/e): 458,30 (M+H).

II-122: N2-[3-clo-2-(octahyđroisoindcl-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,49 (br, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 9,3, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 1,35 (m, 4H); LCMS: độ tinh khiết: 84,77%; MS (m/e): 492,27 (M+H).

II-123: N2-(2-metoxypyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,7, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,0, 2,7, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 97,58%; MS (m/e): 365,23 (M+H).

II-124: N2-[2-(S-1,4-điazabicylco[4,3,0]nonan-4-yl)-3-triflometylpyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 10,06 (br, 1H), 9,94 (br, 1H), 9,61 (br, 1H), 9,08 (br, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,19 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 76,17; LCMS: độ tinh khiết: 97,06%; MS (m/e): 527,32 (M+H).

II-125: N2-[2-(1,4-điazabicylco[3,2,2]nonan-4-yl)-3-flopyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 10,14 (s, 2H), 9,61 (br, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 14,1, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,1, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,38 (t, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 144,17; LCMS: độ tinh khiết: 97,39%; MS (m/e): 477,30 (M+H).

II-126: N2-[2-(4R-hyđroxy-2-metyliđen-pyroliđin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,40 (m, 3H), 4,22

(m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 1H); LCMS: độ tinh khiết: 87,05%; MS (m/e): 432,35 (M+H).

II-127: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[2-(cis-3,4,5-trimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,01 (br, 1H), 9,69 (br, 1H), 9,32 (br, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,6, 1H), 4,37 (d, *J* = 12,6, 2H), 3,29 (br, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,8, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,3, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 93,68%; MS (m/e): 461,33 (M+H).

II-128: N2-[2-(1,4-điazabixylco[4,4,0]decan-4-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,56 (br, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,45 (t, *J* = 11,7, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (t, *J* = 12,6, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,49 (t, 2H); LCMS: độ tinh khiết: 95,73%; MS (m/e): 473,33 (M+H).

II-129: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[2-(trans-2,4,5-trimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,93 (br, 1H), 9,74 (br, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 14,7, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,78 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 91,43%; MS (m/e): 461,38 (M+H).

II-130: N2-[2-(trans-2,5-đimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)- 2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,82 (br, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,9, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,3, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,8, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,30 (br, 1H), 3,28 (d, *J* = 14,1, 1H), 3,08 (d, *J* = 11,4, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,3, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,6, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,96%; MS (m/e): 447,31 (M+H).

II-131: N2-[2-(cis-3,5-đimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,85 (br, 1H), 9,44 (br, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,6, 1H), 4,33 (d, *J* = 11,7, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 12,3, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,6, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 96,91%; MS (m/e): 447,18 (M+H).

II-132: N2-[2-(R-1,4-điazabixylco[4,3,0]nonan-4-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (m, 5H), 3,01 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (m, 4H); LCMS: độ tinh khiết: 95,82%; MS (m/e): 459,25 (M+H).

II-133: 5-metyl-N2-[2-(7-metyl-2,7-điazaspiro[4,4]nonan-2-yl)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,90 (br, 1H), 8,02 (br, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (s, 3H), 6,47 (br, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (m, 4H); LCMS: độ tinh khiết: 95,44%; MS (m/e): 473,27 (M+H).

II-134: 5-metyl-N2-[2-(3S-metylmorpholino)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 4,5, 2H), 7,80 (d, *J* = 9,6, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,5, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,8, 1H), 3,63 (q, *J* = 10,2, 3H), 3,46 (t, *J* = 10,2, 1H), 2,94 (t, *J* = 12,3, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,6, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,68%; MS (m/e): 434,10 (M+H).

II-135: 5-metyl-N2-[2-(2R-metylmorpholino)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,6, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,3, 1H), 3,85 (t, *J* = 11,4, 2H), 3,54 (t, *J* = 10,5,

2H), 2,67 (t, *J* = 12,3, 1H), 2,34 (t, *J* = 11,1, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 5,7, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 80,08%; MS (m/e): 434,10 (M+H).

II-136: N2-[2-(4-isopropylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 10,8, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,8, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,3, 1H), 4,08 (br, 4H), 2,64 (p, *J* = 6,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 93,75%; MS (m/e): 461,32 (M+H).

II-137: N2-[2-(3-N,N-đimetylamino-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,00 (br, 1H), 9,70 (br, 1H), 9,12 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,3, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,65 (d, *J* = 3,9, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,94 (m, 4H), 1,78 (d, *J* = 7,8, 2H), 1,56 (t, 2H); LCMS: độ tinh khiết: 93,35%; MS (m/e): 487,36 (M+H).

II-138: 5-metyl-N2-[2-(2S-metylmorpholino)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,0, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,0, 1H), 3,86 (t, *J* = 11,4, 2H), 3,54 (t, *J* = 10,2, 2H), 2,67 (t, *J* = 12,0, 1H), 2,35 (t, *J* = 11,1, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,0, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,46%; MS (m/e): 434,20 (M+H).

II-139: 5-metyl-N2-{2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-yl]pyriđin-5-yl}-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,96 (br, 1H), 8,65 (br, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70(d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,74 (d, *J* = 7,5, 1H), 3,60 (d, *J* = 7,5, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,6, 1H), 3,17 (d, *J* = 9,6, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (q, *J* = 9,3, 2H); LCMS: độ tinh khiết: 96,51%; MS (m/e): 432,22 (M+H).

II-140: N2-(2,3-đimetoxypyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,50 (br, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 87,99%; MS (m/e): 395,21 (M+H).

II-141: N2-(2-metoxy-3-metylpyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,6, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 90,12%; MS (m/e): 379,18 (M+H).

II-142: N2-[2-(2-hyđroxy)etoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,3, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,4, 1H), 6,62 (d, J = 8,4, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,15 (t, J = 5,1, 2H), 3,66 (q, J = 4,8, 2H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,34%; MS (m/e): 395,19 (M+H).

II-143: N2-[4-metyl-2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (br, 1H), 9,63 (br, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,16 (br, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,36 (d, J = 9,0, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,03 (d, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 90,64%; MS (m/e): 447,27 (M+H).

II-144: N2-(2-isopropoxypyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,7, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,7, 1H), 7,25 (d, J = 8,1, 1H), 7,15 (d, J = 12,0, 2H), 6,69 (d, J = 9,3, 1H), 5,13 (p, J = 6,0, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,3, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 393,04 (M+H).

II-145: N2-[2-(2-metoxy)etoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,9, 2H), 7,96 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4, 1H), 4,26 (t, *J* = 4,2, 2H), 3,60 (t, *J* = 4,5, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 85,13%; MS (m/e): 409,26 (M+H).

II-146: N2-[2-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 98,61%; MS (m/e): 436,25 (M+H).

II-147: N2-(2-metoxy-3-triflometylpyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,93%; MS (m/e): 433,22 (M+H).

II-148: N2-[2-(3-hyđroxy)propoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 85,08%; MS (m/e): 409,29 (M+H).

II-149: N2-[2-(3-metoxy)propoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 98,76%; MS (m/e): 423,22 (M+H).

II-150: 5-(2-(6-(1,4-điazabixyclo[3,2,2]nonan-4-yl)-5-clopyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

II-151: xyclobutylamit của axit 5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-carboxylic

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,6, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,6, 1H), 8,33 (d, *J* = 11,1, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,1, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,39 (dt, *J* = 8,5, 16,9, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,60 (m, 5H) ppm; MS (ES) 432 (M+H);

II-152: N2-(5-metoxypyriđin-3-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 365,37 (MH+).

II-153: N2-(2,3-đimetylpyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (br, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,3, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 97,66%; MS (m/e): 363,37 (MH+).

III-1: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(isoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 375,23 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,06 – 8,84 (m, 1H), 8,46 – 8,21 (m, 1H), 7,94 – 7,75 (m, 2H), 7,74 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,26 (m, 2H), 7,27 – 6,92 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 2,07 (s, 3H) ppm.

III-2: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-hyđroxyisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 391,38 (M+H), 389,37 (M-H);

III-3: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-tert-butoxoxycacbonylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 475,06 (M+H), 473,20 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,01 – 8,81 (m, 1H), 8,37 – 8,21 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,18 – 6,98 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) ppm.

III-4: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-metylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 389,08 (M+H), 3387,18 (M-H).

III-5: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-etylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 403,15 (M+H), 401,77 (M-H).

III-6: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-n-propylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 417,50 (M+H), 415,45 (M-H).

III-7: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-xyclopropylmetylylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 429,11 (M+H), 427,23 (M-H).

III-8: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-isobutylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 431,15 (M+H), 429,12 (M-H).

III-9: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-isopentylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 445,10 (M+H), 443,24 (M-H).

III-10: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-xyclopentylmetylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 457,12 (M+H), 455,24 (M-H).

III-11: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-ylmetyl)isoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 481,10 (M+H), 479,26 (M-H).

III-12: 5-[2-(2-Axetyl-2,3-đihyđro-1H-isoindol-5-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,94 – 9,12 (m, 1H), 8,24 – 8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (br. s., 1H), 7,65 – 7,81 (m, 1H), 7,47 – 7,62 (m, 1H), 7,19 – 7,37 (m, 3H), 7,09 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 – 4,92 (m, 4H), 1,97 – 2,13 (m, 6H) ppm; MS (ES) 417 (M+H).

III-13: N-{2-[2-(2,2-đimetyl-propionyl)-2,3-đihyđro-1H-isoindol-5-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-yl}-N-[3-(2,2-đimetyl-propionyl)-2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-yl]-2,2-đimetyl-propionamit

MS (ES) 627 (M+H)

III-14: 5-[2-(2-Metansulfonyl-2,3-đihyđro-1H-isoindol-5-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

MS (ES) 453 (M+H)

IV-1: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(7-(pyroliđin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 471,16 (M+H), 469,26 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,87 – 9,62 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,52 – 3,26 (m, 1H), 3,21 – 2,93 (m, 4H), 2,81 – 2,53 (m, 2H), 2,44 – 2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05 – 1,65 (m, 4H), 1,41 – 1,11 (m, 4H) ppm.

IV-2: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6,7,8,9-tetrahyđro-5H-benzo[7]annulen-5-on-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (ES) 416,08 (M+H), 414,16 (M-H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2, 1H), 7,35 – 6,99 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (m, 4H) ppm.

IV-3: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, N*H*), 8,39 (s, N*H*), 8,26 (d, N*H*), 8,21 (s, 1H), 7,95 (t, J = 13,8, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 10,4, 1H), 3,20-3,60 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

IV-4: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(1H-inđazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

MS (m/e): 374,17 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4, 2H), 7,09 (d, J = 8,7, 1H), 2,11 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,20%.

IV-5: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(1,2-benzisoxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 88,71%; MS (m/e): 375,25 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,74 (br, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28 (m, 7H), 2,13 (s, 3H).

IV-6: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(1H-inđazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 99,84%; MS (m/e): 374,21 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,24 (br, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,7, 1H), 2,09 (s, 3H).

IV-7: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(piperazino)pyriđin-4-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 96,84%; MS (m/e): 419,34 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,98 (br, 1H), 11,70 (br, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 5,7, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,74 (br, 4H), 2,11 (s, 3H).

IV-8: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazino)pyriđin-4-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 94,61%; MS (m/e): 433,34 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,25 (br, 1H), 11,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (br, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,90 (t, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

IV-9: N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metyl-1,2-benzisoxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin

LCMS: độ tinh khiết: 100%; MS (m/e): 389,26 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,48 (br, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

IV-10: (Z)-2-Metyl-9-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-3,6-đihyđro-2H-benzo[c]azoxin-1-on

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,55 (br. s., 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,64 (br. s., 1H), 2,84 - 3,02 (m, 4H), 2,08 (m, 6H) ppm; MS (ES) 443 (M+H);

IV-11: 5-[2-(2,2-điflo-benzo[1,3]đioxol-4-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,70 (s, 1H), 10,24 (br. s., 1H), 9,65 (br. s., 1H), 7,90 (s, 1H), 7,02 – 7,33 (m, 6H), 2,14 (s, 3H) ppm; MS (ES) 414 (M+H).

IV-12: 5-[2-(9-Isopropylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzoxyclohepten-2-ylamino)-5-metyl-pyrimidin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,83 (s, 1H), 10,62 (br. s., 1H), 9,75 (br. s., 1H), 8,86 (br. s., 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (br. s., 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (br. s., 1H), 3,27 (br. s., 1H), 2,83 (br. s., 2H), 2,43 – 2,53 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 1,57 – 1,77 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm; MS (ES) 459 (M+H).

IV-13: 5-{2-[9-(3-Dietylamino-pyrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzoxyclohepten-2-ylamino]-5-metyl-pyrimidin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10,70 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 – 6,79 (m, 3H), 4,15 – 3,77 (m, 4H), 3,82 – 3,52 (m, 1H), 3,57 – 3,31 (m, 4H), 2,70 – 2,43 (m, 2H), 2,45 – 2,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94 – 1,57 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm; MS (ES) 542 (M+H).

IV-14: 2-Metyl-9-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[c]azoxin-1-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,75 – 11,32 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,7, 2H), 7,30 (d, *J* = 3,9, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,25 – 2,99 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 2,42 – 2,21 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85 – 1,47 (m, 2H), 1,49 – 1,12 (m, 2H) ppm; MS (ES) 445 (M+H).

IV-15: 6-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,71 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 21,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,2, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,14 (s, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,1, 1H) ppm; MS (ES) 403 (M+H).

IV-16: 5-[2-(2,2-dioxo-1H-benzo[e][1,3,4]oxathiazin-7-ylamino)-5-metyl-pyrimidin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,96 – 11,53 (m, 1H), 10,61 – 10,24 (m, 1H), 9,99 – 9,56 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 441 (M+H).

IV-17: 5-[2-(2,2-đimetyl-benzo[1,3]đioxol-5-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 10,2, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,59 (d, *J* = 10,3, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 6H) ppm; MS (ES) 406 (M+H).

IV-18: (*Z*)-5-(5-metyl-2-(1-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{22}H_{18}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 415,09 $(M+1)^+$.

IV-19: (Z)-5-(5-metyl-2-(2-metyl-1-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{20}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 429,11 $(M+1)^+$.

IV-20: (Z)-5-(5-metyl-2-(2-metyl-1-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{20}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 429,11 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H, N*H*), 10,28 (s, 1H, N*H*), 9,95 (s, 1H, N*H*), 7,93 (s, 1H, Ar*H*), 7,67 (d, *J* = 13,0, 1H, Ar*H*), 7,44 (s, 1H, Ar*H*), 7,32 (m, 2H, Ar*H*), 7,23-7,10 (m, 2H, Ar*H*), 6,27 (m, 2H, 2C*H*), 3,55 (d, *J* = 5,9, 2H, CH_2), 3,02 (s, 3H, CH_3), 2,14 (s, 3H, CH_3).

IV-21: 5-(5-metyl-2-(2-metyl-1-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

$C_{23}H_{22}N_6O_3$. MS (ESI) m/z 431,12 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H, N*H*), 9,25 (s, 1H, N*H*), 8,12 (s, 1H, N*H*), 7,89 (s, 1H, Ar*H*), 7,54 (m, 1H, Ar*H*), 7,48-7,32 (m, 2H, Ar*H*), 7,25-7,19 (m, 2H, Ar*H*), 7,04 (d, *J* = 8,7, 1H, Ar*H*), 3,09 (t, *J* = 5,8, 2H, CH_2), 2,98 (s, 3H, CH_3), 2,34 (t, *J* = 6,3, 2H, CH_2), 2,08 (s, 3H, CH_3), 1,90 – 1,76 (m, 2H, CH_2).

IV-22: 5,5'-(5-metylpyrimiđin-2,4-điyl)bis(azanđiyl)đibenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (br s, 3H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 390,97.

IV-23: 5-(5-metyl-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-benzo[b]azepin-8-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,66 (br t, *J* = 6,2, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16 – 2,09 (m, 4H); LRMS (M+) *m/z* 417,06.

IV-24: 5-(5-metyl-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,85 (t, *J* = 7,4, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,4, 2H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 403,00.

IV-25: 6-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 3H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,2, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,83 (br s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 405,00.

IV-26: 5-(2-(3,3-đimetyl-2-oxoindolin-6-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (dd, *J* = 8,2, 2,0, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,12 (s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 417,05.

IV-27: 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxoindolin-5-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 403,98.

IV-28: 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[*d*]imiđazol-5-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 3H), 7,06 – 7,01 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 404,00.

IV-29: 5-(5-metyl-2-(2-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[*d*]imiđazol-5-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,68 (s, 2H), 10,14 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 – 7,29 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,1, 1H), 2,18 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 389,96.

IV-30: 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-benzo[b]azepin-8-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 7,17 (br s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 6,5, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 – 2,12 (m, 2H), 2,09 – 2,02 (m, 2H); LRMS (M+) *m/z* 431,08.

IV-31: 5-(5-metyl-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-benzo[b]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,6, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,6, 1H), 2,40 (t, *J* = 7,1, 2H), 2,11 – 1,90 (m, 7H).

IV-32: 7-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

IV-33: 5-(5-metyl-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-6-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,22 (app s, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,5, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,4, 2H), 2,35 (t, *J* = 7,4, 2H), 2,12 (s, 3H).

IV-34: 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-benzo[b]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,34-7,15 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 2,31 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (t, *J* = 6,6, 2H), 1,86 (t, *J* = 6,6, 2H).

IV-35: 5-metyl-N2-(3,4-metylenđioxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,58 (br, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 9,6, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 87,13%; MS (m/e): 378,23 (M+H).

IV-36: N2-(2,2-điflo-2H-1,3-benzođioxol-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 65,40; LCMS: độ tinh khiết: 95,27%; MS (m/e): 414,22 (M+H).

IV-37: N2-(3,4-etylenđioxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 2,4, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,7, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,11 (s, 4H), 2,07 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 89,62%; MS (m/e): 392,25 (M+H).

IV-38: N2-(2,2-đimetyl-2H-1,3-benzođioxol-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,80 (dd, *J* = 2,1, 8,4, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 96,72%; MS (m/e): 406,26 (M+H).

IV-39: N2-[spiro(2,1'-xyclohexan)-1,3-benzođioxol-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,5, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0,

1H), 6,57 (d, J = 9,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,80 (t, 4H), 1,62 (t, 4H), 1,43 (t, 2H); LCMS: độ tinh khiết: 90,25%; MS (m/e): 446,22 (M+H).

IV-40: N2-(1,3-đimetyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,5, 1H), 7,17 (d, J = 7,8, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 94,01%; MS (m/e): 403,23 (M+H).

IV-41: 5-metyl-N2-(1-metylinđazol-6-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,87 (br, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,7, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (d, J = 10,8, 1H), 7,21 (d, J = 8,4, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 96,12%; MS (m/e): 388,24 (M+H).

IV-42: 5-metyl-N2-(1-metylinđazol-5-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,3, 2H), 7,33 (d, J = 8,4, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,4, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,96%; MS (m/e): 388,25 (M+H).

IV-43: 5-metyl-N2-(3-metylisoxazolo[5,4-b]pyriđin-5-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 10,06 (br, 1H), 9,27 (br, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,10%; MS (m/e): 390,17 (M+H).

IV-44: N2-[4-(2-metoxyetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,91 (br, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,3, 1H), 6,98 (d, J = 9,0, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,47 (t, J = 5,4, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 93,04%; MS (m/e): 463,24 (M+H).

IV-45: N2-[2,2-đimetyl-4-(2-metoxyetyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (s, 6H); LCMS: độ tinh khiết: 86,59%; MS (m/e): 492,25 (M+H).

IV-46: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 9,81 (br, 1H), 9,38 (br, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,12 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 92,36%; MS (m/e): 406,18 (M+H).

IV-47: 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,3, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,18 (d, *J* = 10,5, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 85,46%; MS (m/e): 406,19 (M+H).

IV-48: 5-metyl-N2-(3-metylinđazol-6-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,7, 3H), 7,21 (d, *J* = 9,0, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 95,21%; MS (m/e): 388,19 (M+H).

IV-49: 5-metyl-N2-(3-metylinđazol-5-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 98,29%; MS (m/e): 388,20 (M+H).

IV-50: N2-[2,2-đimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

LCMS: độ tinh khiết: 90,73%; MS (m/e): 433,12 (M+H).

IV-51: 5-(5-metyl-2-(6-metylpyriđin-2-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

IV-52: 5-(5-metyl-2-(5-metylpyriđin-2-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

IV-53: 5-[2-(Isoquinolin-6-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12,01 (s, 1H), 9,70 (s, 2H), 9,37 – 9,04 (m, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,42 – 7,85 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 – 7,05 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,22 (s, 3H) ppm; MS (ES) 385 (M+H);

IV-54: 5-[5-Metyl-2-(naphtalen-2-ylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,85 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 14,9, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,5, 17,9, 3H), 7,30 – 7,03 (m, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm; MS (ES) 384 (M+H);

IV-55: 5-[2-(4-Metoxy-naphtalen-2-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,93 (t, *J* = 9,5, 2H), 7,42 – 7,25 (m, 3H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm; MS (ES) 414 (M+H);

IV-56: 5-[2-(4-Hyđroxy-naphtalen-2-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 1H), 7,90 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,82 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,01 (s, 3H) ppm; MS (ES) 400 (M+H);

IV-57: 5-[2-(Isoquinolin-7-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,64 (s, 2H), 9,12 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,40 – 7,79 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 385 (M+H);

IV-58: N2-(4-metoxypyriđin-2-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,1, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 83,21%; MS (m/e): 365,36 (MH+).

IV-59: 5-[5-Metyl-2-(2,4,6-triflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,54 (s, 1H), 8,69 – 8,49 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 – 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,5, 1H), 2,04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 388 (M+H);

IV-60: 5-(2-(2,6-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 362,21 $(M+1)^+$.

IV-61: 5-[5-Metyl-2-(2,4,6-trimetyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11,63 – 11,41 (m, 1H), 9,46 – 9,27 (m, 1H), 8,48 – 8,34 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 – 7,53 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,7, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M+H);

IV-62: 5-(2-(2-flo-6-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*] oxazol-2(3H)-on

$C_{19}H_{16}FN_5O_2$. MS (ESI) *m/z* 366,23 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H, N*H*), 8,15 (s, 1H, N*H*), 8,10 (s, 1H, N*H*), 7,72 (s, 1H, Ar*H*), 7,36-7,33 (m, 1H, Ar*H*), 7,23 (s, 1H, Ar*H*), 7,10-7,03 (m, 3H, Ar*H*), 6,96-6,93 (m, 1H, Ar*H*), 2,15 (s, 3H, CH_3), 2,02 (s, 3H, CH_3).

IV-63: N2-(3-flopyriđin-4-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,06 (d, 2H), 8,87 (d, *J* = 8,1, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (m, 3H), 2,22 (s, 3H); LCMS: độ tinh khiết: 96,38%; MS (m/e): 353,36 (MH+).

IV-64: muối của axit N2-(3-flopyriđin-4-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin trifloaxetic

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,24 – 9,16 (m, 3H), 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 7,5, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,5, 1H), 2,25 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 161,09; LCMS: độ tinh khiết: 87,83%; MS (m/e): 353,35 (MH+).

Ví dụ 2: Thử nghiệm về biểu hiện CD23 trên tế bào B Ramos bị kích thích bởi IL-4

Tế bào B được kích thích với xytokin intơlơkin-4 (IL-4) hoạt hóa con đường JAK/Stat thông qua sự phosphoryl hóa kinaza họ JAK, JAK-1 và JAK-3, mà các kinaza này sau đó phosphoryl hóa và hoạt hóa yếu tố phiên mã Stat-6. Một trong số các gen được điều tiết tăng bởi Stat-6 đã được hoạt hóa là thụ thể IgE ái lực thấp, CD23. Để nghiên cứu tác dụng của chất ức chế đến kinaza họ JAK, tế bào B Ramos ở người được kích thích với IL-4 ở người và bề mặt biểu hiện của CD23 được xác định.

Dòng tế bào B Ramos thu được từ ATCC (ATCC số phân loại CRL-1596). Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, Cat No. 10-040-CM) với 10 % FBS, được vô hoạt bằng nhiệt (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, Cat No. 12106-500M) theo protocol nhân giống ATCC. Các tế bào được duy trì ở mật độ 3,5 x 10^5. Vào ngày trước thử nghiệm, tế bào B Ramos được pha loãng đến 3,5 x 10^5 tế bào/mL để đảm bảo rằng chúng ở trong giai đoạn phát triển pha log.

Các tế bào được quay và tạo hỗn dịch trong RPMI với 5% huyết thanh. 5 x 10^4 tế bào được sử dụng cho mỗi điểm trong đĩa nuôi cấy mô 96 giếng. Các tế bào được ủ với hợp chất hoặc DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat No. D2650) đối chứng tá dược trong 1 giờ trong tủ nuôi 37°C. Sau đó, các tế bào được kích thích với IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat No. 200-04) cho hàm lượng cuối là 50 đơn vị/mL trong từ 20 đến 24 giờ. Sau đó, tế bào được quay và được nhuộm bằng chất kháng CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, Cat No. 555711) và được phân tích bằng FACS. Việc phát hiện được tiến hành sử dụng máy đo tế bào hệ thống BD LSR I, được mua từ Becton Dickinson Biosciences of San Jose, California.

Ví dụ 3: Thử nghiệm tăng sinh tế bào T nguyên phát của người được kích thích bởi IL-2

Tế bào T nguyên phát ở người thu từ máu ngoại biên và được tiền hoạt hóa thông qua sự kích thích thụ thể tế bào T và CD28, tăng sinh đáp ứng *in vitro* với xytokin Intơlơkin-2 (IL-2). Đáp ứng tăng sinh này là phụ thuộc vào sự hoạt hóa của JAK-1 và JAK-3 tyrosin kinaza, mà phosphoryl hóa và hoạt hóa yếu tố phiên mã Stat-5.

Tế bào T nguyên phát ở người được điều chế như sau. Toàn bộ máu được thu từ người tình nguyện khỏe mạnh, được trộn theo tỷ lệ 1:1 với PBS, được đặt thành lớp trên Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catalog #17-1440-03) theo tỷ lệ máu/PBS:ficoll 2:1 và được ly tâm trong 30 phút ở 4°C ở tốc độ 1750 vòng/phút. Các tế bào lympho ở bề mặt chung huyết thanh:ficoll được khôi phục lại và rửa hai lần với 5 thể tích PBS. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong môi trường Yssel (Gemini Bio-products, Woodland, CA, Catalog #400-103) chứa 40 U/mL tái tổ hợp IL2 (Hệ thống R và D, Minneapolis, MN, Catalog #202-IL (20 µg)) và được gieo vào bình tam giác đã được nạp 1 µg/mL chất kháng CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catalog #555336) và 5 µg/mL chất kháng CD28 (Immunotech, Beckman Coulter of Brea California, Catalog #IM1376). Tế bào T nguyên phát được kích thích trong từ 3 đến 4 ngày, sau đó được chuyển đến bình tam giác mới và được duy trì trong RPMI với 10% FBS và 40 U/mL IL-2.

Vào ngày trước khi thiết lập thử nghiệm, tế bào T nguyên phát được ly tâm và tái tạo huyền phù trong RPMI mới chứa 10% FBS nhưng không có IL-2 và bị bỏ đói qua đêm. Để làm thử nghiệm, tế bào T nguyên phát được ly tâm và tái tạo huyền phù trong môi trường Yssel ở 2 x 10^6 tế bào/mL. 50 µL huyền phù tế bào chứa 80 U/mL IL-2 thêm vào mỗi giếng của tấm đáy phẳng màu đen 96 giếng. Đối với mẫu đối chứng chưa được kích thích, IL-2 được loại khỏi cột cuối trên tấm. Hợp chất được pha loãng liên tiếp trong đimetyl sulfoxit (DMSO, độ tinh khiết 99,7%, dịch nuôi cấy tế bào được kiểm tra, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catalog No. D2650) từ 5 mM trong dịch pha loãng 3 lần, và sau đó được pha loãng 1:250 trong môi trường Yssel. 50 µL hợp chất 2X được thêm vào mỗi giếng thành hai lần và các tế bào được làm tăng sinh trong 72 giờ ở 37°C.

Sự tăng sinh được xác định bằng cách sử dụng CellTiter-Glođ Luminescent Cell Viability Assay (Promega), xác định số lượng tế bào sống sót trong môi trường nuôi cấy dựa trên việc định lượng ATP có mặt, làm chất chỉ thị cho các tế bào có hoạt tính chuyển hóa. Cơ chất được làm tan và để ở nhiệt độ môi trường. Sau khi trộn chất phản ứng Cell Titer-Glo và chất làm loãng cùng nhau, 100 µL được cho vào mỗi giếng. Các tấm được trộn trên tủ lắc orbital trong hai phút để gây ra sự dung giải và được ủ ở nhiệt độ môi trường trong mười phút nữa để cho phép tín hiệu đạt cân bằng. Sự phát hiện được tiến hành sử dụng máy đếm đa nhãn Wallac Victor2 1420 được mua từ Perkin Elmer, Shelton, CT.

Ví dụ 4: Thử nghiệm biểu hiện ICAM1 trên tế bào biểu mô A549 được kích thích bằng IFNγ

Tế bào biểu mô phổi, A549, điều tiết tăng bề mặt biểu hiện ICAM-1 (CD54) trong đáp ứng với nhiều loại kích thích khác nhau. Do đó, sử dụng biểu hiện ICAM-1 làm dữ liệu đầu ra, hợp chất tác dụng lên con đường dẫn truyền tín hiệu khác nhau có thể được đánh giá trong cùng loại tế bào. IFNγ điều tiết tăng ICAM-1 thông qua sự hoạt hóa con đường JAK/Stat. Trong ví dụ này, sự điều tiết tăng ICAM-1 bởi IFNγ được đánh giá.

Dòng tế bào caxinom biểu mô phổi A549 thu được từ American Type Culture Collection. Nuôi cấy thông thường với môi trường F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, Cat. No. 10-025-CV) với 10% huyết thanh thai bê, 100 I.U. penixilin và 100 ng/mL streptomyxin (môi trường F12k hoàn toàn). Các tế bào được ủ trong không khí ẩm chứa 5% CO_2 ở 37°C. Trước khi sử dụng cho thử nghiệm, tế bào A549 được rửa bằng PBS và được trypsin hóa (Mediatech Inc., Cat. No. 25-052-CI) để làm tăng tế bào. Hỗn dịch tế bào trypsin được trung hòa với môi trường F12K hoàn toàn và được ly tâm để tạo viên tế bào. Viên tế bào được tái tạo huyền phù trong môi trường F12K hoàn toàn ở mật độ $2{,}0x10^5$/mL. Các tế bào được gieo ở mật độ 20.000 mỗi lỗ, 100 µL tổng thể tích, trong tấm nuôi cấy mô đáy phẳng và làm kết dính qua đêm.

Vào ngày thứ hai, tế bào A549 được ủ sơ bộ với hợp chất thử nghiệm hoặc DMSO (đối chứng) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Catalog No. D2650) trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được kích thích với IFNγ (75 ng/mL) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Cat. No. 300-02) và ủ trong 24 giờ. Liều lượng cuối của hợp chất thử nghiệm nằm trong khoảng từ 30 µM đến 14 nM trong 200 µL môi trường F12K chứa 5% FBS, 0,3% DMSO.

Vào ngày thứ ba, môi trường tế bào được bỏ đi và tế bào được rửa bằng 200 µL PBS (nước muối đệm phosphat). Mỗi giếng được trypsin hóa để tách các tế bào, sau đó được trung hòa bằng cách bổ sung 200 µL môi trường F12K hoàn toàn. Các tế bào được tạo viên và nhuộm với ICAM-1 kháng người ở chuột được tiếp hợp APC (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, Catalog #559771) kháng thể trong 20 phút ở 4°C. Tế bào được rửa với đệm FACS đá lạnh (PBS + 2% FBS) và bề mặt biểu hiện ICAM-1 phân tích bằng máy đếm tế bào. Việc phát hiện được tiến hành bằng cách sử dụng BD LSR I System Flow Cytometer, được mua từ BD Biosciences of San Jose, California. Các biến cố được tạo cổng để rải trực tiếp và trung bình nhân được tính toán (phần mềm Becton-

Dickinson CellQués phiên bản 3.3, Franklin Lakes, NJ). Trung bình nhân được vẽ đồ thị dựa trên nồng độ hợp chất để tạo ra đường cong đáp ứng liều lượng.

Ví dụ 5: Thử nghiệm đối với biểu hiện ICAM1 trên tế bào tủy U937 được kích thích bởi IFNγ

Tế bào đơn bào U937 ở người điều tiết tăng sự biểu hiện bề mặt ICAM-1 (CD54) trong đáp ứng với nhiều kích thích khác nhau. Do đó, sử dụng ICAM-1 biểu hiện làm dữ liệu đầu ra, hợp chất tác dụng đến con đường dẫn truyền tín hiệu khác nhau có thể được đánh giá trong cùng loại tế bào. IFNγ điều tiết tăng ICAM-1 thông qua sự hoạt hóa con đường JAK/Stat. Trong ví dụ này, sự điều tiết tăng ICAM-1 bởi IFNγ được đánh giá.

Dòng tế bào đơn bào U937 ở người được thu từ ATCC của Rockville Maryland, số phân loại CRL-1593,2, và được cấy vào môi trường RPM1-1640 chứa 10% (v/v) FCS. Tế bào U937 được phát triển trong 10% RPMI. Sau đó các tế bào được cấy đĩa ở mật độ là 100.000 tế bào mỗi 160 µL trong tấm đáy phẳng 96 giếng. Hợp chất thử nghiệm sau đó được pha loãng như sau: 10 mM hợp chất thử nghiệm được pha loãng 1:5 trong DMSO (3 µL 10 mM hợp chất thử nghiệm trong 12 µL DMSO), sau đó sự pha loãng liên tiếp 1:3 hợp chất thử nghiệm trong DMSO (6 µL hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp thành 12 µL DMSO để tạo ra dịch pha loãng 3 lần). Sau đó, 4 µL hợp chất thử nghiệm được chuyển tới 76 µL RPMI 10% tạo ra dung dịch 10X (100 µM hợp chất thử nghiệm, 5% DMSO). Đối với các giếng đối chứng, 4 µL DMSO được pha loãng thành 76 µL RPMI 10%. Thử nghiệm được tiến hành với hai mẫu với 8 điểm (8 mật độ của dịch pha loãng 3 lần từ 10 µM) và với 4 giếng chỉ chứa DMSO (giếng đối chứng) trong các điều kiện được kích thích và 4 giếng chỉ chứa DMSO trong điều kiện không được kích thích.

Hợp chất đã được pha loãng trên tấm được trộn 2 lần sử dụng multimek (Beckman Coulter of Brea, California) và sau đó 20 µL hợp chất được pha loãng chuyển tới tấm 96 giếng chứa 160 µL tế bào, sau đó được trộn lại hai lần ở tốc độ thấp. Các tế bào và hợp chất sau đó được ủ sơ bộ trong 30 phút ở 37°C với 5% CO_2.

Hỗn hợp kích thích 10X được tạo ra bằng cách chuẩn bị 100 ng/mL dung dịch IFNγ ở người trong 10% RPMI. Sau đó, tế bào và hợp chất được kích thích với 20 µL hỗn hợp kích thích IFNγ để tạo ra nồng độ cuối của 10 ng/mL IFNγ, 10 µM hợp chất thử nghiệm, và 0,5% DMSO. Tế bào được giữ trong điều kiện để kích thích trong từ 18 đến 24 giờ ở 37°C với 5% CO_2.

Tế bào được chuyển sang tấm đáy tròn 96 giếng để nhuộm và sau đó giữ trên đá trong quá trình nhuộm. Tế bào được quay ở 1000 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C, sau đó chất nổi bề mặt được loại bỏ. Sau khi loại bỏ chất nổi bề mặt, 1 µL APC được tiếp hợp kháng thể ICAM-1 kháng người ở chuột thêm vào mỗi 100 µL đệm FACS. Sau đó, tế bào được ủ trên đá ở chỗ tối trong 30 phút. Sau khi ủ, 150 µL đệm FACS được thêm vào và tế bào được ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C, sau đó chất nổi bề mặt được loại bỏ. Sau khi loại bỏ chất nổi bề mặt, 200 µL đệm FACS được thêm vào và tế bào được tái tạo huyền phù. Sau khi tạo hỗn dịch, tế bào được ly tâm ở 1000 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C. Sau đó, chất nổi bề mặt được loại bỏ trước khi tái tạo huyền phù chứa tế bào trong 150 µL đệm FACS.

Việc phát hiện được tiến hành sử dụng BD LSR I System Flow Cytometer, được mua từ BD Biosciences of San Jose, California. Tế bào sống được tạo cổng để rải trực tiếp và trung bình nhận của ICAM-APC được xác định (phần mềm Becton-Dickinson CellQuest phiên bản 3.3, Franklin Lakes, NJ). Cả % tế bào sống và biểu hiện ICAM-1 được phân tích. Thử nghiệm đối với hợp chất thử nghiệm được tiến hành song song với hợp chất đối chứng cho hoạt tính đã biết. EC_{50} của hợp chất đối chứng thường là từ 40 đến 100 nM.

Ví dụ 6: Thử nghiệm kinaza phân cực phát huỳnh quang JAK1, JAK2 và JAK3

Thử nghiệm này có thể được sử dụng để xác định khả năng của hợp chất được nêu trong bản mô tả kháng kinaza JAK nhất định và tính chọn lọc của hợp chất được nêu trong bản mô tả trong việc ức chế hoạt tính JAK kinaza *in vitro* nhất định.

Chất phản ứng và chất đệm

Tyrosin Kinaza Kit Green (Invitrogen, Cat# P2837)

Gamma globulin ở bò được axetyl hóa (BGG) (Invitrogen, Cat# P2255)

JAK1 hoạt tính (CaARN Biosciences)

JAK2 hoạt tính (CaARN Biosciences)

JAK3 hoạt tính (CaARN Biosciences)

Peptit TK2 (Biotin-EGPWLEEEEEAYGWMDF-$CONH_2$) (SynPep Custom Tổng hợp)

Các phương pháp

Hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp trong DMSO bắt đầu từ 500x nồng độ cuối mong muốn và sau đó được pha loãng đến 1% DMSO trong đệm kinaza (HEPES 20mM, pH=7,4, $MgCl_2$ 5mM, $MnCl_2$ 2mM, DTT 1mM, 0,1 mg/mL BGG được axetyl hóa). Hợp chất thử nghiệm trong 1% DMSO (0,2% DMSO cuối) được trộn theo tỷ lệ 1:5 với ATP và cơ chất trong đệm kinaza ở nhiệt độ môi trường.

Phản ứng kinaza được tiến hành trong thể tích cuối là 20 µL chứa cơ chất peptit và ATP và được bắt đầu bằng cách bổ sung kinaza trong đệm kinaza. Phản ứng được cho phép tiến hành ở nhiệt độ môi trường. Nồng độ cơ chất cuối, ATP và enzym và thời gian phản ứng đối với các thử nghiệm kinaza khác nhau được liệt kê trong Bảng VIII.

Bảng VIII
Nồng độ cơ chất, ATP, Enzym cuối và thời gian phản ứng

Enzym	Lượng enzym mỗi phản ứng	Cơ chất	Nồng độ cơ chất	Nồng độ ATP	Thời gian thử nghiệm
JAK1	20 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 phút
JAK2	0,3 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 phút
JAK3	2 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 phút

Phản ứng được bằng cách bổ sung 20µL hỗn hợp làm dừng PTK chứa EDTA/kháng thể kháng phosphotyrosin (1X cuối cùng)/chất vết phosphopeptit phát huỳnh quanh (0,5X cuối cùng) được pha loãng trong đệm pha loãng FP theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Invitrogen). Các tấm được ủ trong 30 phút trong bóng tối ở nhiệt độ môi trường và sau đó được đọc trên đầu đọc tấm phân cực phát huỳnh quang (Tecan).

Số liệu được chuyển sang lượng phosphopeptit có mặt sử dụng đường cong hiệu chỉnh được tạo ra bởi sự cạnh tranh với chất cạnh tranh phosphopeptit được tạo ra trong kit thử nghiệm Tyrosin Kinaza, Green (Invitrogen). Để xác định IC_{50}, hợp chất kiểm tra ở mười một nồng độ trong hai mẫu và phương pháp làm khớp đường cong được thực hiện bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng Matlab phiên bản 6.5 (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

Ví dụ 7: Thử nghiệm tăng sinh tế bào phụ thuộc JAK2 hoạt tính cấu trúc

Đột biến trong miền JH2 pseudokinaza của JAK2 (JAK2 V617F) được bộc lộ trong các rối loạn tăng sinh tủy mạn tính cũng như thể phụ của dòng tế bào bạch cầu tủy cấp (AML). Đột biến của miền điều hòa âm JH2 điều hòa sai kinaza làm cho nó có thể kết

hợp cấu trúc với thụ thể EPO và trở nên hoạt hóa. Tế bào UKE-1, thu được từ bệnh nhân AML, biểu hiện JAK2 V617F which điều khiển sự tăng sinh của chúng. Dòng tế bào tủy BaF3 IL-3 phụ thuộc được xử lý để biểu hiện JAK2 V617F cho phép nó tăng sinh theo cách độc lập IL-3. Tác dụng của chất ức chế JAK đến sự tăng sinh các dòng tế bào này có thể sử dụng để đánh giá hoạt tính tế bào của hợp chất kháng JAK2.

Chất phản ứng và chất đệm

Đimetyl sulfoxit (DMSO) (Sigma-Aldrich, số phân loại D2650) (Control)

Iscove's DMEM, ATCC số phân loại 30-2005

HEPES 1M, Cellgro số phân loại 25-060-CI (100 mL)

Natri Pyruvat 100mM, Cellgro số phân loại 25-000-CI (100 mL)

Penicillin/Streptomyxin, 10000 U/mL mỗi loại, Cellgro số phân loại 30-002-CI (100 mL)

RPMI 1640 (Cellgro, số phân loại 10-040-CM)

Huyết thanh thai bò (JRH, số phân loại 12106-500M)

Huyết thanh ngựa thể cho, Hyclone số phân loại SH30074.02 (100 mL)

Dung dịch hyđrocortison 50μM, Sigma số phân loại H6909-10ml (10 mL)

Điều kiện nuôi cấy

Tế bào BaF3 V617F được duy trì và được cấy đĩa trong RPMI với 10% FBS. Mật độ gieo của các tế bào này là 1 X 10^5 tế bào/mL.

UKE-1 được duy trì và được cấy đĩa trong môi trường DMEM Iscove chứa 10% FBS, 10% huyết thanh ngựa, 1% penixilin/streptomyxin và 1 uM hyđrocortison. Mật độ gieo của các tế bào này là 0,4 X 10^6 tế bào/mL

Các phương pháp

Các tế bào được tái tạo huyền phù trong môi trường tương ứng ở mật độ tế bào yêu cầu (xem ở trên). 100 μ huyền phù tế bào thêm vào mỗi giếng của tấm màu trắng đáy phẳng 96 giếng. Hợp chất được pha loãng liên tiếp trong DMSO từ 5mM trong dịch pha loãng 3 lần, và sau đó được pha loãng 1:250 trong môi trường RPMI 1640 chứa 5% FBS

và pen/strep. 100 µL của dung dịch hợp chất 2X thu được được thêm vào mỗi giếng ở 2 mẫu và tế bào được làm tăng sinh trong 72 giờ ở 37°C.

Sự tăng sinh được xác định sử dụng Cell Titer-Glo. Cơ chất được làm tan và được để ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ 100µL phần trên của môi trường từ mỗi giếng, 100µL chất phản ứng Cell Titer-Glo đã được trộn sơ bộ được thêm vào mỗi giếng. Các tấm được trộn trên tủ lắc obitan trong ba phút để dung giải và được ủ ở nhiệt độ môi trường thêm năm phút để cho phép tín hiệu đạt đến cân bằng. Sự phát huỳnh quang được đọc trên đầu đọc Wallac Plate.

Kết quả về khả năng của hợp chất được nêu trong bản mô tả để ức chế hoạt tính JAK3, khi kiểm tra dưới các điều kiện bộc lộ trong Ví dụ 3 ở trên, được thể hiện trong Bảng V bên dưới. Các lựa chọn hợp chất trong Bảng V là thống nhất với các hợp chất của Bảng I - IV ở trên. Trong Bảng V, hoạt tính được chỉ ra bởi các phạm vi sau: "A" biểu thị hợp chất có $IC_{50} < 0,5$ µM; "B" biểu thị hợp chất có $IC_{50} \geq 0,5$ µM và < 5µM; "C" biểu thị hợp chất có $IC_{50} \geq 5$ µM và < 10µM; và "D" biểu thị hợp chất có hoạt tính ≥ 10 µM.

Kết quả về khả năng của hợp chất được nêu trong bản mô tả để ức chế hoạt tính JAK3, khi kiểm tra dưới các điều kiện bộc lộ trong Ví dụ 3 ở trên, được thể hiện trong Bảng V bên dưới. Các lựa chọn hợp chất trong Bảng V là thống nhất với các hợp chất của Bảng I - IV ở trên. Trong Bảng V, hoạt tính được chỉ ra bởi các phạm vi sau: "A" biểu thị hợp chất có $IC_{50} < 0,5$ µM; "B" biểu thị hợp chất có $IC_{50} \geq 0,5$ µM và < 5µM; "C" biểu thị hợp chất có $IC_{50} \geq 5$ µM và < 10µM; và "D" biểu thị hợp chất có hoạt tính ≥ 10 µM.

Bảng V	
I-1	B
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	B
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	D
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A
I-22	A
I-23	D

Bảng V	
I-24	A
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	D
I-30	A
I-31	A
I-32	B
I-33	A
I-34	A
I-35	D
I-36	A
I-37	A
I-38	A
I-39	A
I-40	D
I-41	B
I-42	B
I-43	B
I-44	A
I-45	A
I-46	A

Bảng V	
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-50	A
I-51	B
I-52	A
I-53	A
I-54	A
I-55	A
I-56	A
I-57	A
I-58	D
I-59	A
I-60	D
I-61	A
I-62	B
I-63	A
I-64	D
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A

Bảng V	
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	B
I-77	B
I-78	B
I-79	B
I-80	A
I-81	A
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	B
I-86	D
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	B
I-92	D

Bảng V	
I-93	A
I-94	A
I-95	A
I-96	A
I-97	D
I-98	A
I-99	A
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	D
I-104	A
I-105	D
I-106	A
I-107	B
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	A

Bảng V	
I-116	A
I-117	A
I-118	A
I-119	A
I-120	A
I-121	B
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A

Bảng V	
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	
I-144	A
I-145	A
I-146	B
I-147	A
I-148	A
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	B
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A

Bảng V	
I-162	D
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	B
I-169	A
I-170	D
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	A
I-176	B
I-177	A
I-178	A
I-179	D
I-180	A
I-181	A
I-182	A
I-183	A
I-184	A

Bảng V	
I-185	D
I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	A
I-190	A
I-191	A
I-192	A
I-193	B
I-194	A
I-195	A
I-196	A
I-197	D
I-198	A
I-199	A
I-200	A
I-201	A
I-202	A
I-203	A
I-204	A
I-205	A
I-206	A
I-207	A

Bảng V	
I-208	A
I-209	A
I-210	A
I-211	A
I-212	A
I-213	A
I-214	A
I-215	A
I-216	A
I-217	A
I-218	A
I-219	A
I-220	A
I-221	A
I-222	B
I-223	A
I-224	B
I-225	B
I-226	B
I-227	B
I-228	A
I-229	A
I-230	B

Bảng V	
I-231	A
I-232	A
I-233	A
I-234	A
I-235	A
I-236	A
I-237	A
I-238	A
I-239	A
I-240	A
I-241	A
I-242	A
I-243	A
I-244	A
I-245	A
I-246	A
I-247	A
I-248	A
I-249	A
I-250	A
I-251	A
I-252	A
I-253	D

Bảng V	
I-254	A
I-255	A
I-256	A
I-257	A
I-258	A
I-259	A
I-260	A
I-261	A
I-262	A
I-263	A
I-264	A
I-265	A
I-266	A
I-267	A
I-268	A
I-269	A
I-270	A
I-271	A
I-272	A
I-273	A
I-274	A
I-275	A
I-276	A

Bảng V	
I-277	A
I-278	A
I-279	A
I-280	A
I-281	A
I-282	A
I-283	A
I-284	A
I-285	A
I-286	A
I-287	A
I-288	A
I-289	A
I-290	A
I-291	A
I-292	A
I-293	A
I-294	A
I-295	A
I-296	A
I-297	A
I-298	A
I-299	A

Bảng V	
I-300	A
I-301	A
I-302	A
I-303	A
I-304	A
I-305	B
I-306	A
I-307	A
I-308	A
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A
I-313	A
I-314	A
I-315	A
I-316	A
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-320	A
I-321	A
I-322	A

Bảng V	
I-323	A
I-324	A
I-325	B
I-326	A
I-327	A
I-328	B
I-329	B
I-330	C
I-331	A
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-335	A
I-336	A
I-337	A
I-338	A
I-339	A
I-340	A
I-341	A
I-342	A
I-343	A
I-344	A
I-345	A

Bảng V	
I-346	A
I-347	A
I-348	A
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	A
I-354	A
I-355	B
I-356	C
I-357	B
I-358	B
I-359	A
I-360	A
I-361	A
I-362	A
I-363	A
I-364	A
I-365	A
I-366	A
I-367	A
I-368	A

Bảng V	
I-369	A
I-370	A
I-371	B
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-376	A
I-377	A
I-378	A
I-379	A
I-380	A
I-381	A
I-382	A
I-383	B
I-384	A
I-385	A
I-386	A
I-387	A
I-388	A
I-389	A
I-390	A
I-391	A

Bảng V	
I-392	A
I-393	A
I-394	A
I-395	A
I-396	A
I-397	A
I-398	A
I-399	A
I-400	A
I-401	A
I-402	A
I-403	A
I-404	A
I-405	C
I-406	B
I-407	B
I-408	A
I-409	A
I-410	A
I-411	A
I-412	A
I-413	A
I-414	A

Bảng V	
I-415	A
I-416	A
I-417	A
I-418	A
I-419	A
I-420	A
I-421	A
I-422	A
I-423	A
I-424	A
I-425	A
I-426	A
I-427	D
I-428	A
I-429	A
I-430	A
I-431	A
I-432	A
I-433	A
I-434	A
I-435	A
I-436	A
I-437	A

Bảng V	
I-438	A
I-439	A
I-440	A
I-441	A
I-442	A
I-443	A
I-444	A
I-445	A
I-446	A
I-447	A
I-448	A
I-449	A
I-450	D
I-451	B
I-452	A
I-453	A
I-454	A
I-455	A
I-456	A
I-457	A
I-458	A
I-459	A
I-460	A

Bảng V	
I-461	A
I-462	A
I-463	A
I-464	A
I-465	A
I-466	A
I-467	A
I-468	A
I-469	A
I-470	A
I-471	A
I-472	A
I-473	A
I-474	A
I-475	A
I-476	D
I-477	B
I-478	A
I-479	A
I-480	D
I-481	A
I-482	A
I-483	A

Bảng V	
I-484	B
I-485	A
I-486	A
I-487	A
I-488	A
I-489	A
I-490	A
I-491	A
I-492	A
I-493	A
I-494	B
I-495	A
I-496	A
I-497	D
I-498	B
I-499	B
I-500	B
I-501	B
I-502	B
I-503	A
I-504	A
I-505	D
I-506	A

Bảng V	
I-507	A
I-508	A
I-509	D
I-510	A
I-511	A
I-512	A
I-513	A
I-514	A
I-515	A
I-516	A
I-517	B
I-518	A
I-519	A
I-520	B
I-521	A
I-522	A
I-523	A
I-524	D
I-525	B
I-526	B
I-527	A
I-528	B
I-529	A

Bảng V	
I-530	A
I-531	B
I-532	A
I-533	A
I-534	
I-535	A
I-536	C
I-537	A
I-538	B
II-1	A
II-2	A
II-3	A
II-4	A
II-5	A
II-6	D
II-7	A
II-8	A
II-9	A
II-10	A
II-11	A
II-12	A
II-13	A
II-14	A

Bảng V	
II-15	A
II-16	A
II-17	A
II-18	A
II-19	A
II-20	A
II-21	B
II-22	A
II-23	A
II-24	B
II-25	A
II-26	A
II-27	A
II-28	A
II-29	A
II-30	A
II-31	A
II-32	A
II-33	A
II-34	A
II-35	A
II-36	A
II-37	B

Bảng V	
II-38	A
II-39	A
II-40	A
II-41	A
II-42	B
II-43	A
II-44	A
II-45	A
II-46	B
II-47	A
II-48	A
II-49	A
II-50	A
II-51	A
II-52	A
II-53	A
II-54	A
II-55	A
II-56	A
II-57	A
II-58	A
II-59	A
II-60	A

Bảng V	
II-61	A
II-62	A
II-63	A
II-64	A
II-65	A
II-66	B
II-67	A
II-68	A
II-69	A
II-70	A
II-71	A
II-72	A
II-73	A
II-74	A
II-75	A
II-76	A
II-77	B
II-78	A
II-79	A
II-80	A
II-81	A
II-82	A
II-83	A

Bảng V	
II-84	A
II-85	A
II-86	A
II-87	A
II-88	A
II-89	A
II-90	A
II-91	A
II-92	A
II-93	A
II-94	A
II-95	A
II-96	A
II-97	A
II-98	A
II-99	A
II-100	A
II-101	A
II-102	A
II-103	A
II-104	A
II-105	A
II-106	A

Bảng V	
II-107	A
II-108	A
II-109	A
II-110	A
II-111	A
II-112	A
II-113	A
II-114	A
II-115	A
II-116	A
II-117	A
II-118	A
II-119	A
II-120	A
II-121	A
II-122	A
II-123	A
II-124	A
II-125	A
II-126	B
II-127	A
II-128	A
II-129	A

Bảng V	
II-130	A
II-131	A
II-132	A
II-133	A
II-134	A
II-135	A
II-136	A
II-137	A
II-138	A
II-139	A
II-140	A
II-141	A
II-142	A
II-143	B
II-144	A
II-145	A
II-146	A
II-147	A
II-148	B
II-149	A
II-150	A
II-151	A
II-152	D

Bảng V	
II-153	A
III-1	A
III-2	A
III-3	A
III-4	A
III-5	A
III-6	A
III-7	A
III-8	A
III-9	A
III-10	A
III-11	A
III-12	A
III-13	A
III-14	A
IV-1	A
IV-2	A
IV-3	D
IV-4	A
IV-5	A
IV-6	A
IV-7	C
IV-8	D

Bảng V	
IV-9	A
IV-10	A
IV-11	A
IV-12	A
IV-13	B
IV-14	A
IV-15	A
IV-16	A
IV-17	A
IV-18	A
IV-19	A
IV-20	A
IV-21	A
IV-22	A
IV-23	A
IV-24	A
IV-25	A
IV-26	A
IV-27	A
IV-28	A
IV-29	A
IV-30	A
IV-31	A

Bảng V	
IV-32	A
IV-33	A
IV-34	A
IV-35	A
IV-36	A
IV-37	A
IV-38	A
IV-39	A
IV-40	A

Bảng V	
IV-41	A
IV-42	A
IV-43	A
IV-44	A
IV-45	A
IV-46	A
IV-47	D
IV-48	A
IV-49	A

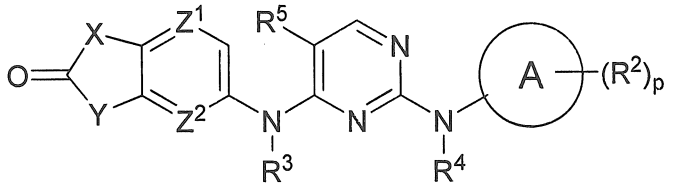
Bảng V	
IV-50	A
IV-51	B
IV-52	B
IV-53	C
IV-54	A
IV-55	A
IV-56	C
IV-57	D
IV-58	D

Bảng V	
IV-59	D
IV-60	C
IV-61	D
IV-62	B
IV-63	C
IV-64	B

Mặc dù sáng chế bộc lộ chi tiết đến một mức độ nhất định để tạo thuận lợi cho việc hiểu rõ, phương án được mô tả được xem là có tính minh họa và không nhằm giới hạn. Sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các thay đổi và cải biến có thể được thực hành trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đính kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối của nó, trong đó:

mỗi X và Y độc lập là O, S, S(O), SO_2 hoặc NR^1;

mỗi R^1 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, $C(O)$-C_{1-6}alkyl, CO_2-C_{1-6}alkyl hoặc R^{50};

mỗi R^{50} là $C(R^9)_2$-O-R^{10} hoặc $C(R^9)_2$-S-R^{10};

mỗi R^9 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{6-10}aryl tùy ý được thế hoặc C_{7-16}arylalkyl tùy ý được thế; hoặc theo cách khác, hai R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C_{3-8}xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroalixyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế; R^{10} là R^a hoặc $-P(O)(OR^{11})_2$; mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai;

vòng A là C_{6-10}aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, R^e, R^b, R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, $-OR^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, $-SR^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, $-C(O)R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, $-N(R^a)R^e$ trong đó R^e được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, $-S(O)_2R^e$ được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_m$-R^b, -O-$(C(R^a)_2)_m$-R^b, -S-$(C(R^a)_2)_m$-R^b,

$-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ hoặc $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$;

mỗi R^a độc lập mỗi khi xuất hiện là H, đơteri, C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11}xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$;

mỗi R^c độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a, hoặc, theo cách khác, hai R^c cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh mà có thể tùy ý gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bổ sung giống hoặc khác nhau và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^d giống hoặc khác nhau;

mỗi R^d là =O, $-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, C_{1-6}alkyl, =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O_2)R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-C_{1-6}$haloalkyl, $-S(O)_2C_{1-6}$haloalkyl, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$,

$-N(R^a)C_{1-6}$haloalkyl, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ hoặc $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$haloalkyl; hoặc hai R^d, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng được gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng đơn hoặc dạng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 3 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a;

mỗi R^e độc lập mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, C_{3-8}xycloalkyl, C_{4-11} xycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, heteroalkyl có từ 2 đến 6 cạnh, heteroalixyclyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroalixyclylalkyl có từ 4 đến 11 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 15 cạnh hoặc heteroarylalkyl có từ 6 đến 16 cạnh;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi m là 1, 2 hoặc 3;

mỗi n là 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc hai nhóm R^2, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng được gắn vào, kết hợp để tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b;

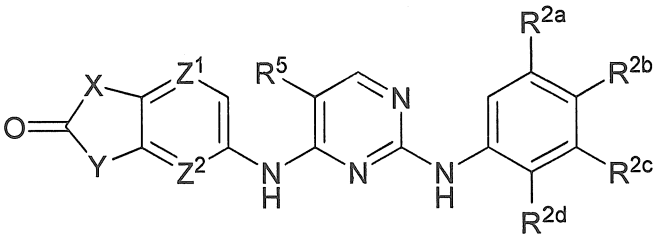
mỗi Z^1 và Z^2 độc lập là CH, CR^2 hoặc N;

R^3 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50};

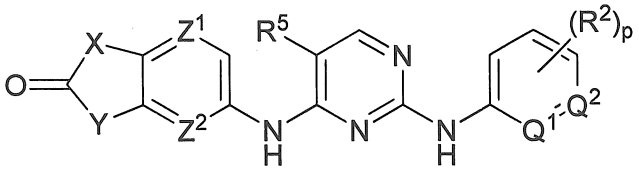
R^4 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50}; và

R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, alkynyl, hyđroxy, C_{1-6}alkoxy tùy ý được thế, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ hoặc $-C(O)R^a$.

2. Hợp chất theo điểm 1, có công thức **IA** hoặc **IB**:



IA



IB

trong đó, trong công thức IA:

mỗi X và Y độc lập là O hoặc NR^1;

mỗi R^1 là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50};

mỗi R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} và R^{2d} độc lập mỗi khi xuất hiện như đã được xác định đối với R^2; và

R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ hoặc $-C(O)R^a$.

tốt hơn là trong đó một trong số X và Y là O và gốc còn lại là NR^1; và,

trong công thức IB:

mỗi Q^1 và Q^2 độc lập là N hoặc CH với điều kiện là ít nhất một trong số Q^1 và Q^2 là N;

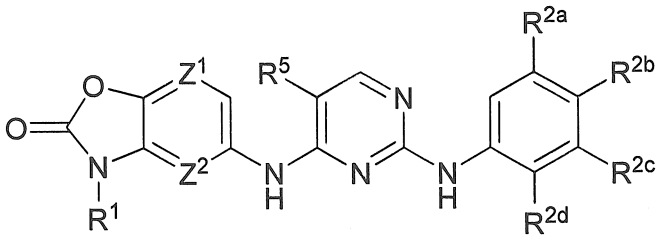
X và Y độc lập là O hoặc NR^1;

mỗi R^1 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế hoặc R^{50};

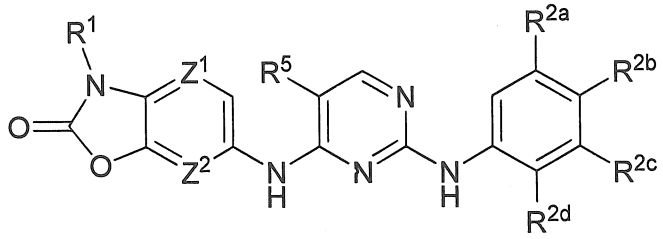
p là 0, 1, 2 hoặc 3; và

R^5 là halo, -CN, C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ hoặc $-C(O)R^a$.

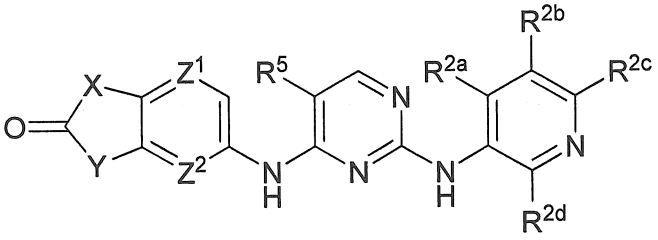
3. Hợp chất theo điểm 2, có công thức IA1, IA2, IB1, IB2 hoặc IB3:



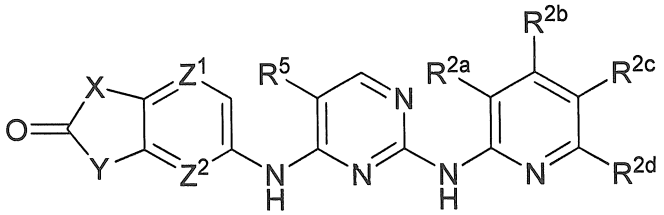
IA1



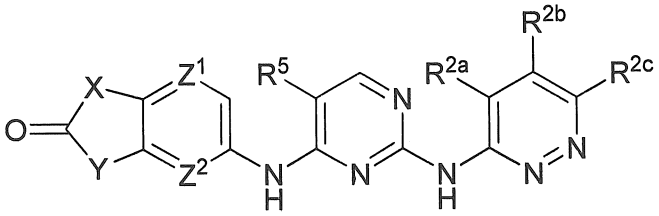
IA2



IB1



IB2



IB3

trong đó trong các công thức IA1 và IA2, R^{2d} là H; R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là CH;

và trong các công thức IB1, IB2, và IB3:

mỗi R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} và R^{2d} độc lập mỗi khi xuất hiện như được xác định đối với R^2.

4. Hợp chất có công thức IA1 hoặc IA2 theo điểm 3, trong đó: R^5 là F hoặc CH_3, và mỗi R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập tùy ý mỗi khi xuất hiện là C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-(C(R^a)_2)_m-R^b$, hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, tốt hơn là trong đó một trong số các mục (a) đến (e) như sau áp dụng:

(a) mỗi R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} độc lập là C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$ hoặc –CN;

(b) R^{2a} là CH_3; R^{2b} là halo; và R^{2c} là CH_3.

(c) R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3; và R^{2c} là halo.

(d) R^{2a} là CH_3; R^{2b} là CH_3; và R^{2c} là CH_3.

(e) R^{2b} là H; và R^5 là F hoặc CH_3; và mỗi trong số R^{2a} và R^{2c} độc lập tùy ý mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2a} và R^{2c} không phải là H, tốt hơn là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-CF_3$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc –CN, tốt hơn nữa là trong đó R^{2a} là $-CF_3$ hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là halo hoặc $-CH_3$.

5. Hợp chất có công thức IA1 hoặc IA1 theo điểm 2, trong đó:

a) R^{2a} là H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ hoặc $-OCF_3$; và R^{2c} là $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$; hoặc

b) R^{2c} là H; và R^5 là F hoặc CH_3; và trong đó mỗi R^{2a} và R^{2b} tốt hơn là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2a} và R^{2b} tốt hơn không phải là H.

6. Hợp chất IA, IA1 hoặc IA2 theo điểm 5, trong đó mục (b) áp dụng, hoặc theo điểm 2 hoặc 3, trong đó mỗi trong số R^{2a} và R^{2b} là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, halo, $-N(R^c)_2$, $-CF_3$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ hoặc –CN, và trong đó một trong số các mục (i), (ii) và (iii) áp dụng:

(i) R^{2b} là $-CF_3$ hoặc $-CH_3$; và R^{2a} là halo hoặc $-CH_3$;

(ii) R^{2a} là H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ hoặc $-OCF_3$; và R^{2b} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$;

(iii) R^{2a} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$; và R^{2b} là H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OR^a$ hoặc $-OCF_3$.

7. Hợp chất có công thức IA, IA1 hoặc IA2 theo điểm 5, trong đó mục (b) áp dụng, hoặc theo điểm 2, trong đó R^{2a} và R^{2b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn, có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b; tốt hơn là vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 5 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b; tốt hơn nữa là vòng dạng vòng xyclopentan, pyroliđin, imidazolidin, 1,3-đioxolan, oxazolidin, hoặc tetrahyđrofuran; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b.

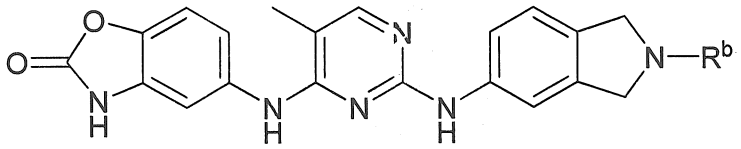
8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc hợp chất có công thức IB1 hoặc IB2 theo điểm 3, trong đó X và Y độc lập là NR^1, tốt hơn là NH hoặc NC_{1-6}alkyl, tốt hơn nữa là NH hoặc NCH_3, và cũng tùy ý trong đó R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-Halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 là C, và tốt hơn là cũng trong đó R^{2c} và R^{2d} trong công thức I hoặc R^{2a} và R^{2d} trong các công thức IB1 và IB2 là H; và R^5 là F hoặc CH_3; và tốt hơn nữa là cũng trong đó mỗi nhóm thế R^{2a} và R^{2b} trong công thức I hoặc các nhóm thế R^{2a} và R^{2c} trong các công thức IB1 và IB2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số các nhóm thế nêu trên không phải là H, trong đó:

(i) mỗi trong số các nhóm thế nêu trên tốt hơn là độc lập mỗi khi xuất hiện là H, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, hoặc $-C(O)N(R^c)_2$, tốt hơn nữa là

(ii) trong đó R^{2a} trong công thức I là H, halo hoặc xyano; và R^{2b} trong công thức I là halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, hoặc $-C(O)N(R^c)_2$; tốt hơn nữa còn là

(iii) trong đó R^{2a} trong công thức I là halo, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, hoặc $-C(O)N(R^c)_2$; và R^{2b} trong công thức I là H, halo hoặc xyano, tốt hơn nữa còn là

(iv) trong đó hợp chất có công thức **IA3**



IA3

trong đó R^b là OH, C_{1-6}alkyl, $-CO_2C_{1-6}$alkyl, $-C(O)C_{1-6}$alkyl hoặc $-S(O)_2C_{1-6}$alkyl;

và cũng tốt hơn là trong đó:

(v) R^{2b} trong các công thức IB1 và IB2 là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$, hoặc

(vi) R^{2b} trong công thức IB2 là H, halo, $-CF_3$, -CN hoặc $-CH_3$; và R^{2c} là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó điều kiện (i) áp dụng và R^{2a} và R^{2b} trong công thức I cùng với cacbon mà chúng được gắn vào để tạo thành vòng dạng vòng đơn, no một phần hoặc no hoàn toàn, có 6, 7, hoặc 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b, vòng này tốt hơn nếu là xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan, xycloheptan, xyclohepten, azepan, tetrahyđroazepin, điazepan, xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, điazocan hoặc hexahyđrodiazoxin; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b.

10. Hợp chất có công thức IB1, IB2 hoặc IB3 theo điểm 3, trong đó X là O và Y là NR^1; và trong đó R^5 tùy ý là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 tùy ý là CH, C-halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; và Z^2 tùy ý là CH; và cũng tốt hơn là trong đó R^{2a} và R^{2d} là H; và R^5 là F hoặc CH_3, và cũng tốt hơn nữa là trong đó:

(i) mỗi R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; và một trong số R^{2b} và R^{2c} không phải là H,

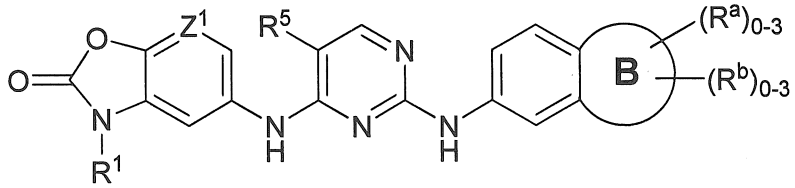
(ii) mỗi R^{2b} và R^{2c} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, hoặc $-C(R^a)_2$-$N(R^c)_2$, trong đó:

(a) R^{2b} tốt hơn là H, halo, $-CF_3$, -CN, hoặc $-CH_3$; và R^{2c} tốt hơn là $-N(R^c)_2$, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$, hoặc trong đó

(b) R^{2b} tốt hơn là H, halo, $-CF_3$, -CN, hoặc $-CH_3$; và R^{2c} tốt hơn là $-N(R^c)_2$ hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$, hoặc

(iii) R^{2a} và R^{2b} cùng với cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng dạng vòng đơn hoặc vòng đôi, no một phần hoặc no hoàn toàn, có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b; vòng tốt hơn là vòng xyclopentan, pyroliđin, imidazoliđin, 1,3-đioxolan, oxazoliđin, tetrahyđrofuran, xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan, piperazin, xycloheptan, xycloheptен, azepan, tetrahyđroazepin, điazepan, xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, diazocan hoặc hexahyđrodiazoxin; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^a và/hoặc R^b.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A là inđazol, benzoxazol, pyrazolopyriđin hoặc isoxozolopyriđin; X là O và Y là NR^1; R^5 là halo hoặc C_{1-6}alkyl; Z^1 là CH, C-Halo hoặc C_{1-6}alkyl tùy ý được thế C; Z^2 tùy ý CH; và mỗi R^2 độc lập mỗi khi xuất hiện là H, C_{1-6}alkyl, $-OR^a$, $-OCF_3$, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$ hoặc $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$; trong đó hợp chất tốt hơn là theo công thức II:

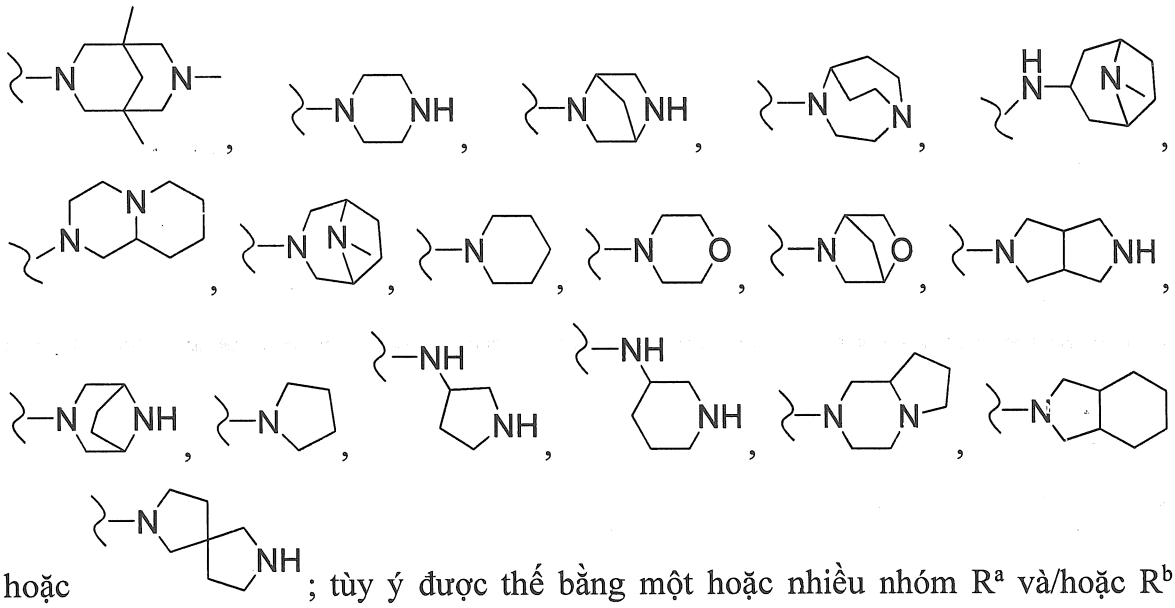


II

trong đó vòng B là xyclopentan, pyroliđin, imidazoliđin, 1,3-đioxolan, oxazoliđin, tetrahyđrofuran, xyclohexan, morpholin, piperiđin, đioxan, oxathiazinan, piperazin, xycloheptan, xycloheptен, azepan, tetrahyđroazepin, điazepan, xyclooctan, xycloocten, azocan, hexahyđroazoxin, diazocan hoặc hexahyđrodiazoxin; R^a là C_{1-6}alkyl; và mỗi R^b độc lập mỗi khi xuất hiện là =O, $-OR^a$, haloC_{1-3}alkyloxy, $-SR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, -CN, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, hoặc $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$; tốt hơn nữa là trong đó R^1 là H hoặc R^{50}; R^{50} là -

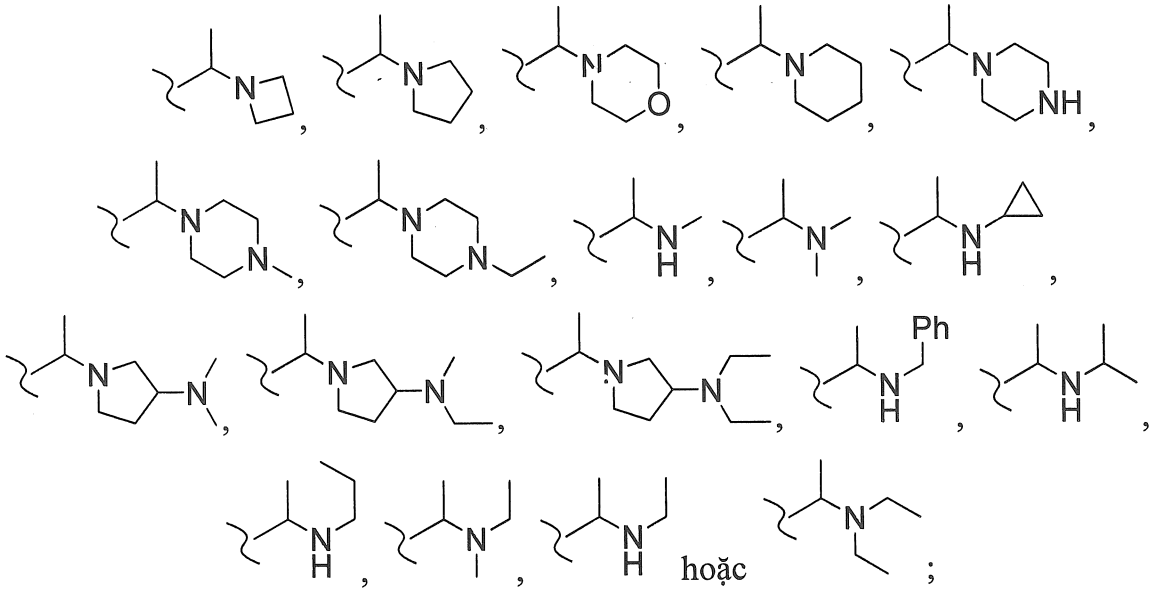
$CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; và mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai; tốt nhất là trong đó mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, *t*-butyl, $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+, Li^+ hoặc K^+.

12. Hợp chất theo điểm 5, trong đó mục (a) áp dụng và hoặc là (i) một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là:



hoặc ; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau, hoặc

(ii) một trong số R^{2a}, R^{2b} và R^{2c} là $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$, $-C(R^a)_2-N(R^c)_2$ là:



tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^a và/hoặc R^b giống hoặc khác nhau;

tốt hơn là trong đó R^1 là H hoặc R^{50}; R^{50} là $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; và mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là R^a hoặc nhóm cation hóa trị một; hoặc hai R^{11}, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành nhóm phosphat dạng vòng có từ 4 đến 8 cạnh, hoặc hai R^{11} cùng là nhóm cation hóa trị hai; tốt hơn nữa là trong đó mỗi R^{11} độc lập mỗi khi xuất hiện là H, *t*-butyl, $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+, Li^+ hoặc K^+.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:

I-1 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-formylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-2 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-aminocacbonylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-3 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-aminocacbonylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-4 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-formylphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-5 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metyl-4-(1,5,7-trimetyl-3,7-diazabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-6 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-flo-4-(1,5,7-trimetyl-3,7-diazabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-7 N4-(3-n-propylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-9 N4-(3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-16 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-17 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-20 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-cn-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-21 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-22 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-metylsulfonyl)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-23 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-metylsulfonyl)phenyl-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-26 N4-(benzo[*d*]oxazo'-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-27 N4-(benzo[*d*]oxazo.-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-28 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-29 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-xyanophenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-33 N4-(3-phosphorylmetylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-36 N4-(1,3-đimetylbenzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-41 N4-(1,3-đimetylbenzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-44 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-xyanophenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-45 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-xyanophenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-46 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-47 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-48 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-6-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-49 N4-(3-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-6-yl)-N2-((3-morpholinyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-59 N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-60 N2-(4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-65 N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-66 N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-69 N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-70 N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-77 N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-78 N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-100 N2-((3-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-101 N2-((4-metylsulfonyl)phenyl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-106 muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-triflometoxyphenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-107 muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(3-triflometoxyphenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-108 muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-triflometoxyphenyl)- 5-metylpyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-109 muối N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(4-triflometoxyphenyl)- 5-flopyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

I-110 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-triflometyl-4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-111 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-115 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

I-116 N2-(3-(điflometoxy)-4-metoxyphenyl)-N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-117 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-triflometylsulfonyl)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-118 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-triflometylsulfonyl)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-119 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3,4,5-trimetoxy)phenyl-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-120 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((4-(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-3-metyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-121 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-ylamino)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-122 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((4-(đihyđro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-yl)-3-metyl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-123 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-(8-metyl-2,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-124 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-5-metyl-N2-[3-(morpholin-4-yl)-4-triflometoxyphenyl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-125 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-triflometyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

I-126 axit 4-[5-etyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic;

I-127 N-(2-Đietylamino-etyl)-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-128 5-{2-[4-(3-Đietylamino-pyroliđin-1-cacbonyl)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-129 5-[2-(4-Axetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-130 5-[2-(3-Axetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-131 2-Metyl-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzonitril;

I-132 N,N-Đimetyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-133 N-Metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-134 muối N-xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit format

I-135 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-N-phenyl-benzamit;

I-136 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-2-pyroliđin-1-yl-benzamit;

I-137 N-Etyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-138 muối của axit N-xyclobutyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit formic;

I-139 N-Isopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-140 muối N-xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit format;

I-141 2-Clo-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-142 muối của axit N-xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit trifloaxetic;

I-143 N-Xyclopropyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-144 N-Xyclobutyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-145 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-3-propionyl-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-146 đi-tert-butyl (5-(2-(4-carbamoylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat;

I-147 (5-(2-(4-carbamoylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl đihyđro phosphat;

I-148 natri (5-(2-(4-carbamoylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat;

I-150 (5-(2-(4-(xyclobutylcarbamoyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl đihyđrogen phosphat;

I-151 natri (5-(2-(4-(xyclobutylcarbamoyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat;

I-152 đi-tert-butyl (5-(2-(4-(xyclobutylcarbamoyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat;

I-153 5-[2-(4-Clo-3-trifiometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-154 5-[5-Metyl-2-(4-metyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-155 5-[5-Metyl-2-(4-metylsulfanyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-156 4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-2-(4-metyl-piperiđin-1-yl)-benzamit;

I-157 5-[2-(3-Xyclopentansulfonyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-158 5-[5-Metyl-2-(3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-159 metyl este của axit 2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic;

I-160 5-[5-Metyl-2-(4-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-161 5-[5-Metyl-2-(4-triflometoxy-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-162 muối 5-[2-(3-Flo-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on trifloaxetat;

I-163 5-[2-(4-Flo-3-triflometoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-164 muối của axit 5-[5-metyl-2-(4-metyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on trifloaxetic;

I-165 5-{2-[4-(2-Metoxy-etoxy)-3-triflometyl-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-166 5-[2-(4-Isopropyl-3-metyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-167 5-[2-(3-Clo-4-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-168 5-[2-(4-Etoxy-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-169 5-[2-(3,5-Bis-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-170 axit 2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzoic;

I-171 N-Etyl-2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-172 5-[2-(4-Clo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-173 5-[2-(3-Clo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-174 5-(5-Metyl-2-phenylamino-pyrimiđin-4-ylamino)-3H-benzooxazol-2-on;

I-175 5-[2-(3-Bromo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-176 5-[2-(4-Clo-2,5-đimetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-177 N-{4-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-2-triflometyl-phenyl}-axetamit;

I-178 5-[2-(3,4-Đimetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-179 5-[2-(4-Xyclohexylmetoxy-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-180 5-[2-(4-Clo-3-triflometoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-181 5-[2-(4-Clo-3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-182 5-[2-(4-Clo-3-etoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-183 5-[2-(4-Flo-3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-184 5-[2-(3,5-Điclo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-185 5-[2-(3-Bromo-5-clo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-186 5-[2-(3-Clo-5-flo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-187 3-Clo-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzonitril;

I-188 5-[2-(4-Bromo-3-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-189 5-[2-(3-Bromo-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-190 N-Xyclobutyl-2-metyl-4-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-benzamit;

I-191 5-{2-[3-Clo-4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-192 5-{5-Metyl-2-[4-(2-morpholin-4-yl-etoxy)-phenylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-193 5-[2-(2,4-Điflo-5-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-194 5-[2-(3-Clo-4-etoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-195 5-[2-(4-Xyclobutylmetoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-196 5-[2-(4-Isobutoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-197 5-{5-Metyl-2-[4-(3-metyl-butoxy)-phenylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-198 muối của axit 5-[2-(3-lo-4-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on trifloaxetic;

I-199 5-[2-(3-Flo-5-metyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-200 5-[2-(2,4-Điflo-3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-201 5-(2-(4-(1-(azetidin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-202 5-(2-(4-(1-(xyclopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-203 5-(5-metyl-2-(4-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-204 5-(5-metyl-2-(4-(1-morpholinoetyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-205 5-(2-(4-(1-(3-(đietylamino)pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-206 5-(2-(4-(1-(benzylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-207 5-(2-(4-(1-(isopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-208 5-(5-metyl-2-(3-(1-(propylamino)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-209 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-210 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-211 5-(2-(3-(1-(azetidin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-212 5-(5-metyl-2-(3-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-213 5-(2-(3-(1-(benzylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-214 5-(2-(3-(1-(3-(đietylamino)pyrroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-215 5-(5-metyl-2-(3-(1-(piperiđin-1-yl)etyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-216 5-(2-(3-(1-(đietylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-217 5-(5-metyl-2-(3-(1-morpholinoetyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-218 N-xyclobutyl-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2-(triflometyl)benzamit;

I-219 4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-N-phenyl-2-(triflometyl)benzamit;

I-220 N-xyclopropyl-2-metoxy-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit;

I-221 2-metoxy-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-N-phenylbenzamit;

I-222 axit 4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2-(triflometyl)benzoic;

I-223 N-xyclopropyl-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)-2-(triflometyl)benzamit;

I-224 -(2-(3-isobutoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-225 5-(2-(3-(xyclopropylmetoxy)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-226 5-(2-(3-xyclobutoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-227 5-(2-(3-(xyclobutylmetoxy)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-228 5-(2-(3-deuteratedmetoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-229 5-(2-(3-axetyl-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-230 5-(2-(3-clo-4-flo-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-231 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-232 5-(2-(3-metoxy-5-(1-(propylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-233 5-(2-(3-(1-(xyclopropylamino)etyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-234 5-(2-(3-metoxy-5-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-235 5-(2-(3-(1-(azetidin-1-yl)etyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-236 5-(2-(3-metoxy-5-(1-(metylamino)etyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-237 5-(2-(3-(điflometyl)-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-238 5-(2-(3-(flometyl)-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

I-239 5-(5-metyl-2-(4-metyl-3-(metylsulfonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-240 5-(2-(3-flo-5-morpholinophenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-241 5-(2-(3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-242 5-(2-(4-flo-3-(metylsulfonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-243 3-(5-metyl-4-(7-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzensulfonamit;

I-244 7-metyl-5-(5-metyl-2-(3-(metylsulfonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-245 5-(2-(4-flo-3-(metylsulfonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-246 5-(5-metyl-2-(3-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-247 5-(5-metyl-2-(4-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-249 7-flo-5-(5-metyl-2-(3-(metylsulfonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-250 7-flo-5-(2-(4-flo-3-(metylsulfonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-251 7-flo-5-(2-(3-metoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-252 3-metoxy-N,N-đimetyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit;

I-253 5-(2-(3-metoxy-5-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-254 5-(2-(3-metoxy-5-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-255 5-(2-(3-metoxy-5-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-256 5-(5-metyl-2-(3-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-257 5-(5-metyl-2-(4-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-258 5-(2-(4-metoxy-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-259 5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-260 2-metoxy-N,N-đimetyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit;

I-261 5-(2-(4-metoxy-3-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-262 5-(2-(4-metoxy-3-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-263 5-(2-(4-metoxy-3-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-264 5-(2-(3-metyl-4-trideuterometoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-265 5-(2-(3-clo-4-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-266 5-(2-(3-metyl-5-trideuterometoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-267 2-metoxy-N,N-đimetyl-4-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)benzamit;

I-268 5-(2-(3-metoxy-4-(pyroliđin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-269 5-(2-(3-metoxy-4-(morpholin-4-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-270 5-(2-(3-metoxy-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-271 5-(2-(3-(điflometyl)-4-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-272 5-(2-(4-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-273 5-(2-(3-(điflometyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-274 5-(2-(3-(flometyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-275 N2-[4-(4,4-điflopiperiđinyl)-3-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-276 N2-[4-(4,4-điflopiperiđinyl)-3-triflometyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-277 N2-[3-clo-4-(4,4-điflopiperiđinyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-278 N2-[3-clo-4-(4-etylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-279 N2-[4-(4,4-điflopiperiđinyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-280 N2-(3,5-đimetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-281 N2-[3-flo-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-282 N2-[3,5-điflo-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-283 N2-[4-clo-3-(4-etylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-284 N2-[4-clo-3-(3,4,5-trimetylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-285 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[3-(4-propylpiperazino)-4-triflometyl]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-286 5-metyl-N2-[3-(1,3-oxazol-5-yl)]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-287 N2-(3-bromo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-288 N2-(4-bromo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-289 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[3-(pyriđin-4-yl)]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-290 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[3-(pyriđin-3-yl)]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-291 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[4-(pyriđin-3-yl)]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-292 N2-[4-metoxy-3-(2-metoxyetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-293 N2-[3-(xyclopropylaminocacbonylmetoxy)-4-metoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-294 N2-(3-xyano-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-295 N2-[3-xyano-4-(1H-pyrrol-1-yl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-296 N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-297 N2-(4-metoxy-3-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-298 N2-{4-metoxy-3-[(pyriđin-4-yl)metoxy]}phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-299 N2-{4-metoxy-3-[(pyriđin-3-yl)metoxy]}phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-300 N2-{4-metoxy-3-[2-(đimetylamino)etoxy]}phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-301 N2-[3,5-bis(triflometyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-302 N2-(3,5-đimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-303 N2-(4-xyano-3-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-304 N2-[3-(1-hyđroxy-2,2,2-trifloetyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-305 N2-(3-metoxycacbonylmetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-306 5-metyl-N2-(3-metylaminocacbonylmetoxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-307 N2-(4-aminocacbonylmetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-308 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(4-phenylcacbonylamino)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-309 N2-[4-(N-axetyl-N-metyl)amino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-310 N2-[3-xyano-4-(pyroliđin-1-yl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-311 N2-(4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-312 N2-(3-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-313 N2-(4-điflometoxy-3-etoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-314 N2-(3-clo-4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-315 N2-[3-(xyclopropylaminocacbonylmetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-316 N2-[3-aminocacbonyl-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-317 N2-[4-(isopropoxycacbonylmetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-318 N2-[4-(etylaminocacbonylamino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-319 N2-[3-(aminocacbonylmetoxy)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-320 5-metyl-N2-[3-(morpholinocacbonylmetoxy)]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-321 5-metyl-N2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-322 5-metyl-N2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)cacbonyl]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-323 5-metyl-N2-[3-metylaminocacbonyl-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-324 N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-325 5-metyl-N2-(2-metyl-3-metylaminocacbonylmetoxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-326 N2-(3-đimetylaminocacbonylmetoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-327 N2-(3-xyano-4-morpholino)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-328 N2-(3-metoxy-2-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-329 N2-[3-clo-4-(pyriđin-4-yl)]phenyl 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-330 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[4-(pyriđin-4-yl)-3-triflometyl]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-331 N2-[3-hyđroxymetyl-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-332 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(4-piperazino)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-333 N2-[4-(4-etylaminocacbonyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-334 N2-[4-(1-xyano-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-335 N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-336 N2-(3-metoxy-4-metoxycacbonyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-337 N2-(3-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-338 5-metyl-N2-(4-morpholino)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-339 N2-(3-xyano-4-thiomorpholino)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-340 N2-[3-metoxy-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-341 N2-[3-xyano-4-(4-metylpiperazino)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-342 N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-343 N2-[4-(4-axetyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-344 N2-[4-(4-etoxycacbonyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-345 N2-[3-(4-axetyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-346 N2-[3-(4-etoxycacbonyl)piperazino]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-347 N2-(4-điflometoxy-3-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-348 N2-(3,5-điclo-4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-349 N2-(4-flo-3-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-350 N2-(3-flo-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-351 N2-(3-metoxy-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-352 N2-(3-flo-5-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-353 N2-(3-điflometoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-354 N2-(3-metoxy-4-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-355 N2-(3,5-đi-tert-butyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-356 N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-357 N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-358 muối bis-natri N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-359 N2-(3,5-điflo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-360 N2-(3-flo-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-361 N2-(4-flo-3-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-362 N2-(4-flo-3-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-363 N2-(3-flo-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-364 N2-(3-clo-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-366 N2-(3-clo-4-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-367 N2-(4-triflometylthio)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-368 N2-(3-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-369 N2-(3,5-đimetyl-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-370 N2-(3-carboxamit-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-371 N2-(3,5-diisopropyl-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-372 N2-(3-isopropoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-373 N2-(3-xyano-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-374 N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-375 N2-(4-flo-3-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-376 N2-(3-flo-4-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-377 N2-(4-clo-3-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-378 N2-(3-clo-5-triflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-379 5-metyl-N2-(3-metyl-5-triflcmetoxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-380 N2-(4-xyano-3-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-381 N2-(3,5-điflo-4-metoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-382 5-metyl-N2-(4-morpholinometyl)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-383 N2-(4-clo-3-xyano-5-etyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-384 N2-[3-(2-metoxy)etoxy-5-triflometyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-385 N2-(4-điflometoxy-3,5-đimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-386 N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-4-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-387 N2-(4-điflometoxy-3-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-388 N2-(3,5-điflo-4-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-389 N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-3,5-đimetyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-390 N2-(3-điflometoxy-4-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-391 N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-3-metyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-392 N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-4-metyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-393 muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin besylat;

I-394 N2-(4-clo-3,5-đimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-395 N2-[4-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-3,5-điflo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-396 N2-[3-(1-metoxy-2,2,2-trifloetyl)]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-397 N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy-4-metyl]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-398 N2-(3,4-điflo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-399 N2-(3-clo-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-400 N2-(4-clo-3-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-401 N2-(3-điflometoxy-5-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-402 N2-[3-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxy-5-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-403 5-(5-Metyl-2-m-tolylamino-pyrimiđin-4-ylamino)-3H-benzooxazol-2-on;

I-404 5-{2-[4-(3-Đimetylamino-propoxy)-3-triflometyl-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-405 N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-406 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-407 muối bis-natri 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-408 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(3,4,5-triflo)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-409 muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin tosylat;

I-410 muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin mesylat;

I-411 muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin sulfat;

I-412 muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin hyđro clorua;

I-413 muối natri N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-414 muối N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin cholin;

I-415 N2-(3,5-điflo-4-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-416 N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy-5-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-417 N2-[3-(1-xyano-1-metyl)etoxy-4-flo]phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-418 N2-(4-clo-3-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-419 5-(2-(4-isopropylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-420 5-(2-(4-tert-butylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-421 5-(2-(p-toluidino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-422 5-(2-(3-(isopropoxymetyl)-4-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-423 5-(2-(3-(1-hyđroxyetyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-424 5-[2-(3-Clo-4-hyđroxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-425 5-[2-(4-Hyđroxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-426 5-{2-[4-(2-Đimetylamino-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-427 5-(2-(3-metoxy-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-428 5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-429 5-(2-(4-metoxy-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-430 7-flo-5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-431 7-flo-5-(2-(4-metoxy-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-432 5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-433 muối 5-(2-(4-(điflometoxy)-3-(flometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-434 N2-(4-xyano-3-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-435 N2-(3-điflometoxy-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-436 muối natri 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-437 muối natri N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-438 5-(2-(3-(điflometyl)-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-439 5-(2-(3-(flometyl)-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-440 muối 5-(2-(3-(điflometyl)-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-441 5-(2-(4-d_3-metoxy-3-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-442 muối 5-(2-(4-(điflometoxy)-3-(điflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-443 5-(5-metyl-2-(4-metyl-3-(pyriđin-4-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-444 5-(5-metyl-2-(4-metyl-3-(pyriđin-3-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-445 5-(2-(3-axetyl-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-446 5-(2-(3-(1-hyđroxyetyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-447 5-[2-(4-d_3-Metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-448 5-[2-(3-Clo-4-d_3-metoxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-449 5-{2-[4-(2-Đietylamino-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-450 N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-451 muối bis-natri N2-(3,5-đimetyl-4-flo)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-452 5-(2-(3,4-đimetoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-453 5-(2-(3,4-đimetoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-454 5-(2-(3,4-đimetoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-flobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-455 5-{2-[3-Clo-4-(2-đietylamino-etoxy)-phenylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

I-456 5-[2-(2,4-Điflo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-457 5-(5-metyl-2-(3-(1-(metylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino) pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-458 5-(2-(3-clo-4,5-đimetoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-459 5-(2-(3,5-đimetyl-4-(2-morpholinoetoxy)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-460 5-(5-metyl-2-(3-(1-(metylamino)butyl)-5-(triflometyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-461 5-(2-(3-(1-(xyclopropylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-462 5-(2-(3-(1-(etylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-463 5-(5-metyl-2-(3-(1-(pyroliđin-1-yl)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-464 5-(2-(3-(1-(azetidin-1-yl)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-465 5-(2-(3-(1-(xyclobutylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-466 5-[2-(2,5-Điflo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-467 5-[2-(2,3-Điflo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-468 5-[2-(2-Flo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-469 N-Xyclobutyl-3-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-5-triflometyl-benzamit;

I-470 5-[2-(4-Flo-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-471 5-(2-(4-flo-3-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-472 5-(2-(4-flo-3-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-473 5-(2-(3-(1-(isopropylamino)etyl)-5-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-474 5-(2-(3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-475 7-metyl-5-(5-metyl-2-(3,4,5-trimetylphenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-476 5-(2-(4-flo-3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-477 5-[5-Metyl-2-(2,3,4,5-tetraflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-478 N2-(3-xyano-5-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-479 5-metyl-N2-(3-metyl-5-triflometyl)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-480 5-[5-Metyl-2-(2,3,5-triflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-481 5-[5-Metyl-2-(2,4,5-triflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-482 muối 5-(5-metyl-2-(3-metyl-4-(pyriđin-4-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-483 muối 5-(5-metyl-2-(3-metyl-4-(pyriđin-3-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-484 5-(2-(3-flo-4-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-485 N2-(3,4-đimetoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-486 muối 5-(2-(4-metoxy-3-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-487 muối 5-(2-(4-metoxy-3-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-488 5-(2-(3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-flobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-489 7-flo-5-(5-metyl-2-(3,4,5-trimetylphenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-490 7-flo-5-(2-(4-flo-3,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-491 5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-492 7-flo-5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-493 N2-(3,4-đimetyl-2-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-494 muối 5-(2-(3-metoxy-4-(pyriđin-4-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-495 N2-(3-clo-5-điflometoxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-496 5-[2-(3-Clo-4-metcxy-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-497 5-[2-(3-Clo-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-498 5-[2-(2-Metoxy-5-triflometyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-499 5-(2-(o-toluidino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-500 5-(2-(2,3-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-501 5-(2-(2,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-502 5-(2-(2-etylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-503 5-(2-(3-etylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-504 5-(2-(4-etylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-505 muối của axit 5-(2-(3-flo-4-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetic;

I-506 muối 5-(2-(3-metoxy-4-(pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on format;

I-507 5-(2-(2,4-điflo-3-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-508 5-(2-(2,4-điflo-3-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-flobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-509 muối 5-(2-(4-(6-clopyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat;

I-510 muối 5-(2-(4-(6-(3-(đimetylamino)propoxy)pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat;

I-511 muối 5-(2-(4-(6-(3-(đimetylamino)propoxy)pyriđin-3-yl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat;

I-512 muối 5-(5-metyl-2-(4-(6-morpholinopyriđin-3-yl)phenylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on trifloaxetat;

I-513 5-(2-(2-flo-3-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-514 5-(2-(2-flo-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-515 5-(2-(2-flo-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-516 N2-(3-điflometoxy-5-metyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-517 muối canxi 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-518 5-[5-Metyl-2-(2-metyl-3-triflometyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-519 5-(2-(5-axetyl-2-flophenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-520 5-(2-(2-clophenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-521 5-(2-(2-clo-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-522 N4-(7-clo-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-metyl-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-523 5-(2-(2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-524 N4-{3-[bis(1,1-đimetyletoxy)]phosphinyloxymetyl-7-clo-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl}-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-525 N4-[7-clo-3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-5-metyl-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-526 muối magie 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-527 5-[2-(4-Iodo-3,5-đimetyl-phenylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

I-528 muối bis-natri N4-[7-clo-3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-5-metyl-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-529 5-(2-(3,5-đimetoxy-4-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-530 5-(2-(2-flo-4,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-531 muối hai cholin 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-532 5-(2-(2-flo-4-metyl-3-(triflometyl)phenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-533 5-(2-(2-flo-5-metoxyphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-534 5-(2-(2-flo-3,4,5-trimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-535 5-(2-(3-metoxy-4,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

I-536 Natri (5-(2-(3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-7-metyl-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat;

I-537 N2-(3,4-đimetyl-5-flo)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

I-538 Natri (5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat;

II-1 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-đimetylaminopyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-2 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-((1S,4R)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-3 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-4 N4-(3-n-propylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-5 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-tert-butyloxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-6 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metylpiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-7 N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-8 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-triflometoxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-9 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metoxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-10 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-11 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(3-metyl-4-tert-butoxycacbonylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-12 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(3-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-13 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-14 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-15 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-16 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-17 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-18 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-19 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-((2-morpholinyl)pyriđin-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-20 N4-(1,3-đimetylbenzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-21 N4-(1,3-đimetylbenzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-22 N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-23 muối N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin trifloaxetat;

II-24 N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-25 6-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-on;

II-26 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-27 N4-(benzimidazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-28 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-29 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-30 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-metyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-31 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-32 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-33 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-34 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)pyriđin-5-yl]-5-flopyrimiđin-2,4-điamin;

II-35 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(1-metylpiperiđin-4-yl)aminopyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-36 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(1H-piperiđin-4-yl)aminopyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-37 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(8-metyl-8-aza-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)aminopyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-38 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(4-(8-metyl-2,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)phenyl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-39 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-triflometyl-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-40 N4-(benzoxazolin-2-on-5-yl)-N2-[3-flo-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyriđin-5-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

II-41 tert-butyl este của axit (*S*)-2-Metyl-4-{5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-yl}-piperazin-1-carboxylic;

II-42 5-[5-Metyl-2-(pyriđin-3-ylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

II-43 5-[2-(6-Methanesulfonyl-pyriđin-3-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

II-44 5-{5-Metyl-2-[6-((*S*)-3-metyl-piperazin-1-yl)-pyriđin-3-ylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-45 5-{5-Metyl-2-[6-(piperazin-1-cacbonyl)-pyriđin-3-ylamino]-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-46 5-{2-[6-(4-Xyclopropylmetyl-piperazin-1-cacbonyl)-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-47 5-{2-[6-(4-Isobutyl-piperazin-1-cacbonyl)-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-48 tert-butyl este của axit 5-{3-flo-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-yl}-hexahyđro-pyrrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic;

II-49 tert-butyl este của axit 5-{3-flo-5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-yl}-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic;

II-50 5-{2-[5-Flo-6-(hexahyđro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-51 5-{2-[6-(2,5-Diaza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-52 5-{2-[6-(5-Xyclopropylmetyl-hexahyđro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-53 5-{2-[6-(5-Xyclopropanecacbonyl-hexahyđro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-54 5-{2-[6-(5-Xyclopropylmetyl-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl)-5-flo-pyriđin-3-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

II-55 (*R*)-5-(2-(6-(3,4-đimetylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-56 (*R*)-5-(2-(6-(4-(xyclopropylmetyl)-3-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-57 (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(3-metyl-4-(2,2,2-trifloaxetyl)piperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-58 (*R*)-đietyl 2-metyl-4-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)piperazin-1-ylphosphonat;

II-59 5-(2-(6-(4,4-điflopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-60 5-(2-(6-(4,4-đimetylpiperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-61 5-(2-(6-(3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-metylpyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-62 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-axetyl)-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-63 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-64 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-metyl-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-65 *tert*-butyl 3-(3-metyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat;

II-66 5-(2-(6-(8-aza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-metylpyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-67 5-(2-(6-(8-(xyclopropylmetyl)-8-aza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-metylpyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-68 metyl 3-(3-metyl-5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat;

II-69 5-(5-metyl-2-(5-metyl-6-(8-(2,2,2-trifloaxetyl)-8-aza-bixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-70 (*R*)-5-(2-(6-(4-isopropyl-3-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-71 5-(5-metyl-2-(6-(pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-72 7-metyl-5-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-73 7-metyl-5-(5-metyl-2-(6-morpholinopyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-74 5-(2-(6-(xyclopropylmetylamino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-75 7-flo-5-(5-metyl-2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-76 7-flo-5-(5-metyl-2-(6-morpholinopyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-77 5-(2-(5-bromopyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-79 N-(5-(5-metyl-4-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)metanesulfonamit;

II-80 5-(2-(6-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-81 N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)axetamit;

II-82 5-(2-(6-(3-(đietylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-83 2,2,2-triflo-N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)axetamit;

II-84 5-(5-metyl-2-(6-(3-morpholinopyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-85 5-(2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-(triflometyl)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-86 tert-butyl 1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-ylcacbamat;

II-87 (*S*)-tert-butyl metyl(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-yl)cacbamat;

II-88 (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(3-(metylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-89 (*R*)-5-(2-(6-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-90 (*S*)-5-(2-(6-(3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-91 (*R*)-tert-butyl metyl(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-yl)cacbamat;

II-92 (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(3-(metylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-94 5-(2-(6-(3-(xyclopropylmetylamino)pyroliđin-1-yl)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-95 (*S*)-5-(2-(6-((1-benzylpiperiđin-3-yl)(metyl)amino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-96 1-etyl-3-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)ure;

II-97 1-tert-butyl-3-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)ure;

II-98 1-benzyl-3-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)ure;

II-99 (*S*)-5-(2-(6-(1-benzylpiperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-100 (*S*)-5-(2-(6-((1-benzylpiperiđin-3-yl)(metyl)amino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-101 N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)xyclopropancarboxamit;

II-102 N-(1-(5-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimiđin-2-ylamino)pyriđin-2-yl)pyroliđin-3-yl)pivalamit;

II-103 (*S*)-5-(5-metyl-2-(6-(metyl(piperiđin-3-yl)amino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-104 (*S*)-5-(5-metyl-2-(6-(piperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-105 (*S*)-5-(2-(6-(1-benzylpiperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-106 (*R*)-5-(2-(6-((1-benzylpiperiđin-3-yl)(metyl)amino)pyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-107 (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(piperiđin-3-ylamino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-108 (*R*)-5-(5-metyl-2-(6-(metyl(piperiđin-3-yl)amino)pyriđin-3-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

II-109 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-5-metyl-N2-[2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-triflometylpyriđine-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-110 N4-(benzo[*d*]oxazclin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-3-triflometylpyriđine-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-111 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđine-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-112 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-{2-[(8S)-1,4-diazabixyclo[4.3.0]nonane-1-yl]-3-flopyriđine-5-yl}-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-113 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-{2-[(8R)-1,4-diazabixyclo[4.3.0]nonane-1-yl]-3-flopyriđine-5-yl}-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-114 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-3-flopyriđine-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-115 N4-(benzo[*d*]oxazolin-2(3H)-on-5-yl)-N2-[3-xyano-2-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyriđine-5-yl]-5-metyl-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-116 N2-[3-clo-2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-117 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[2-(1,3,5-trimetyl-3,7-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-118 N2-[3-clo-2-(3-etyl-3,7-diazabixyclo[3.3.0]octan-7-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-119 N2-[2-(3-etyl-3,7-diazabixyclo[3.3.0]octan-7-yl)-3-triflometylpyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-120 5-metyl-N2-[2-(3-metyl-3,7-diazabixyclo[3.3.0]octan-7-yl)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-121 5-metyl-N2-[2-(octahyđroisoindol-1-yl)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-122 N2-[3-clo-2-(octahyđroisoindol-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-123 N2-(2-metoxypyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-124 N2-[2-(S-1,4-diazabicylco[4.3.0]nonan-4-yl)-3-triflometylpyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-125 N2-[2-(1,4-diazabicylco[3.2.2]nonan-4-yl)-3-flopyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-126 N2-[2-(4R-hyđroxy-2-metylidene-pyroliđin-1-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-127 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[2-(cis-3,4,5-trimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-128 N2-[2-(1,4-diazabicylco[4.4.0]decan-4-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-129 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-[2-(trans-2,4,5-trimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-130 N2-[2-(trans-2,5-đimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)- 2,4-pyrimiđinđiamin;

II-131 N2-[2-(cis-3,5-đimetylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-132 N2-[2-(R-1,4-diazabicylco[4.3.0]nonan-4-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-133 5-metyl-N2-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-134 5-metyl-N2-[2-(3S-metylmorpholino)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-135 5-metyl-N2-[2-(2R-metylmorpholino)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-136 N2-[2-(4-isopropylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-137 N2-[2-(3-N,N-đimetylamino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-138 5-metyl-N2-[2-(2S-metylmorpholino)pyriđin-5-yl]-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-139 5-metyl-N2-{2-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl]pyriđin-5-yl}-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-140 N2-(2,3-đimetoxypyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-141 N2-(2-metoxy-3-metylpyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-142 N2-[2-(2-hyđroxy)etoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-143 N2-[4-metyl-2-(4-metylpiperazino)pyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-144 N2-(2-isopropoxypyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-145 N2-[2-(2-metoxy)etoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-146 N2-[2-(1-aminocacbonyl-1-metyl)etoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-147 N2-(2-metoxy-3-triflometylpyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-148 N2-[2-(3-hyđroxy)propoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-149 N2-[2-(3-metoxy)propoxypyriđin-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-150 5-(2-(6-(1,4-diazabixyclo[3.2.2]nonan-4-yl)-5-clopyriđin-3-ylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

II-151 xyclobutylamit của axit 5-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-pyriđin-2-carboxylic;

II-152 N2-(5-metoxypyriđin-3-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

II-153 N2-(2,3-đimetylpyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

III-1 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(isoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-2 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2Hyđroxyisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-3 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-tert-butoxoxycacbonylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-4 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-metylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-5 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-etylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-6 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-n-propylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-7 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-xyclopropylmetylylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-8 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-isobutylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-9 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-isopentylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-10 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-xyclopentylmetylisoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-11 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(2-(bixyclo[2.2.1]heptan-2-ylmetyl)isoindolin-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

III-12 5-[2-(2-Axetyl-2,3-đihyđro-1H-isoindol-5-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

III-13 N-{2-[2-(2,2-Đimetyl-propionyl)-2,3-đihyđro-1H-isoindol-5-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-yl}-N-[3-(2,2-đimetyl-propionyl)-2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-yl]-2,2-đimetyl-propionamit;

III-14 5-[2-(2-Methanesulfonyl-2,3-đihyđro-1H-isoindol-5-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-1 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(7-(pyroliđin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-2 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6,7,8,9-tetrahyđro-5H-benzo[7]annulen-5-on-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-3 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridazin-3-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-4 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(1H-inđazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-5 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(1,2-benzisoxazol-6-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-6 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(1H-inđazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-7 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(piperazino)pyriđin-4-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-8 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-[2-(4-metylpiperazino)pyriđin-4-yl]-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-9 N4-(benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on-5-yl)-N2-(3-metyl-1,2-benzisoxazol-5-yl)-5-metylpyrimiđin-2,4-điamin;

IV-10 (Z)-2-Metyl-9-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđrc-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-3,6-đihyđro-2H-benzo[c]azoxin-1-on;

IV-11 5-[2-(2,2-Điflo-benzo[1,3]dioxol-4-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-12 5-[2-(9-Isopropylamino-6,7,8,9-tetrahyđro-5H-benzoxyclohepten-2-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-13 5-{2-[9-(3-Đietylamino-pyroliđin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahyđro-5H-benzoxyclohepten-2-ylamino]-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino}-3H-benzooxazol-2-on;

IV-14 2-Metyl-9-[5-metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-3,4,5,6-tetrahyđro-2H-benzo[c]azoxin-1-on;

IV-15 6-[5-Metyl-4-(2-oxo-2,3-đihyđro-benzooxazol-5-ylamino)-pyrimiđin-2-ylamino]-3,4-đihyđro-2H-isoquinolin-1-on;

IV-16 5-[2-(2,2-Dioxo-1H-benzo[e][1,3,4]oxathiazin-7-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-17 5-[2-(2,2-Đimetyl-benzo[1,3]dioxol-5-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-18 (*Z*)-5-(5-metyl-2-(1-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

IV-19 (Z)-5-(5-metyl-2-(2-metyl-1-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

IV-20 (Z)-5-(5-metyl-2-(2-metyl-1-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

IV-21 5-(5-metyl-2-(2-metyl-1-oxo-2,3,4,5-tetrahyđro-1H-benzo[c]azepin-7-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on;

IV-22 5,5'-(5-metylpyrimiđin-2,4-diyl)bis(azanediyl)dibenzo[*d*]oxazol-2(3H)-on

IV-23 5-(5-metyl-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-24 5-(5-metyl-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-25 6-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

IV-26 5-(2-(3,3-dimetyl-2-oxoindolin-6-ylamino)-5-metylpyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-27 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxoindolin-5-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-28 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-29 5-(5-metyl-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-30 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-31 5-(5-metyl-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-32 7-(5-metyl-4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-ylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

IV-33 5-(5-metyl-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-34 5-(5-metyl-2-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-35 5-metyl-N2-(3,4-metylenedioxy)phenyl-N4-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

IV-36 N2-(2,2-difluo-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimidindiamin;

IV-37 N2-(3,4-etylenedioxy)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-38 N2-(2,2-đimetyl-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-39 N2-[spiro(2,1'-xyclohexan)-1,3-benzodioxol-5-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-40 N2-(1,3-đimetyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-41 5-metyl-N2-(1-metylinđazol-6-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-42 5-metyl-N2-(1-metylinđazol-5-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-43 5-metyl-N2-(3-metylisoxazolo[5,4-b]pyriđin-5-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-44 N2-[4-(2-metoxyetyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-45 N2-[2,2-đimetyl-4-(2-metoxyetyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-46 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-47 5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-N2-(2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-48 5-metyl-N2-(3-metylinđazol-6-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-49 5-metyl-N2-(3-metylinđazol-5-yl)-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-50 N2-[2,2-đimetyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-yl]-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-51 5-(5-metyl-2-(6-metylpyriđin-2-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-52 5-(5-metyl-2-(5-metylpyriđin-2-ylamino)pyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-53 5-[2-(Isoquinolin-6-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-54 5-[5-Metyl-2-(naphtalen-2-ylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-55 5-[2-(4-Metoxy-naphtalen-2-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-56 5-[2-(4-Hyđroxy-naphtalen-2-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-57 5-[2-(Isoquinolin-7-ylamino)-5-metyl-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-58 N2-(4-metoxypyriđin-2-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin;

IV-59 5-[5-Metyl-2-(2,4,6-triflo-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-60 5-(2-(2,6-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-61 5-[5-Metyl-2-(2,4,6-trimetyl-phenylamino)-pyrimiđin-4-ylamino]-3H-benzooxazol-2-on;

IV-62 5-(2-(2-flo-6-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on;

IV-63 N2-(3-flopyriđin-4-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin; hoặc

IV-64 muối của axit N2-(3-clopyriđin-4-yl)-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin trifloaxetic.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-N2-(3,4,5-trimetyl]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin, hoặc muối dược dụng của nó, tốt hơn là muối bis-natri 5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]- N2-(3,4,5- trimetyl]phenyl-2,4-pyrimiđinđiamin.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin, hoặc muối dược dụng của nó, tốt hơn là muối bis-natri N2-(3-metoxy-5-triflometyl)phenyl-5-metyl-N4-[3-(phosphonooxy)metyl-2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl]-2,4-pyrimiđinđiamin.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-(2-(3-metoxy-4,5-đimetylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-on, hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl đihyđro phosphat, (5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-3(2H)-on, hoặc muối dược dụng của nó, tốt hơn là natri (5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)-2-oxobenzo[*d*]oxazol-3(2H)-yl)metyl phosphat hoặc (5-(2-(4-flo-3-metoxy-5-metylphenylamino)-5-metylpyrimiđin-4-ylamino)benzo[*d*]oxazol-3(2H)-on.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin, hoặc muối dược dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này là N2-(3,4,5-trimetyl)phenyl-5-metyl-N4-(2-oxo-2,3-đihyđro-1,3-benzoxazol-5-yl)-2,4-pyrimiđinđiamin, bazơ tự do.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 19 hoặc 20.