



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122387

(13) C2

(51) МПК (2020.01)
C07D 251/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 01119**

(22) Дата подання заявки: **10.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **11.11.2020**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/CN2013/079200**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.07.2013**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **CN**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.03.2016, Бюл.№ 6**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **10.11.2020, Бюл.№ 21**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/CN2014/081957, 10.07.2014**

(72) Винахідник(и):
**Контітіс Зінон Д. (US),
Поповічі-Мюллер Джанета (US),
Тревінс Джеремі М. (US),
Захлер Роберт (US),
Цай Чженьвей (US),
Чжоу Дін (CN)**

(73) Володілець (володільці):
**АДЖІОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,
88 Sidney Street, Cambridge,
Massachusetts 02139, United States of
America (US)**

(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович,
реєстр. №367**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2013/016206 A1, 31.01.2013
EP 1 391 487 A2, 25.02.2004
US 2002/049310 A1, 25.04.2002
DE 22 63 878 A1, 05.07.1973
JP H05 140126 A, 08.06.1993
JP 2005 264016 A, 29.09.2005
GB 1 033 266 A, 22.06.1966
SVETLANA MIKHAYLICHENKO ET AL, "Synthesis and structure of new 1,2,3-triazolyl substituted 1,3,5-triazines", EUROPEAN JOURNAL OF CHEMISTRY, (20120101), vol. 3, no. 1, doi:10.5155/eujchem.3.1.1-9.492, ISSN 2153-2249, pages 1 - 9, XP055322235 [X] 3 * scheme 1 *
MICHAEL G. B. DREW ET AL, "Solvent extraction and lanthanide complexation studies with new terdentate ligands containing two 1,3,5-triazine moieties", DALTON TRANSACTIONS: THE INTERNATIONAL JOURNAL FOR INORGANIC, ORGANOMETALLIC AND BIOINORGANIC CHEMISTRY, GB, (20040101), no. 2, doi:10.1039/b312582c, ISSN 1477-9226, page 244, XP055322246 [X] 3 * figure 1 *
MIKHAILICHENKO S N ET AL, "sym-triazines. 7. Hydrolysis and cyclization of 1,3,5-triazine series mononitriles", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NL, (20060501), vol. 42, no. 5, doi:10.1007/S10593-006-0140-0, ISSN 1573-8353, pages 642 - 647, XP019393545 [X] 3 * scheme 2 *
ERIC ENHOLM ET AL, "Hydrogen-Bonded Arrays Coupled by Cross-Metathesis", SYNLETT, DE, (20080101), vol. 2008, no. 2, doi:10.1055/s-2007-1000873, ISSN 0936-5214, pages 203 - 206, XP055322243 [X] 3 * scheme 2 *
KRIMMER, HANS PETER ET AL, "Reaction of .beta.-mercapto .alpha.-amino acids with nitriles", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1988:529623, URL: STN, XP002764690 [X] 3 * abstract *
BAIBULOVA, M. S. ET AL, "Syntheses from pyridylguanamines", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 1990:406282, URL: STN, XP002764691 [X] 3 * abstract *
AMBARTSUMYAN, E. N. ET AL, "Synthesis and transformations of chloropyrazolylazines", CA, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, Database accession no. 2012:876343, URL: STN, XP002764692 [X] 3 * abstract *
WO 2012/171337 A1, 20.12.2012
WO 2011/072174 A1, 16.06.2011
WO 2010/105243 A1, 16.09.2010
WO 2010144338 A1, 16.12.2010
JP 11158073 A, 15.06.1999
WO 2008076883 A2, 26.06.2008
WO 2013102431 A1, 11.07.2013

UA 122387 C2

(54) ТЕРАПЕВТИЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Представлені сполуки, застосовні для лікування раку, та способи лікування раку, що включають введення суб'єкту, який потребує цього, сполуки, описані у даному документі.

Дана заявка клопоче про пріоритет міжнародної заявки з реєстраційним номером PCT/CN2013/079200, поданої 11 липня 2013 р., яку включено у даний документ за допомогою посилання у всій її повноті.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВИНАХОДУ

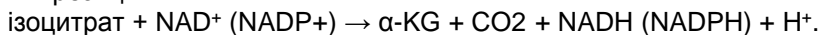
5 Ізоцитратдегідрогенази (IDH) каталізують окисне декарбоксилювання ізоцитрату до оксоглутарату (тобто α-кетоглутарату). Ці ферменти належать до двох окремих підкласів, один з яких використовує у ролі акцептора електронів NAD(+), а інший - NADP(+). Було описано п'ять ізоцитратдегідрогеназ: три NAD(+)-залежні

10 ізоцитратдегідрогенази, локалізовані у мітохондріальному матриксі, та дві NADP(+)- залежні ізоцитратдегідрогенази, одна з яких є мітохондріальною, а інша переважно цитозольною. Кожний NADP(+)-залежний ізофермент являє собою гомодимер.

15 IDH1 (ізоцитратдегідрогеназа 1 (NADP+), цитозольна) також відома як IDH; IDP; IDCD; IDPC або PICD. Білок, що кодується цим геном, являє собою NADP(+)-залежну ізоцитратдегідрогеназу, яку виявляють у цитоплазмі та пероксисомах. Він містить сигнальну послідовність PTS-1 для спрямовування у пероксисоми. Наявність даного ферменту у пероксисомах передбачає функції, пов'язані з регенерацією NADPH для реакцій відновлення всередині пероксисом, як, наприклад, перетворення 2,4-дієноїл-CoA в 3-єноїл-CoA, а також участь у пероксисомальних реакціях, під час яких руйнується 2- оксоглутарат, а саме альфа-гідроксилювання фітанової кислоти. Цитоплазматичний фермент відіграє важливу роль у продукуванні NADPH у цитоплазмі.

20 Ген IDH1 людини кодує білок з 414 амінокислот. Нуклеотидну та амінокислотну послідовність IDH1 людини можна знайти у вигляді записів GenBank NM_005896.2 і NP_005887.2, відповідно. Нуклеотидна та амінокислотна послідовності для IDH1 також описані, наприклад, у Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., внесений (грудень, 2008 р.) до UniProtKB; Kullmann et al., внесений (червень, 1996 р.) до бази даних EMBL/GenBank/DDBJ; та Sjoeblohm et al, Science 314:268-274(2006).

30 Немутантний, наприклад, дикого типу, IDH1 каталізує окисне декарбоксилювання ізоцитрату до α-кетоглутарату, при цьому відновлюючи NAD⁺ (NADP⁺) до NADH (NADPH), наприклад, у прямій реакції:



35 Було виявлено, що мутації в IDH1, наявні у певних ракових клітинах, ведуть до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α-кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату (2HG). Вважається, що продукування 2HG сприяє виникненню та прогресуванню раку (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

40 IDH2 (ізоцитратдегідрогеназа 2 (NADP+), мітохондріальна) також відома як IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M або mNADP-IDH. Білок, що кодується цим геном, являє собою NADP(+)-залежну ізоцитратдегідрогеназу, яку виявляють у мітохондріях. Він грає роль у проміжному метаболізмі та продукуванні енергії. Цей білок може тісно зв'язуватися або взаємодіяти з піруватдегідрогеназним комплексом. Ген IDH2 людини кодує білок з 452 амінокислот. Нуклеотидну та амінокислотну послідовність для IDH2 можна знайти у вигляді записів GenBank NM_002168.2 і NP_002159.2, відповідно. Нуклеотидна та амінокислотна послідовності для IDH2 людини також описані, наприклад, у Huh et al., внесеному (листопад, 1992 р.) до бази даних EMBL/GenBank/DDBJ; та The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

45 Немутантний, наприклад, дикого типу, IDH2 каталізує окисне декарбоксилювання ізоцитрату до α-кетоглутарату, при цьому відновлюючи NAD⁺ (NADP⁺) до NADH (NADPH), наприклад, у прямій реакції:

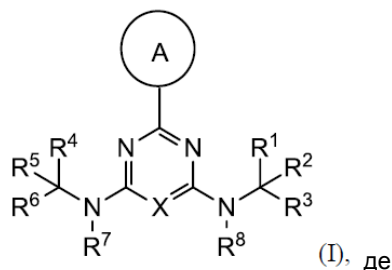


50 Було виявлено, що мутації в IDH2, наявні у певних ракових клітинах, ведуть до нової здатності ферменту каталізувати NADPH-залежне відновлення α-кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату (2HG). 2HG не утворюється під дією IDH2 дикого типу. Вважається, що продукування 2HG сприяє виникненню та прогресуванню раку (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

55 Внаслідок цього, інгібування мутантного IDH1 та/або мутантного IDH2 та їхньої нової активності являє собою потенційне терапевтичне лікування раку. Відповідно, існує постійна потреба в інгібіторах мутантів IDH1 та/або IDH2, які характеризуються новою альфа-гідроксильною активністю.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

60 У даному документі описані сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

5 Х являє собою N, CH або C-галоген;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

10 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-

20 C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

25 будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково замінений на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та

30 Q є вибраним з арилу, гетероарила, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

35 R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; де:

(i) якщо Х являє собою N, та А являє собою необов'язково заміщений феніл, то (a)

ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою

45 NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], та (b) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NH₂Et, NH(н-пропіл), NH(н-бутил), NH(н-доцетил), NH-[(4-метоксифеніл)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-феніл, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)-феніл, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-феніл, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ або NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) якщо Х являє собою CH або C-Cl, та А являє собою феніл, необов'язково заміщений F, Cl

50 або SO₂CH₃, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою N(CH₃)CH₂C(O)NH-ізопропіл, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-феніл, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃,

$N(CH_2CH_3)_2$, NH-ізопропіл, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ або $NHCH_2$ -феніл;

(iii) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2$ -феніл, $NHCH_2$ -(2,4-дифторфеніл), $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O$ -трет-бутил, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2$ -феніл, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ або $NHCH_2CH_2CH_3$;

(iv) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково заміщений 1-імідазоліл, необов'язково заміщений 1-піроліл або необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2$ -(орто-хлорфеніл) або $NHCH_2CH_2OH$;

(v) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то

(A) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHC(O)$ -[2-хлор-4-(метилсульфоніл)], $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ або $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH-циклогексил, $NHCH_2$ -феніл, $NHC(O)$ -феніл, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ і $NHC(O)NH$ -необов'язково заміщений феніл, і (C) якщо $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ являє собою $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2$ -феніл або $NH-CH_2CH_3$;

(vi) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений гетероарил, то обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2$ -ізопропіл, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ і $NHC(O)CH_3$;

(vii) якщо X являє собою CH, та A являє собою незаміщений 2-піридиніл, то кільце, утворене R^4 і R^5 , не являє собою 5-метил-1H-піразол-3-іл;

(viii) якщо A являє собою необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHAc$, NH-ізопропіл, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ або $N(CH_2CH_3)_2$;

(ix) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений феніл, тієніл або піридиніл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою NH-циклогексил- $C(O)NHCH_2R$, де R являє собою феніл або піридиніл, заміщений одним або декількома з OCF_3 , OCH_3 , хлору або CF_3 ;

(x) якщо X являє собою N, A являє собою необов'язково заміщений феніл, а R^4 і R^5 утворюють необов'язково заміщений феніл, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2$ -(4-фторфеніл), $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2$ -феніл), $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$ або $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, де R являє собою необов'язково заміщений феніл або нафтил;

(xi) якщо X являє собою N, A являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщеним піридинілом, то R^4 і R^5 не утворюють необов'язково заміщений феніл;

(xii) якщо A являє собою заміщений 1-піразоліл, то (A) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(CH_3)_3$, і (B) A є не заміщеним $N=N-R$, де R являє собою кільце;

(xiii) кільце A не являє собою необов'язково заміщений триазоліл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл;

(xix) якщо R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, а R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, то A не являє собою двозаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл; та

(xx) сполука не є вибраною з групи:

(1) N -(2-амінофеніл)-4-[[4-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно] метил]-бензамід;

(2) 2-хлор-N-[4-(циклопіропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4-(метилсульфоніл)-бензамід;

(3) 2-[[1-[4-(циклопіропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-ацетамід;

(4) N2-циклопропіл-N4-етил-6-[3-[(фенілметил)тіо]-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

(5) метиловий естер 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-оцтової кислоти;

(6) N [[4-[[4-(циклопіропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно] метил] циклогексил] метил]-4-фтор-бензолсульфонамід;

(7) N2-циклопропіл-6-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-N4-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін;

- (8) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-триазин-2,4-діамін;
- (9) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- 5 (10) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтіо)-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (11) N2,N4-дициклогексил-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (12) 1,1'-[(6-феніл-s-триазин-2,4-дііл)дііміно]біс[додекагідро-антрахінон];
- (13) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(імінометилен)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-
- 10 фенол];
- (14) N-4-[(4-амінобутил)аміно]-6-[5-[[[4-хлор-3- (трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл]-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин;
- (15) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(3-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил] -фенол;
- (16) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(4-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол;
- 15 (17) 6-(4-амінопіридин-3-іл)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (18) N2,N4-біс(циклогексилметил)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (19) 4,4'-[[6-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол];
- (20) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-
- 20 диметилетил)-фенол];
- (21) N[6-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-2-(2-піридиніл)-4-піримідиніл]-β-аланін;
- (22) N4-циклопентил-2-феніл-N6-(фенілметил)-4,6-піримідиндіамін;
- (23) 2-[[6-(біцикло[2.2.1] гепт-2-іламіно)-2-феніл-4-піримідиніл] аміно] -етанол;
- (24) N²-ізопропіл-6-феніл-N4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- 25 (25) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N-[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5- триазин-2-іл]-бензамід;
- (26) N[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно] метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід;
- (27) [[4-[[[[4-аміно-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил]аміно]-6-(4-
- 30 піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол;
- (28) [[4-[[[[4-біс(гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно] метокси] метил] (гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол;
- (29) етиловий естер 5-[4,6-біс(діетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-2H-тетразол-2- оцтової кислоти;
- 35 (30) N²,N²,N⁴,N-тетраетил-6-(2H-тетразол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (31) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5-оксадіазол-3-іл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс-ацетамід;
- (32) N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-[[4-(диметиламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід;
- (33) N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-(2-піридиніл)-N6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,6-
- 40 піримідиндіамін;
- (34) 6-(4-хлорфеніл)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N4-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (35) 6-(4-хлорфеніл)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N4-[3-(диметиламіно)пропіл] -1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- 45 (36) N2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-6-(4-хлорфеніл)-N4-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (37) N2,N4-біс[[4-метоксифеніл]метил]-6-[4-(трифторметокси)феніл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін;
- (38) N,N''-(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[N'-(2-хлоретил)-сечовина];
- 50 (39) N[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-метил-3-[[4-феніл-6-(пропіламіно)-1,3,5-триазин-2-іл] аміно]феніл] -сечовина;
- (40) N-[4-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл] аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин;
- (41) N-[4-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2- метилфеніл]аміно]-6-
- 55 (5-тіазоліл)-1,3,5-триазин-2-іл]-L-валін;
- (42) s-триазин, 2-феніл-4,6-біс[[6-[[4-феніл-6-[[6-[[4-феніл-6-(трихлорметил)-s-триазин-2-іл]аміно]гексил]аміно]-8-триазин-2-іл]аміно]гексил]аміно]-;
- (43) α,α'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[іміно(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандііл)]]біс[ω-[тетрафтор(трифторметил)етокси]-полі[окси[трифтор(трифторметил)-
- 60 етандііл]]];

(44) α -[4-[[[(3-хлорфеніл)метил]аміно]-6-(1H-імідазол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N[[4-(трифторметил)феніл] метил] -, (α R)-циклогексанпропанамід;

(45) 6-(1H-імідазол-1-іл)-N2,N4-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і

(46) N2,N4-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

Сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc і IIId або описані у будь-якому з варіантів здійснення у даному документі інгібують мутантний IDH1 або мутантний IDH2. Також у даному документі описані фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc і IIId, і способи застосування таких композицій для лікування видів раку, що характеризуються наявністю мутантного IDH1 або мутантного IDH2.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Особливості конструкції та розташування компонентів, викладені у наступному описі або проілюстровані у графічних матеріалах, не передбачені для обмеження. Прямо включеними є інші варіанти здійснення та інші шляхи здійснення даного винаходу на практиці. Також, формулювання та термінологія, які застосовуються у даному документі, слугують для цілей опису та не повинні вживатися обмежувальними. Вважається, що застосування виразів “що включає”, “що містить” або “що має”, “що містить у собі”, “що включає у себе” та їхні варіанти у даному документі охоплює позиції, перелічені після них і їхні еквіваленти, а також додаткові позиції.

Визначення

Термін “галоген” відноситься до будь-якого радикала з фтору, хлору, броду або йоду.

Термін “алкіл” відноситься до повністю насиченого або ненасиченого вуглеводневого ланцюга, який може являти собою нерозгалужений ланцюг або розгалужений ланцюг, що містить зазначену кількість атомів вуглецю. Наприклад, C₁-C₁₂алкіл вказує на те, що група може містити від 1 до 12 (включно) атомів вуглецю. Термін “галогеналкіл” відноситься до алкілу, в якому один або декілька атомів водню замінені на галоген, і включає алкільні фрагменти, в яких усі атоми водню були замінені на галоген (наприклад, перфторалкіл). Терміни “арилалкіл” або “аралкіл” відносяться до алкільного фрагменту, в якому атом водню алкілу є заміненим на арильну групу. Аралкіл включає групи, в яких більше одного атома водню були замінені на арильну групу. Приклади “арилалкілу” або “аралкілу” включають бензильну, 2-фенілетильну, 3-фенілпропілну, 9-флуоренільну, бензгідрильну та тритильну групи. Термін “алкіл” включає “алкеніл” і “алкініл”.

Термін “алкілен” відноситься до двовалентного алкілу, наприклад, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- і -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Термін “алкеніл” відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить 2-12 атомів вуглецю та має один або декілька подвійних зв'язків. Приклади алкенільних груп включають без обмеження алілну, пропенільну, 2-бутенільну, 3-гексенільну та 3-октенільну групи. Один з атомів вуглецю, що утворює подвійний зв'язок, необов'язково може бути точкою прикріплення алкенільного замісника.

Термін “алкініл” відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить 2-12 атомів вуглецю та характеризується наявністю одного або декількох потрійних зв'язків. Приклади алкінільних груп включають без обмеження етиніл, пропаргил і 3-гексиніл. Один з атомів вуглецю, що утворює потрійний зв'язок, необов'язково може бути точкою прикріплення алкінільного замісника.

Термін “алкокси” відноситься до -O-алкільного радикала. Термін “галогеналкокси” відноситься до алкокси, у якого один або декілька атомів водню замінені на галоген, і включає алкокси-фрагменти, в яких всі атоми водню були замінені на галоген (наприклад, перфторалкокси).

Якщо не вказане інше, термін “арил” відноситься до повністю ароматичної моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої кільцевої системи.

Прикладами арильних фрагментів є феніл, нафтил і антраценіл. Якщо не вказане інше, будь-який атом у кільці в арилі може бути заміщений одним або декількома замісниками. Термін “моноциклічний арил” означає моноциклічну повністю ароматичну вуглеводневу кільцеву систему, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, які не можуть утворювати конденсоване біциклічне або трициклічне кільце.

Термін “карбоцикліл” відноситься до неароматичної, моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої кільцевої системи. Карбоциклільні групи включають повністю насичені кільцеві системи (наприклад, циклоалкіли) та частково насичені кільцеві системи. Карбоциклільні групи також включають спіроциклічні фрагменти. Приклади спіроциклічних фрагментів включають без обмеження біцикло[3.1.0]гексаніл, спіро[2.2]пентаніл, спіро[3.3]гептаніл, спіро[2.5]октаніл, спіро[3.5]нонаніл, спіро[4.5]деканіл і спіро[3.6]деканіл. Якщо не вказане інше, будь-який атом у кільці у карбоциклілі може бути заміщений одним або

декількома замісниками.

Біциклічні або трициклічні кільцеві системи, де арил є конденсованим з карбоциклілом, і точка прикріплення кільцевої системи до решти молекули знаходиться на неароматичному кільці, вважаються карбоциклільними (наприклад, циклоалкільними). Приклади таких карбоциклільних фрагментів включають без обмеження 2,3-дигідро-1H-інден і 1,2,3,4-тетрагідронафтален.

Термін "циклоалкіл", що застосовується у даному документі, включає насичені циклічні, біциклічні, трициклічні або поліциклічні вуглеводневі групи з 3-12 атомами вуглецю. Будь-який атом в кільці може бути заміщений (наприклад, одним або декількома замісниками). Приклади циклоалкільних фрагментів включають без обмеження циклопропіл, циклогексил, метилциклогексил, адамантил і норборніл.

Якщо не вказане інше, термін "гетероарил" відноситься до повністю ароматичної 5-8-членної моноциклічної, 8-12-членної біциклічної або 11-14-членної трициклічної кільцевої системи з 1-3 гетероатомами у разі моноциклічної, 1-6 гетероатомами у разі біциклічної або 1-9 гетероатомами у разі трициклічної, при цьому зазначені гетероатоми вибрані з O, N або S (або окиснених форм, таких як N⁺-O⁻, S(O) і S(O)₂). Термін "моноциклічний гетероарил" означає моноциклічну повністю ароматичну кільцеву систему з 1-3 гетероатомами, необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, які не можуть утворювати конденсоване біциклічне або трициклічне кільце.

Термін "гетероцикліл" відноситься до неароматичної, 3-10-членної моноциклічної, 8-12-членної біциклічної або 11-14-членної трициклічної кільцевої системи з 1-3 гетероатомами у разі моноциклічної, 1-6 гетероатомами у разі біциклічної або 1-9 гетероатомами у разі трициклічної, при цьому зазначені гетероатоми вибрані з O, N або S (або окиснених форм, таких як N-O⁻, S(O) і S(O)₂). Гетероатом, необов'язково, може бути точкою прикріплення гетероциклільного замісника. Приклади гетероциклілу включають без обмеження тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфоліно, піролініл, піримідиніл і піролідиніл. Гетероциклільні групи включають повністю насичені кільцеві системи та частково насичені кільцеві системи.

Біциклічні та трициклічні кільцеві системи, що містять один або декілька гетероатомів і як ароматичні, так і неароматичні кільця, вважаються гетероциклільними або гетероарильними групами. Біциклічні або трициклічні кільцеві системи, де арил або гетероарил є конденсованим з карбоциклілом або гетероциклілом, і точка прикріплення кільцевої системи до решти молекули знаходиться в ароматичному кільці, вважаються арильними або гетероарильними групами, відповідно. Біциклічні або трициклічні кільцеві системи, де арил або гетероарил є конденсованим з карбоциклілом або гетероциклілом, і точка прикріплення кільцевої системи до решти молекули знаходиться на неароматичному кільці, вважаються карбоциклільними (наприклад, циклоалкільними) або гетероциклільними групами, відповідно.

Арильні, гетероарильні, карбоциклільні (в тому числі циклоалкільні) та гетероциклільні групи, або окремо, або як частина групи (наприклад, арильна частина аралкільної групи), необов'язково заміщені при одному або декількох заміщуваних атомах, якщо не вказане інше, замісниками, незалежно вибраними з галогену, -C≡N, C₁-C₄алкілу, =O, -OR^b, -OR^{b'}, -SR^b, -SR^{b'}, -(C₁-C₄алкіл)N(R^b)(R^b), -(C₁-C₄алкіл)N(R^b)(R^{b'}), -N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^{b'}), -O-(C₁-C₄алкіл)-N(R^b)(R^b), -O-(C₁-C₄алкіл)-N(R^b)(R^{b'}), -(C₁-C₄алкіл)-O-(C₁-C₄алкіл)-N(R^b)(R^b), -(C₁-C₄алкіл)-O-(C₁-C₄алкіл)-N(R^b)(R^{b'}), -C(O)-N(R^b)(R^b), -(C₁-C₄алкіл)-C(O)-N(R^b)(R^b), -(C₁-C₄алкіл)-C(O)-N(R^b)(R^{b'}), -OR^{b'}, R^{b'}, -C(O)(C₁-C₄алкілу), -C(O)R^{b'}, -C(O)N(R^b)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^{b'}), -N(R^b)SO₂(R^b), -SO₂N(R^b)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b) і -SO₂N(R^b)(R^b), де будь-який алкільний замісник необов'язково додатково заміщений одним або декількома з -OH, -O-(C₁-C₄алкілу), галогену, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкілу) або -N(C₁-C₄алкілу)₂;

кожний R^b є незалежно вибраним з водню та -C₁-C₄алкілу; або два R^b, взяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 4-8-членний гетероцикліл, що необов'язково містить один додатковий гетероатом, вибраний з N, S і O; та

кожний R^{b'} є незалежно вибраним з C₃-C₇карбоциклілу, фенілу, гетероарилу та гетероциклілу, де одне або декілька заміщуваних положень на зазначеному фенільному, циклоалкільному, гетероарильному або гетероциклільному заміснику необов'язково додатково заміщене одним або декількома з -(C₁-C₄алкілу), -(C₁-C₄фторалкілу), -OH, -O-(C₁-C₄алкілу), -O-(C₁-C₄фторалкілу), галогену, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкілу) або -N(C₁-C₄алкілу)₂.

Гетероциклільні групи, або окремо, або як частина групи, необов'язково заміщені при одному або декількох будь-яких заміщуваних атомах азоту оксо, -C₁-C₄алкілом або фторзаміщеним C₁-C₄алкілом.

Термін "заміщений" відноситься до заміни атому водню на іншу групу.

Термін "біологічна рідина" включає одне або декілька з амніотичної рідини, що оточує плід,

водянистої вологи, крові (наприклад, плазми крові), сироватки, спинномозкової рідини, вушної сірки, хімусу, Куперової рідини, жіночого еякуляту, міжклітинної рідини, лімфи, грудного молока, слизу (наприклад, носової рідини або мокротиння), плевральної рідини, гною, слини, секрету сальних залоз, сперми, сироватки, поту, сліз, сечі, піхового секрету або блювотних мас.

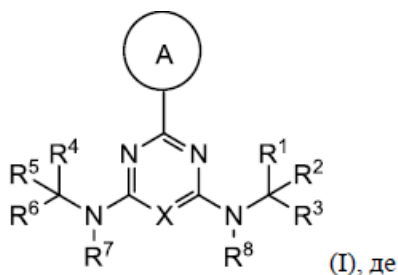
Використані у даному документі терміни “інгібувати” або “запобігати” включають як повне, так і часткове інгібування або запобігання. Інгібітор може повністю або частково інгібувати передбачувану мішень.

Термін “лікувати” означає знижувати, пригнічувати, послаблювати, зменшувати, призупиняти або стабілізувати розвиток або прогресування захворювання/розладу (наприклад, раку), знижувати тяжкість захворювання/розладу (наприклад, раку) або пом'якшувати симптоми, пов'язані з захворюванням/розладом (наприклад, раком). Застосована у даному документі кількість сполуки, ефективна для лікування розладу, або “терапевтично ефективна кількість” відноситься до кількості сполуки, яка є ефективною при введенні у вигляді однієї дози або декількох доз суб'єкту при обробці клітини або при лікуванні, полегшенні, послабленні або поліпшенні стану суб'єкта з розладом, що перевищує те, що очікується за відсутності такої обробки.

Термін “суб'єкт”, що застосовується у даному документі, передбачає включення людини та тварин, що не являють собою людину. Ілюстративні суб'єкти-люди включають пацієнта-людину (яку називають пацієнтом) з розладом, наприклад, розладом, описаним у даному документі, або нормального суб'єкта. Термін “тварини, що не являють собою людину” з одного аспекту даного винаходу включає всіх хребетних, наприклад, тих, що не є ссавцями (таких як кури, амфібії, рептилії), і ссавців, таких як примати, що не являють собою людину, одомашнені та/або корисні з точки зору сільського господарства тварини, наприклад, вівця, собака, кішка, корова, свиня тощо.

Сполуки

Представлена сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

X являє собою N, CH або C-галоген;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, - O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, O-C₁-C₄алкілом, - NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆алкіл)Q, -(C₁-C₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)Q, -(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкілен)Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, - O (C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненим на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з

них необов'язково заміщений; де

R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

5 R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

10 R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; де:

(i) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений феніл, то (a) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою

15 $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], та (b) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHEt$, $NH(n\text{-пропіл})$, $NH(n\text{-бутил})$, $NH(n\text{-доцецил})$, $NH-[(4\text{-метоксифеніл})метил]$, $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)\text{-феніл}$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{-феніл}$, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2\text{-феніл}$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ або $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

20 (ii) якщо X являє собою CH або C-Cl, та A являє собою феніл, необов'язково заміщений F, Cl або SO_2CH_3 , то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $N(CH_3)CH_2C(O)NH\text{-ізопропіл}$, $NHCH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OSO_3H$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2O\text{-феніл}$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, $NH\text{-ізопропіл}$, $NHCH_2CH_2NHC(O)OCH_3$, $NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $NHCH_2CH_2NH_2$ або $NHCH_2\text{-феніл}$;

25 (iii) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2\text{-феніл}$, $NHCH_2\text{-(2,4-дифторфеніл)}$, $N(CH_3)CH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OH$, $NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2C(O)O\text{-трет-бутил}$, $NHCH_2CH_2C(O)NH_2$, $NHCH_2CH_2\text{-феніл}$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ або $NHCH_2CH_2CH_3$;

30 (iv) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково заміщений 1-імідазоліл, необов'язково заміщений 1-піроліл або необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NH(CH_2)_7CH_3$, $NHCH_2\text{-(орТО-хлорфеніл)}$ або $NHCH_2CH_2OH$;

35 (v) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то (A) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHC(O)\text{-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)]}$, $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ або $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (B) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(O)C(CH_3)_3NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NH\text{-циклогексил}$, $NHCH_2\text{-феніл}$, $NHC(O)\text{-феніл}$, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ і $NHC(O)NH\text{-необов'язково заміщений феніл}$, і (C) якщо $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ являє собою $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2\text{-феніл}$ або $NH\text{-}CH_2CH_3$;

40 (vi) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений гетероарил, то обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2\text{-ізопропіл}$, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ і $NHC(O)CH_3$;

45 (vii) якщо X являє собою CH, та A являє собою незаміщений 2-піридиніл, то кільце, утворене R^4 і R^5 , не являє собою 5-метил-1H-піразол-3-іл,

(viii) якщо A являє собою необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $N(N_3)_2$, $NHCH_3$, $NHAc$, $NH\text{-ізопропіл}$, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ або $N(CH_2CH_3)_2$,

50 (ix) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений феніл, тієніл або піридиніл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NH\text{-циклогексил}$, $C(O)NHCH_2R$, де R являє собою феніл або піридиніл, заміщений одним або декількома з OCF_3 , OCH_3 , хлору або CF_3 ,

55 (x) якщо X являє собою N, A являє собою необов'язково заміщений феніл, а R^4 і R^5 утворюють необов'язково заміщений феніл, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2\text{(4-фторфеніл)}$, $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2\text{-феніл})$, або $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$, або $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, де R являє собою необов'язково заміщений феніл або нафтил;

60 (xi) якщо X являє собою N, A являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщеним піридинілом, то R^4 і R^5 не утворюють необов'язково заміщений феніл,

(xii) якщо А являє собою заміщений 1-піразоліл, то (А) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(CH_3)_3$, і (В) А є не заміщеним $N=N-R$, де R являє собою кільце,

(xiii) кільце А не являє собою необов'язково заміщений триазоліл, 3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл,

(xix) якщо R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, а R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, то А не являє собою двозаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл; та

(xx) сполука не є вибраною з групи:

(1) $N(2\text{-амінофеніл})\text{-}4\text{-}[[[4\text{-}[(2,3\text{-дигідро-}1\text{Н-інден-}2\text{-іл})\text{аміно}]\text{-}6\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метил}]\text{-бензамід}$,

(2) 2-хлор- $N\text{-}[4\text{-}(\text{циклопіропіламіно})\text{-}6\text{-}(2\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-}4\text{-}(\text{метилсульфоніл})\text{-бензамід}$,

(3) $2\text{-}[[1\text{-}[4\text{-}(\text{циклопіропіламіно})\text{-}6\text{-}(етиламіно)\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-}1\text{Н-}1,2,4\text{-триазол-}3\text{-іл}]\text{тіо}]\text{-ацетамід}$,

(4) $N^2\text{-циклопропіл-}N^4\text{-етил-}6\text{-}[3\text{-}[(\text{фенілметил})\text{тіо}]\text{-}1\text{Н-}1,2,4\text{-триазол-}1\text{-іл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-діамін}$,

(5) метиловий естер $2\text{-}[[1\text{-}[4\text{-}(\text{циклопіропіламіно})\text{-}6\text{-}(етиламіно)\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-}1\text{Н-триазол-}3\text{-іл}]\text{тіо}]\text{-оцтової кислоти}$,

(6) $N\text{-}[[4\text{-}[[[4\text{-}(\text{циклопропіламіно})\text{-}6\text{-}(2\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метил}]\text{циклогексил}]\text{метил}]\text{-}4\text{-фтор-бензолсульфонамід}$,

(7) $N2\text{-циклопропіл-}6\text{-}(3,5\text{-диметил-}1\text{Н-піразол-}1\text{-іл})\text{-}N\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(8) $N2,N4\text{-дициклогексил-}6\text{-}[3\text{-}(4\text{-метоксифеніл})\text{-}5\text{-}(метилтіо)\text{-}1\text{Н-піразол-}1\text{-іл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(9) $N2,N4\text{-дициклогексил-}6\text{-}[3\text{-}(3,4\text{-диметоксифеніл})\text{-}5\text{-}(метилтіо)\text{-}1\text{Н-піразол-}1\text{-іл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(10) $N2,N4\text{-дициклогексил-}6\text{-}[5\text{-}(метилтіо)\text{-}3\text{-}(3,4,5\text{-триметоксифеніл})\text{-}1\text{Н-піразол-}1\text{-іл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(11) $N2,N4\text{-дициклогексил-}6\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(12) $1,1'\text{-}[(6\text{-феніл-}S\text{-триазин-}2,4\text{-діїл})\text{дііміно}]\text{біс}[\text{додекагідро-антрахінон}]$,

(13) $4,4'\text{-}[(6\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діїл})\text{біс}(\text{імінометилен})]\text{біс}[2,6\text{-біс}(1,1\text{-диметилетил})\text{-фенол}]$,

(14) $N\text{-}[4\text{-}[(4\text{-амінобутил})\text{аміно}]\text{-}6\text{-}[5\text{-}[[[4\text{-хлор-}3\text{-}(трифторметил)\text{феніл}]\text{аміно}]\text{карбоніл}]\text{аміно}]\text{-}2\text{-метилфеніл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-гліцин}$,

(15) $4\text{-}[2\text{-}[4\text{-}[(5\text{-амінопентил})\text{аміно}]\text{-}6\text{-}(3\text{-фторфеніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{етил}]\text{-фенол}$,

(16) $4\text{-}[2\text{-}[4\text{-}[(5\text{-амінопентил})\text{аміно}]\text{-}6\text{-}(4\text{-фторфеніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{етил}]\text{-фенол}$,

(17) $6\text{-}(4\text{-амінотридин-}3\text{-іл})\text{-}N^2\text{-бензил-}N^4\text{-}(трет\text{-бутил})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(18) $N2,N4\text{-біс}(\text{циклогексилметил})\text{-}6\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(19) $4,4'\text{-}[[6\text{-}[3,5\text{-біс}(1,1\text{-диметилетил})\text{-}4\text{-гідроксифеніл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діїл}]\text{біс}(\text{іміно-}3,1\text{-пропандіїл})]\text{біс}[2,6\text{-біс}(1,1\text{-диметилетил})\text{-фенол}]$,

(20) $4,4'\text{-}[(6\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діїл})\text{біс}(\text{іміно-}3,1\text{-пропандіїл})]\text{біс}[2,6\text{-біс}(1,1\text{-диметилетил})\text{-фенол}]$,

(21) $N[6\text{-}[(2,3\text{-дигідро-}1\text{Н-інден-}2\text{-іл})\text{аміно}]\text{-}2\text{-}(2\text{-піридиніл})\text{-}4\text{-піримідиніл}]\text{-}\beta\text{-аланін}$,

(22) $N4\text{-циклопентил-}2\text{-феніл-}N6\text{-}(фенілметил)\text{-}4,6\text{-піримідиндіамін}$,

(23) $2\text{-}[[6\text{-}(біцикло[2.2.1]\text{гепт-}2\text{-іламіно})\text{-}2\text{-феніл-}4\text{-піримідиніл}]\text{аміно}]\text{-етанол}$,

(24) $N^2\text{-ізопропіл-}6\text{-феніл-}N4\text{-}(тетрагідро-}2\text{Н-піран-}4\text{-іл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(25) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)- $N\text{-}[4\text{-}[(\text{фенілметил})\text{аміно}]\text{-}6\text{-}(2\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-бензамід}$,

(26) $N\text{-}[[4\text{-}[[[4\text{-}(\text{циклопропіламіно})\text{-}6\text{-}(2\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метил}]\text{циклогексил}]\text{метил-}4\text{-фтор-бензолсульфонамід}$,

(27) $[4\text{-}[[[4\text{-аміно-}6\text{-}(4\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метокси}]\text{метил}]\text{аміно}]\text{-}6\text{-}(4\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{іміно}]\text{біс-метанол}$,

(28) $[4\text{-}[[[4\text{-біс}(\text{гідроксиметил})\text{аміно}]\text{-}6\text{-}(4\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метокси}]\text{метил}]\text{аміно}]\text{-}6\text{-}(4\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{іміно}]\text{біс-метанол}$,

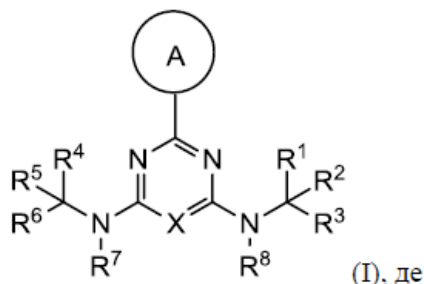
(29) етиловий естер $5\text{-}[4,6\text{-біс}(\text{діетиламіно})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-}2\text{Н-тетразол-}2\text{-оцтової кислоти}$,

(30) $N^2,N^2,N^4,N\text{-тетраетил-}6\text{-}(2\text{Н-тетразол-}5\text{-іл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діамін}$,

(31) $N,N'\text{-}[6\text{-}[4\text{-}(ацетиламіно)\text{-}1,2,5\text{-оксадіазол-}3\text{-іл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2,4\text{-діїл}]\text{біс-ацетамід}$,

(32) $N(2\text{-хлор-}6\text{-метилфеніл})\text{-}5\text{-}[[4\text{-}(диметиламіно)\text{-}6\text{-}(2\text{-піридиніл})\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{-}1,3,4\text{-оксадіазол-}2\text{-карбоксамід}$,

- (33) N4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-2-(2-піридиніл)-N6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4,6-піримідиндіамін,
 (34) 6-(4-хлорфеніл)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N4-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 5 (35) 6-(4-хлорфеніл)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N4-[3-(диметиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (36) N2-[3,5-біс(трифторметил)феніл] -6-(4-хлорфеніл)-N4-[3 -(діетиламіно)пропіл] -1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (37) N2,N4-біс[(4-метоксифеніл)метил]-6-[4-(трифторметокси)феніл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 10 (38) N,N''-(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[N'-(2-хлоретил)-сечовина,
 (39) N-[4-хлор-3 -(трифторметил)феніл] -N'-[4-метил-3-[[4-феніл-6-(пропіламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]феніл]-сечовина,
 (40) N[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2- метилфеніл] аміно] -6-(4-піридиніл)-1,3,5 -триазин-2-іл] -гліцин,
 15 (41) N[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2- метилфеніл]аміно]-6-(5-тіазоліл)-1,3,5-триазин-2-іл]-L-валін,
 (42) s-триазин, 2-феніл-4,6-біс[[6-[[4-феніл-6-[[6-[[4-феніл-6-(трихлорметил)-s-триазин-2- іл] аміно] гексил] аміно]-s-триазин-2-іл] аміно] гексил] аміно] -,
 20 (43) α,α'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[іміно(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандііл)]]біс[ω-[тетрафтор(трифторметил)етокси]-полі[окси[трифтор(трифторметил)- 1,2-етандііл]],
 (44) α-[[4-[[3-хлорфеніл)метил]аміно]-6-(1H-імідазол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N- [[4-(трифторметил)феніл] метил] -, (αR)-циклогексанпропанамід,
 25 (45) 6-(1H-імідазол-1-іл)-N2,N4-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і
 (46) N2,N4-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.
 Представлена сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



30 кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

Х являє собою N, CH або C-галоген;

35 кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁- C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожна будь-яка алкільна частина з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно необов'язково заміщеною -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

40 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, - (C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆алкілу)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-Q, -C(O)N(R⁶)- (C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)N(C₀-C₆алкілен)-O-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O- C(O)-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)- O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶) C(O)C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆алкілен)- Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

50 будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений

одним або декількома з -ОН, -О(С₁-С₄алкілу), -СО₂Н або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненим на -CH₂ОН, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та С₁-С₆алкілу; та

5 Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково замінений; де

R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

10 R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково замінений карбоцикліл або необов'язково замінений гетероцикліл; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково замінений карбоцикліл або необов'язково замінений гетероцикліл; де:

15 (i) Якщо X являє собою,, то (а) ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], та (b) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NH₂Et, NH(н-пропіл), NH(н-бутил), NH(н-доцецил), NH-[(4-метоксифеніл)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-феніл, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CHN(CH₃)- феніл, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-феніл, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ або NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

20 (ii) якщо X являє собою CH або C-Cl, та A являє собою феніл, необов'язково замінений F, Cl або SO₂CH₃, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою N(CH₃)CH₂C(O)NH-ізопропіл, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-феніл,

25 NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃, N(CH₂CH₃)₂, NH-ізопропіл, NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, NHCH₂CH₂NH₂ або NHCH₂-феніл;

30 (iii) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково замінений піридил, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHCH₂-феніл, NHCH₂-(2,4-дифторфеніл), N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂CH₂C(O)O-трет-бутил, NHCH₂CH₂C(O)NH₂, NHCH₂CH₂-феніл, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NH₂, NHCH₂CH₂N(CH₃)₂ або NHCH₂CH₂CH₃;

35 (iv) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково замінений І- імідазоліл, необов'язково замінений 1-піроліл або необов'язково замінений 1-піразоліл, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NH(CH₂)₇CH₃, NHCH₂(ортохлорфеніл) або NHCH₂CH₂OH;

40 (v) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково замінений піридил, то (A) ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHC(O)-[2-хлор-4- (метилсульфоніл)], (B) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NHC(O)C(CH₃)₃, NHC(O)CH=CH₂, NHC(O)C(CH₃)=CH₂, NHCH₂CH₂OH, NH-циклогексил, NHCH₂-феніл, NHC(O)-феніл, NHC(O)(CH₂)₅NH₂, NHC(O)OCH₃, NHC(O)CH₃ і NHC(O)NH-необов'язково замінений феніл, і (C) якщо N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) являє собою NHC(CH₃)₃, то N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHCH₂-феніл або NH-CH₂CH₃;

45 (vi) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково замінений гетероарил, то обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂-ізопропіл, NHCH₂CH(CH₃)₂ і NHC(O)CH₃;

(vii) сполука не є вибраною з групи:

(1) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил] -N-циклопентил-6-феніл-1,3,5-триазин -діамін,

(2) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопентил-6-(4-метоксифеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

50 (3) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(3-нітрофеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,

(4) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопентил-6-(4-фторфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,

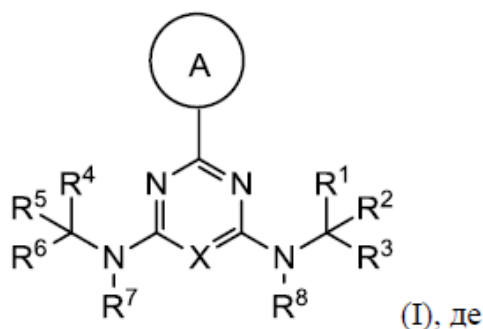
55 (5) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопентил-6-(4-трифторметокси- феніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(6) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопентил-6-(4-трет-бутил-феніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(7) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(2-тієніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,

60 (8) N(2-амінофеніл)-4-[[[4-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-6-феніл-1,3,5- триазин-2-іл] аміно] метил] -бензамід,

- (9) 2-хлор-N[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4- (метилсульфоніл)-бензамід,
 (10) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопропіл-6-(4-метоксифеніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 5 (11) 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1Н-1,2,4- триазол-3-іл]тіо]-ацетамід,
 (12) N2-циклопропіл-N4-етил-6-[3 - [(фенілметил)тіо] -1Н -1,2,4-триазол- 1-іл] -1,3,5- триазин-2,4-діамін,
 (13) метиловий естер 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2- іл]- 1Н -1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-оцтової кислоти,
 10 (14) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопропіл-6-(2,4,6- триметилфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
 (15) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил] -N4-циклопропіл-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 15 (16) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопропіл-6-(4-метилфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
 (17) N-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N-циклопропіл-6-(4-хлорфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
 (18) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] метил] циклогексил] метил] -4-фтор-бензолсульфонамід,
 20 (19) N2--циклопропіл-6-(3,5 -диметил- 1Н-піразол- 1-іл)-N4-феніл-1,3,5 -триазин-2,4-діамін,
 (20) N,N-дициклогексил-6-[3 -(4-метоксифеніл)-5-(метилтіо)- 1Н-піразол- 1-іл] -1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (21) N2,N4-дициклогексил-6-[3 -(3,4-диметоксифеніл)-5-(метилтіо)-1Н-піразол-1-іл]-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
 25 (22) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтіо)-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
 (23) N2,N4-дициклогексил-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (24) 1,1'-[(6-феніл-s-триазин-2,4-дііл)дііміно]біс[додекагідро-антрахінон],
 (25) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(імінометилен)]біс[2,6-біс(1,1- диметилетил)-
 30 фенол,
 (26) N-[4-[(4-амінобутил)аміно]-6-[5-[[[4-хлор-3- (трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл]-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин,
 (27) 4-[2-[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(3-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] етил] -фенол,
 (28) 4-[2-[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(4-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] етил] -фенол,
 35 (29) 6-(4-амінопіридин-3-іл)-N² -бензил-N⁴ -(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (30) N2,N4-біс(циклогексилметил)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (31) 4,4'-[[6-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1- пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],
 (32) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1- диметилетил)-фенол],
 40 (33) N[6-[(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)аміно]-2-(2-піридиніл)-4-піримідиніл]-β-аланін,
 (34) N4-циклопентил-2-феніл-N6-(фенілметил)-4,6-піримідиндіамін,
 (35) 2-[[6-(біцикло[2.2.1]гепт-2-іламіно)-2-феніл-4-піримідиніл]аміно]-етанол,
 (36) N² -ізопропіл-6-феніл-N4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 45 (37) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N-[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5- триазин-2-іл]-бензамід,
 (38) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл]аміно]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід,
 (39) [[4-[[[[4-аміно-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил]аміно]-6-(4- піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,
 50 (40) [[4-[[[[4-біс(гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл]аміно]метокси]метил](гідроксиметил)аміно] -6-(4-піридиніл)-1,3,5 -триазин-2- іл]іміно]біс-метанол,
 (41) етиловий естер 5-[4,6-біс(діетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-2Н-тетразол-2- оцтової
 55 кислоти,
 (42) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраетил-6-(2Н-тетразол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і
 (43) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5-оксадіазол-3-іл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс- ацетамід.
 Представлена сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

5 Х являє собою N або CH;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожна будь-яка алкільна частина з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно необов'язково необов'язково заміщеною -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

10 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

25 будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненним на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та

30 Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

35 R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл;

де:

40 (i) якщо Х являє собою N, та А являє собою необов'язково заміщений феніл, то (a) ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], та (b) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NH₂Et, NH(н-пропіл), NH(н-бутил), NH(н-доцетил), NH-[(4-метоксифеніл)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH,

45 NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-феніл, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CHN(CH₃)-феніл, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-феніл, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ або NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) якщо Х являє собою CH або C-Cl, та А являє собою феніл, необов'язково

50 заміщений F, Cl або SO₂CH₃, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою N(CH₃)CH₂C(O)NH-ізопропіл, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃,

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -феніл,

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NH -ізопропіл, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ або NHCH_2 -феніл;

(iii) якщо X являє собою CH, та A являє собою NHCH_2 -феніл, NHCH_2 -(2,4- дифторфеніл),
 5 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ необов'язково заміщений піридил, то ні $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ -трет-бутил, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NHCH_2CH_2 -феніл, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(iv) якщо X являє собою CH, та A являє собою необов'язково заміщений І- імідазоліл, необов'язково заміщений 1-піроліл або необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні
 10 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, NHCH_2 -(ортохлорфеніл) або $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

(v) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то (A) ні
 15 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NHC}(\text{O})$ -[2-хлор-4- (метилсульфоніл)], (B) обидва $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ і $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являють собою $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH -циклогексил, NHCH_2 -феніл, $\text{NHC}(\text{O})$ -феніл, $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ і $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -необов'язково заміщений феніл, і (C) якщо $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ являє собою $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою NHCH_2 -феніл або $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$;

(vi) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений гетероарил, то обидва
 20 $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ і $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являють собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NHCH_2CH -ізопропіл, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ і $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(vii) сполука не є вибраною з групи:

(1) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил] -N4-циклопентил-6-феніл-1,3,5 -триазин- 2,4-діамін}$,
 25 (2) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил] -N4-циклопентил-6-(4-метоксифеніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін}$,

(3) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(3-нітрофеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,

(4) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(4-фторфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,
 30 (5) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(4-трифторметокси- феніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін}$,

(6) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(4-трет-бутил-феніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін}$,
 35 (7) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(2-тієніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,

(8) $\text{N(2-амінофеніл)-4-[[[4-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-6-феніл-1,3,5- триазин-2-іл] аміно] метил] -бензамід}$,
 40 (9) $\text{2-хлор-M-[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4- (метилсульфоніл)-бензамід}$,

(10) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил]-N4-циклопропіл-6-(4-метоксифеніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін}$,
 (11) $\text{2-[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4- триазол-3-іл]тіо]-ацетамід}$,

(12) $\text{N2-циклопропіл-N4-етил-6-[3 - [(фенілметил)тіо] -1H -1,2,4-триазол- 1-іл] -1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,
 45 (13) метиловий естер $\text{2-[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2- іл] -1H -1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-оцтової кислоти}$,

(14) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопропіл-6-(2,4,6- триметилфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,
 50 (15) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил] -N4-циклопропіл-6-феніл-1,3,5-триазин- 2,4-діамін}$,

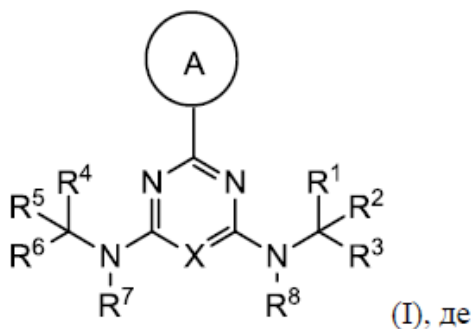
(16) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопропіл-6-(4-метилфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,

(17) $\text{N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопропіл-6-(4-хлорфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,
 55 (18) $\text{N-[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] метил] циклогексил] метил] -4-фтор-бензолсульфонамід}$,

(19) $\text{N2-циклопропіл-6-(3,5 -диметил- 1H-піразол- 1-іл)-N4-феніл-1,3,5 -триазин-2,4-діамін}$,

(20) $\text{N2,N4-дициклогексил-6-[3 -(4-метоксифеніл)-5-(метилтіо)- 1H-піразол- 1-іл] -1,3,5- триазин-2,4-діамін}$,
 60

- (21) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (22) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтіо)-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 5 (23) N2,N4-дициклогексил-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (24) 1,1'-[6-феніл-s-триазин-2,4-дііл]дііміно]біс[додекагідро-антрахінон],
 (25) 4,4'-[6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(імінометилен)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],
 (26) N-[4-[(4-амінобутил)аміно]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-10 2-метилфеніл]-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин,
 (27) 4-[2-[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(3-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол,
 (28) 4-[2-[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(4-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол,
 (29) 6-(4-амінопіридин-3-іл)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (30) N2,N4-біс(циклогексилметил)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 15 (31) 4,4'-[[6-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],
 (32) 4,4'-[6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],
 (33) N[6-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-2-(2-піридиніл)-4-тримідишл]-β-аланін,
 20 (34) N4-циклопентил-2-феніл-N6-(фенілметил)-4,6-піримідиндіамін,
 (35) 2-[6-(біцикло[2.2.1]гепт-2-іламіно)-2-феніл-4-піримідиніл]аміно]-етанол,
 (36) N²-ізопропіл-6-феніл-N4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (37) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N-[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-бензамід,
 25 (38) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід,
 (39) [[4-[[[4-аміно-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил]аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,
 (40) [[4-[[[4-біс(гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил] (гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,
 30 (41) етиловий естер 5-[4,6-біс(діетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-2H-тетразол-2-оцтової кислоти,
 (42) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраетил-6-(2H-тетразол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і
 (43) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5-оксадіазол-3-іл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс-ацетамід.
 35 Також представлена сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



- кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або
 40 моноциклічний гетероарил;
 Х являє собою N або CH;
 кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -
 O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно
 необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-
 45 C₄алкілом)₂;
 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-
 C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкіленілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-
 C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-
 C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-C₆алкіл)-Q, -(C₁-
 50 C₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-Q, -C(O)N(R⁶)- (C₁-

- $\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкіл})-\text{Q}, -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}), -(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкілен})-\text{Q}, де$
- 5 будь-який наявний у R^2 і R^5 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкілу})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ або галогену;
- будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково заміненним на $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, CN або CO_2H ;
- 15 кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}$; та
- Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де
- R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $\text{C}(=\text{O})$; або
- 20 R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $\text{C}(=\text{O})$; або
- R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або
- 25 R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; де:
- (i) якщо X являє собою N , та A являє собою необов'язково заміщений феніл, то (a) ні $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], та (b) обидва $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ і $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являють собою NHEt , $\text{NH}(\text{n-пропіл})$, $\text{NH}(\text{n-бутил})$, $\text{NH}(\text{n-доцетил})$, $\text{NH}-[(4\text{-метоксифеніл})\text{метил}]$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$,
- 30 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-феніл}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{-феніл}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{-феніл}$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ або $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$;
- 35 (ii) якщо X являє собою CH або C-Cl , та A являє собою феніл, необов'язково заміщений F , Cl або SO_2CH_3 , то ні $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-ізопропіл}$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-феніл}$,
- 40 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, NH-ізопропіл , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ або $\text{NHCH}_2\text{-феніл}$;
- (iii) якщо X являє собою CH , та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то ні $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NHCH}_2\text{-феніл}$, $\text{NHCH}_2\text{-(2,4-дифторфеніл)}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O-трет-бутил}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-феніл}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
- 45 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (iv) якщо X являє собою CH , та A являє собою необов'язково заміщений 1-імідазоліл, необов'язково заміщений 1-піроліл або необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{-орто-хлорфеніл}$ або $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
- 50 (v) якщо X являє собою N , та A являє собою необов'язково заміщений піридил, то
- (A) ні $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, ні $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NHC}(\text{O})\text{-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)]}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ або $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, (B) обидва $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ і $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являють собою $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NH-циклогексил , $\text{NHCH}_2\text{-феніл}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{-феніл}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{(CH}_2)_5\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ і $\text{NHC}(\text{O})\text{NH-необов'язково заміщений феніл}$, і (C) якщо $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ являє собою $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, то $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являє собою $\text{NHCH}_2\text{-феніл}$ або $\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$;
- 55 (vi) якщо X являє собою N , та A являє собою необов'язково заміщений гетероарил, то обидва $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ і $\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ не являють собою $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-ізопропіл}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ і $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;
- 60

(vii) якщо X являє собою CH, та A являє собою незаміщений 2-піридиніл, то кільце, утворене R⁴ і R⁵, не являє собою 5-метил-1H-піразол-3-іл,

(viii) якщо A являє собою необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою N(CH₃)₂, NHCH₃, NHAc, NH-ізопропіл, NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂SO₃H або N(CH₂CH₃)₂,

(ix) якщо X являє собою N, та A являє собою необов'язково заміщений феніл, тієніл або піридиніл, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NH-циклогексил-C(O)NHCH₂R, де R являє собою феніл або піридиніл, заміщений одним або декількома з OCF₃, OCH₃, хлору або CF₃,

(x) якщо X являє собою N, A являє собою необов'язково заміщений феніл, а R⁴ і R⁵ утворюють необов'язково заміщений феніл, то N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHCH₂(4-фторфеніл), NHCH₂CO₂H, NHCH₂C(O)Cl, NHCH(CO₂H)(CH₂SCH₂-феніл), або NHCH₂C(O)NHC(O)NHR, або NHCH₂C(O)NHC(S)NHR, де R являє собою необов'язково заміщений феніл або нафтил;

(xi) якщо X являє собою N, A являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщеним піридинілом, то R⁴ і R⁵ не утворюють необов'язково заміщений феніл,

(xii) якщо A являє собою заміщений 1-піразоліл, то (A) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NHC(CH₃)₃, і (B) A є не заміщеним N=N-R, де R являє собою кільце,

(xiii) кільце A не являє собою необов'язково заміщений триазоліл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл,

(xix) якщо R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, а R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, то A не являє собою двозаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл; та

(xx) сполука не є вибраною з групи:

(1) N(2-амінофеніл)-4-[[[4-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-6-феніл-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метил]-бензамід,

(2) 2-хлор-N[4-(циклопіропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4-(метилсульфоніл)-бензамід,

(3) 2-[[1-[4-(циклопіропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-ацетамід,

(4) N-циклопіропіл-N-етил-6-[3-[(фенілметил)тіо]-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(5) метиловий естер 2-[[1-[4-(циклопіропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-оцтової кислоти,

(6) N[[4-[[[4-(циклопіропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід,

(7) N2-циклопропіл-6-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-N4-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(8) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(9) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(10) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтіо)-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(11) N2,N4-дициклогексил-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(12) 1,1'-[(6-феніл-s-триазин-2,4-дііл)дііміно]біс[додекагідро-антрахінон],

(13) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(імінометилен)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],

(14) N-4-[(4-амінобутил)аміно]-6-[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл]-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин,

(15) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(3-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол,

(16) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(4-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол,

(17) 6-(4-амінотридин-3-іл)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(18) N2,N4-біс(циклогексилметил)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],

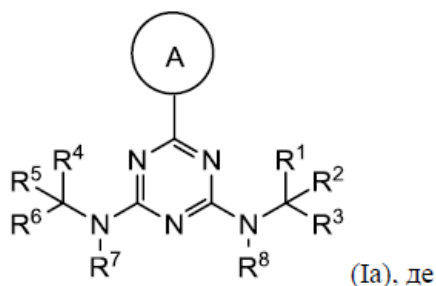
(20) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],

(21) N[6-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-2-(2-піридиніл)-4-піримідиніл]-P-аланін,

(22) N-циклопентил-2-феніл-N6-(фенілметил)-4,6-тримідиндіамін,

- (23) 2-[[6-(біцикло[2.2.1]гепт-2-іламіно)-2-феніл-4-піримідиніл]аміно]-етанол,
 (24) N²-ізопропіл-6-феніл-N⁴-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (25) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N-[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-бензамід,
 5 (26) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід,
 (27) [[4-[[[4-аміно-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил]аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,
 (28) [[4-[[[4-біс(гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил] (гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,
 10 (29) етиловий естер 5-[4,6-біс(діетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-2Н-тетразол-2-оцтової кислоти,
 (30) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраетил-6-(2Н-тетразол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (31) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5-оксадіазол-3-іл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл] біс-ацетамід,
 15 (32) N(2-хлор-6-метилфеніл)-5-[[4-(диметиламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід,
 (33) N⁴-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-2-(2-піридиніл)-N⁶-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4,6-піримідиндіамін,
 (34) 6-(4-хлорфеніл)-1Н-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 20 (35) 6-(4-хлорфеніл)-N²-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (36) N²-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-6-(4-хлорфеніл)-N⁴-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 25 (37) N²,N⁴-біс[(4-метоксифеніл)метил]-6-[4-(трифторметокси)феніл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
 (38) N,N''-(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[N-(2-хлоретил)-сечовина,
 (39) N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-метил-3-[[4-феніл-6-(пропіламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]феніл]-сечовина,
 30 (40) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл]аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин,
 (41) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл]аміно]-6-(5-тіазоліл)-1,3,5-триазин-2-іл]-L-валін,
 (42) s-триазин, 2-феніл-4,6-біс[[6-[[4-феніл-6-[[6-[[4-феніл-6-(трихлорметил)-s-триазин-2-іл]аміно]гексил]аміно]-s-триазин-2-іл]аміно]гексил]аміно]-,
 35 (43) α,α'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[іміно(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандііл)]]біс[ω-тетрафтор(трифторметил)етокси]-полі[окси[трифтор(трифторметил)-етандііл]],
 40 (44) α-[[4-[[[3-хлорфеніл)метил]аміно]-6-(1Н-імідазол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N[[4-(трифторметил)феніл]метил]-, (αR)-циклогексанпропанамід,
 (45) 6-(1Н-імідазол-1-іл)-N²,N⁴-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і
 (46) N²,N⁴-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

Також представлена сполука формули Ia, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожна будь-яка алкільна частина з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно необов'язково заміщеною -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-

С₄алкілом)₂;

кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-С₆алкілу), -(C₁-С₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-С₆ алкіл)-CO₂H, -(C₂-С₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)-(C₁-С₆алкілен)-O-(C₁-С₆алкілу), -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)-(C₀-С₆алкілен)-Q, -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁-С₆алкілу), -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-С₆алкіл)-Q, -(C₁-С₆алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)(R⁶), -(C₁-С₄алкілен)-S(O)₁₋₂-N(R⁶)-(C₁-С₆алкілен)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-С₆алкілен)-C(O)-(C₀-С₆алкілен)-O-(C₁-С₆алкілу), -C(O)N(R⁶)-(C₁-С₆алкілен)-C(O)-(C₀-С₆алкілен)-O-(C₀-С₆алкілен)-O-(C₀-С₆алкілен)-Q, -(C₁-С₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-С₆алкілу), -(C₁-С₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-С₆алкіл)-Q, -(C₁-С₆алкілен)-O-(C₁-С₆алкілу), -(C₁-С₆алкілен)-O-(C₁-С₆алкілен)-Q, -(C₀-С₆алкілен)-C(O)-(C₀-С₆алкілен)-O-(C₁-С₆алкілу), -(C₀-С₆алкілен)-C(O)-(C₀-С₆алкілен)-O-(C₁-С₆алкілен)-Q, -(C₁-С₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-С₆алкілен)-Q, -(C₀-С₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-С₆алкілу), -(C₀-С₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₀-С₆алкілен)-Q, -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-(C₁-С₆алкілу), -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-(C₀-С₆алкілен)-Q, -(C₀-С₆алкілен)-S-(O)₀₋₂-(C₁-С₆алкілу) -(C₀-С₆алкілен)-S-(O)₀₋₂-(C₀-С₆алкілен) Q, -(C₁-С₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-С₆алкілу), -(C₀-С₆алкілен)-Q, -(C₀-С₆алкілен)-C(O)-(C₁-С₆алкілу), -(C₀-С₆алкілен)-C(O)-(C₀-С₆алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-С₄алкілу), -CO₂H або галогену; будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненним на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та С₁-С₆алкілу; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; де:

(i) якщо А являє собою необов'язково заміщений феніл, то (А) ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], та (b) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NH₂Et, NH(н-пропіл), NH(н-бутил), NH(н-доцетил), NH-[(4-метоксифеніл)метил], NHCH₂CH₂CHO, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH(OH)CH₃, NHCH₂CH₂OC(O)-феніл, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)- феніл, NHCH₂C(O)OCH₃, NHCH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂-феніл, NHCH(CH₃)CH₂CH₃ або NHCH₂CH₂OC(O)CH₃;

(ii) якщо А являє собою необов'язково заміщений піридил, то (А) ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHC(O)-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)], N(CH₃)₂, NHCH₂CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl, NHCH₂CH₂OCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl або NHCH₂CH₂SO₂CH₂CH₂Cl, (B) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NHC(O)C(CH₃)₃, NHC(O)CH=CH₂, NHC(O)C(CH₃)=CH₂, NHCH₂CH₂OH, NH-циклогексил, NHCH₂-феніл, NHC(O)-феніл, NHC(O)(CH₂)₅NH₂, NHC(O)OCH₃, NHC(O)CH₃ і NHC(O)NH-необов'язково заміщений феніл, і (C) якщо N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) являє собою NHC(CH₃)₃, то N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHCH₂-феніл або NH-CH₂CH₃;

(iii) якщо А являє собою необов'язково заміщений гетероарил, то обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂-ізопропіл, NHCH₂CH(CH₃)₂ і NHC(O)CH₃; та

(iv) сполука не є вибраною з групи:

(1) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил] -N4-циклопентил-6-феніл-1,3,5- триазин -2,4-діамін,
(2) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил] -N4-циклопентил-6-(4-метоксифеніл)-1-3-5-триазин-2,4-діамін,

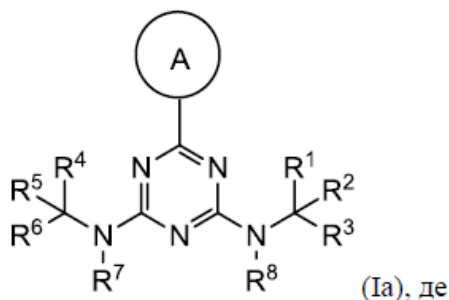
(3) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(3-нітрофеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,

(4) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(4-фторфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,

(5) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(4-трифторметокси- феніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(6) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(4-трет-бутил-феніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін,

- (7) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопентил-6-(2-тієніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
- (8) N(2-амінофеніл)-4-[[[4-[(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)аміно]-6-феніл-1,3,5- триазин-2-іл] аміно] метил] -бензамід,
- 5 (9) 2-хлор-N-[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4- (метилсульфоніл)-бензамід,
- (10) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси] етил] -N4-циклопропіл-6-(4-метоксифеніл)- 1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- 10 (11) 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4- триазол-3-іл]тіо]-ацетамід,
- (12) N2-циклопропіл-N4-етил-6-[3 - [(фенілметил)тіо] -1H-1,2,4-триазол- 1-іл] -1,3,5- триазин-2,4-діамін,
- (13) метиловий естер 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2- іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-оцтової кислоти,
- 15 (14) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопіропіл-6-(2,4,6- триметилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (15) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил] -N4-циклопропіл-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (16) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопропіл-6-(4-метилфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- 20 (17) N2-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]-N4-циклопіропіл-6-(4-хлорфеніл)-1,3,5- триазин-2,4-діамін,
- (18) N[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] метил] циклогексил] метил] -4-фтор-бензолсульфонамід,
- (19) N2-циклопропіл-6-(3,5 -диметил- 1H-піразол- 1-іл)-N4-феніл-1,3,5 -триазин-2,4-діамін,
- 25 (20) N2,N4-дициклогексил-6-[3 -(4-метоксифеніл)-5-(метилтіо)- 1H-піразол- 1-іл] -1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (21) N2,N4-дициклогексил-6-[3 -(3,4-диметоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1 - іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (22) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтіо)-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-піразол-1- іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- 30 (23) N2,N4-дициклогексил-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (24) 1,1'-[(6-феніл-s-триазин-2,4-дііл)дііміно]біс[додекагідро-антрахінон],
- (25) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(імінометилен)]біс[2,6-біс(1,1- диметилетил)-фенол],
- 35 (26) N-[4-[(4-амінобутил)аміно]-6-[5-[[[4-хлор-3- (трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2-метилфеніл]-1,3,5-триазин-2-іл]-гліцин,
- (27) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(3-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] етил] -фенол,
- (28) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(4-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] етил] -фенол,
- (29) 6-(4-амінопіридин-3-іл)-N² -бензил-N⁴ -(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- 40 (30) N2,N4-біс(циклогексилметил)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (31) 4,4'-[[6-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],
- (32) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1- диметилетил)-фенол],
- 45 (33) N² -ізопропіл-6-феніл-N4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,
- (34) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N-[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5- триазин-2-іл]-бензамід,
- (35) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] метил] циклогексил] метил] -4-фтор-бензолсульфонамід,
- 50 (36) [[4-[[[4-аміно-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил]аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,
- (37) [[4-[[[4-біс(гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл] аміно] метокси] метил] (гідроксиметил)аміно] -6-(4-піридиніл)-1,3,5 -триазин-2- іл]іміно]біс-метанол,
- (38) етиловий естер 5-[4,6-біс(діетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-2H-тетразол-2- оцтової
- 55 кислоти,
- (39) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраетил-6-(2H-тетразол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і
- (40) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5-оксадіазол-3-іл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс- ацетамід.
- Також представлена сполука формули Ia, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з $-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкіл})-C(O)-NH_2, -(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2H, -(C_2-C_6\text{алкенілу або алкінілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6\text{алкіл})-Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-S(O)_{1-2}-N(R^6)(R^6), -(C_1-C_4\text{алкілен})-S(O)_{1-2}-N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілен})-Q, -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілу}), -C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-O-(C_0-C_6\text{алкілен})Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-O-C(O)-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-O-C(O)-(C_0-C_6\text{алкіл})-Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілен})Q, -(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілен})-Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-O-C(O)-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-O-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})Q, -(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)N(R^6)-(C_0-C_6\text{алкілен})Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-C(O)-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})Q, -(C_0-C_6\text{алкілен})S(O)_{0-2}-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_0-C_6\text{алкілен})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{алкілен})Q, -(C_1-C_6\text{алкілен})-N(R^6)-C(O)-N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілу}), (C_0-C_6\text{алкілен})Q, -(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_1-C_6\text{алкілу}), -(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q, де будь-який наявний у R^2 і R^5 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з $-OH, -O(C_1-C_4\text{алкілу}), -CO_2H$ або галогену;$

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненним на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂O, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_6 алкілу; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

де:

(i) якщо А являє собою необов'язково заміщений феніл, то (а) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ або 4-[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно], (b) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NH\text{Et}$, $NH(\text{n-пропіл})$, $NH(\text{n-бутил})$, $NH(\text{n-доцецил})$, $NH\text{-}[[4\text{-метоксифеніл}]\text{метил}]$, $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)\text{-феніл}$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{-феніл}$, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2\text{-феніл}$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ або $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$;

(ii) якщо А являє собою необов'язково заміщений піридил, то (А) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHC(O)-[2\text{-хлор-4-(метилсульфоніл)}]$, $N(CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$ або $NHCH_2CH_2SO_2CH_2CH_2Cl$, (В) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH -циклогексил, $NHCH_2$ -феніл, $NHC(O)$ -феніл, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ і $NHC(O)NH$ -необов'язково заміщений феніл, і (С) якщо $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ являє собою $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2$ -феніл або $NH-CH_2CH_3$;

(iii) якщо А являє собою необов'язково заміщений гетероарил, то обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $N(CH_2CH_3)_2$, $NHCH_2CH_2-$ ізопропіл, $NHCH_2CH(CH_3)_2$ і $NHC(O)CH_3$;

(iv) якщо А являє собою необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $N(N_3)_2$, $NHCH_3$, $NHAc$, NH -ізопропіл, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2SO_3H$ або $N(CH_2CH_3)_2$,

5 (v) якщо А являє собою необов'язково заміщений феніл, тієніл або піридиніл, то ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою NH -циклогексил- $C(O)NHCH_2R$, де R являє собою феніл або піридиніл, заміщений одним або декількома з OCF_3 , OCH_3 , хлору або CF_3 ,

10 (vi) якщо А являє собою необов'язково заміщений феніл, а R^4 і R^5 утворюють необов'язково заміщений феніл, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2(4\text{-фторфеніл})$, $NHCH_2CO_2H$, $NHCH_2C(O)Cl$, $NHCH(CO_2H)(CH_2SCH_2\text{феніл})$, або $NHCH_2C(O)NHC(O)NHR$, або $NHCH_2C(O)NHC(S)NHR$, де R являє собою необов'язково заміщений феніл або нафтил;

(vii) якщо А являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщеним піридинілом, то R^4 і R^5 не утворюють необов'язково заміщений феніл,

15 (viii) якщо А являє собою заміщений 1-піразоліл, то (A) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(CH_3)_3$, і (B) А є не заміщеним $N=N-R$, де R являє собою кільце,

(ix) кільце А не являє собою необов'язково заміщений триазоліл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл,

20 (x) якщо R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, а R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, то А не являє собою двозаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл;

(xi) сполука не є вибраною з групи:

(1) $N(2\text{-амінофеніл})\text{-}4\text{-}[[[4\text{-}[(2,3\text{-дигідро-}1H\text{-інден-}2\text{-іл})\text{аміно}]\text{-}6\text{-феніл-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метил}]\text{-бензамід}$,

25 (2) 2-хлор-N-[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4- (метилсульфоніл)-бензамід,

(3) 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-ацетамід,

30 (4) N2-циклопропіл-N4-етил-6-[3-[(фенілметил)тіо]-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(5) метиловий естер 2-[[1-[4-(циклопропіламіно)-6-(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]-оцтової кислоти,

(6) $N[[4\text{-}[[[4\text{-}[(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метил}]\text{циклогексил}]\text{метил}]\text{-}4\text{-фтор-бензолсульфонамід}$,

35 (7) N2-циклопропіл-6-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-N4-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(8) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(4-метоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(9) N2,N4-дициклогексил-6-[3-(3,4-диметоксифеніл)-5-(метилтіо)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

40 (10) N2,N4-дициклогексил-6-[5-(метилтіо)-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(11) N2,N4-дициклогексил-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(12) 1,1'-[(6-феніл-s-триазин-2,4-дііл)дііміно]біс[додекагідро-антрахінон],

45 (13) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(імінометилен)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],

(14) $N[4\text{-}[(4\text{-амінобутил})\text{аміно}]\text{-}6\text{-}[[[4\text{-хлор-}3\text{-}(\text{трифторметил})\text{феніл}]\text{аміно}]\text{карбоніл}]\text{аміно}]\text{-}2\text{-метилфеніл}]\text{-}1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{-гліцин}$,

(15) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(3-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол,

(16) 4-[2-[[4-[(5-амінопентил)аміно]-6-(4-фторфеніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]етил]-фенол,

50 (17) 6-(4-амінопіридин-3-іл)-N²-бензил-N⁴-(трет-бутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(18) N2,N4-біс(циклогексилметил)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(19) 4,4'-[[6-[3,5-біс(1,1-диметилетил)-4-гідроксифеніл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],

55 (20) 4,4'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(іміно-3,1-пропандііл)]біс[2,6-біс(1,1-диметилетил)-фенол],

(21) N²-ізопропіл-6-феніл-N4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(22) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-бензамід,

60 (23) $N[[4\text{-}[[[4\text{-}[(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5\text{-триазин-}2\text{-іл}]\text{аміно}]\text{метил}]\text{циклогексил}]\text{метил}]\text{-}4\text{-фтор-бензолсульфонамід}$,

(24) [[4-[[[[4-аміно-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил]аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]іміно]біс-метанол,

(25) [[4-[[[[4-[біс(гідроксиметил)аміно]-6-(4-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метокси]метил](гідроксиметил)аміно] -6-(4-піридиніл)-1,3,5 -триазин-2- іл]іміно]біс-метанол,

(26) етиловий естер 5-[4,6-біс(діетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-2Н-тетразол-2-оцтової кислоти,

(27) N²,N²,N⁴,N⁴-тетраетил-6-(2Н-тетразол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(28) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5-оксадіазол-3-іл]-1,3,5-триазин-2,4-дііл]біс-ацетамід,

(29) N-(2-хлор-6-метилфеніл)-5-[[4-(диметиламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2- іл]аміно]-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід,

(30) 6-(4-хлорфеніл)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(31) 6-(4-хлорфеніл)-N2-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N4-[3-(диметиламіно)піропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(32) N2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-6-(4-хлорфеніл)-N4-[3-(діетиламіно)пропіл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(33) N2,N4-біс[[4-(метоксифеніл)метил]-6-[4-(трифторметокси)феніл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін,

(34) N,N''-(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[N'-(2-хлоретил)-сечовина,

(35) N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]-N'-[4-метил-3-[[4-феніл-6-(пропіламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]феніл]-сечовина,

(36) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2- метилфеніл] аміно] -6-(4-піридиніл)-1,3,5 -триазин-2-іл] -гліцин,

(37) N-[4-[[5-[[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]аміно]карбоніл]аміно]-2- метилфеніл]аміно]-6-(5-тіазоліл)-1,3,5-триазин-2-іл]-L-валін,

(38) s-триазин, 2-феніл-4,6-біс[[6-[[4-феніл-6-[[6-[[4-феніл-6-(трихлорметил)-s-триазин-2- іл]аміно] гексил] аміно] -s-триазин-2-іл] аміно] гексил] аміно] -,

(39) α,α'-[(6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс[іміно(1,1,2,2-тетрафтор-3-оксо-3,1-пропандііл)]]біс[ω-[тетрафтор(трифторметил)етокси]-полі[окси[трифтор(трифторметил)-1,2-етандііл]],

(40) α-[[4-[[[3-хлорфеніл)метил]аміно]-6-(1Н-імідазол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-N [[4-(трифторметил)феніл]метил]-, (αR)-циклогексанпропанамід,

(41) N,N'-[6-[4-(ацетиламіно)-1,2,5 -оксадіазол-3 -іл] -1,3,5 -триазин-2,4-дііл] біс-ацетамід,

(42) 6-(1Н-імідазол-1-іл)-N2,N4-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін і

(43) N2,N4-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

У деяких варіантах здійснення R¹ і R⁴ є незалежно вибраним з водню, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, CF₃, CN, або R¹ і R³, взяті разом, утворюють =O; або R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O).

У деяких варіантах здійснення R¹ і R², взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 3, незалежно вибраними з галогену, наприклад, фтору, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁- C₄алкокси, -CN, =O, -OH і -C(O)C₁-C₄алкілу. У деяких варіантах здійснення R¹ і R², взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 3, незалежно вибраними з галогену, наприклад, фтору, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁- C₄алкокси, -CN, =O, -OH, арилу, гетероарил-SO₂C₁- C₄алкілу, -CO₂C₁-C₄алкілу, -C(O)арилу та -C(O)C₁-C₄алкілу. У деяких варіантах здійснення R¹ і R², взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений арилом або гетероарилом, який необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, -CN і -OH.

У деяких варіантах здійснення R¹ і R², взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений фенілом, піридинілом або піримідинілом, який необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁- C₄алкокси, -CN і -OH.

У деяких варіантах здійснення R⁴ і R⁵, взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 3, незалежно вибраними з галогену, наприклад, фтору, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁- C₄алкокси, -CN, =O, -OH і -C(O)C₁-C₄алкілу. У деяких варіантах здійснення R⁴ і R⁵, взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 3, незалежно вибраними з галогену, наприклад, фтору, C₁- C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, -CN,

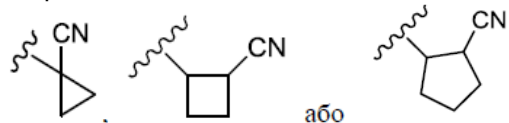
$=O$, $-OH$, арилу, гетероарил- $SO_2C_1-C_4$ алкілу, $-CO_2C_1-C_4$ алкілу, $-C(O)$ арилу та $-C(O)C_1-C_4$ алкілу. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений арилом або гетероарилом, який необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, C_1-C_4 алкоксі, $-CN$ і $-OH$. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожний з них необов'язково заміщений фенілом, піридинілом або піримідинілом, який необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з галогену, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, C_1-C_4 алкоксі, $-CN$ і $-OH$.

У деяких варіантах здійснення кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з $-(C_1-C_6$ алкілу), $-(C_1-C_6$ алкіл)- $C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6$ алкіл)- CO_2H , $-(C_2-C_6$ алкенілу або алкінілу), $-(C_1-C_6$ алкілен)- $O-(C_1-C_6$ алкілу), $-(C_0-C_6$ алкілен)- $C(O)N(R^6)-(C_1-C_6$ алкілу), $-(C_0-C_6$ алкілен)- Q , $-(C_0-C_6$ алкілен)- $C(O)-(C_1-C_6$ алкілу) та $-(C_0-C_6$ алкілен)- $C(O)-(C_0-C_6$ алкілен)- Q , де Q необов'язково заміщений замісниками кількістю до 3, незалежно вибраними з C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, C_1-C_4 алкоксі, $=O$, $-C(O)-C_1-C_4$ алкілу, $-CN$ і галогену.

У деяких варіантах здійснення кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з $-(C_1-C_4$ алкілу), необов'язково заміщеного галогеном, наприклад, фтором, або $-OH$; $-(C_0-C_4$ алкілен)- $O-(C_1-C_4$ алкілу), $-(C_0-C_2$ алкілен)- $N(R^6)-(C_1-C_6$ алкілу), $-(C_1-C_6$ алкіл)- $C(O)-NH_2$, $-(C_0-C_2$ алкілен)- Q , $-(C_0-C_6$ алкілен)- $C(O)-(C_1-C_6$ алкілу) та $-O-(C_0-C_2$ алкілен)- Q , де Q необов'язково заміщений замісниками кількістю до 3, незалежно вибраними з C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, C_1-C_4 алкоксі, $=O$, $-C(O)-C_1-C_4$ алкілу, $-CN$ і галогену. В одному аспекті даних варіантів здійснення Q є вибраним з піридинілу, тетрагідрофуранілу, циклобутилу, циклопропілу, фенілу, піразолілу, морфолінілу та оксетанілу, де Q необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, $=O$, фтору, хлору та бром. В іншому аспекті даних варіантів здійснення Q є вибраним з піридинілу, тетрагідрофуранілу, циклобутилу, циклопропілу, фенілу, піразолілу, морфолінілу та оксетанілу, де Q необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з $-CH_3$ і $=O$.

У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, оксобіцикло[3.1.0]гексаніл, азетидиніл, будь-який з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкоксі, C_3-C_6 циклоалкілу, $-OH$, $-C(O)CH_3$, фтору та хлору.

У деяких варіантах здійснення R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, оксетаніл, біцикло[2.2.1]гептаніл, оксобіцикло[3.1.0]гексаніл або азетидиніл, будь-який з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 алкоксі, C_3-C_6 циклоалкілу, $-OH$, $-C(O)CH_3$, фтору та хлору. У деяких варіантах здійснення R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють феніл, піразоліл, імідазоліл, піролідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл або ізотіазоліл, будь-який з них необов'язково заміщений замісниками кількістю до 2, незалежно вибраними з галогену, CN , C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, C_1-C_4 алкоксі, C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, $-OH$, $-C(O)CH_3$, де будь-який алкільний, циклоалкільний або фенільний фрагмент необов'язково заміщений фтором, хлором, $-OH$, $-NH_2$ або $-CN$. У деяких варіантах здійснення C_3-C_6 циклоалкіл являє собою



У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1-C_4 алкілу, C_1-C_4 галогеналкілу, $-O-C_1-C_4$ алкілу та CN , де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 незалежно необов'язково заміщений $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-C_1-C_4$ алкілом, $-NH(C_1-C_4$ алкілом) або $-N(C_1-C_4$ алкілом) $_2$, та кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з $-(C_1-C_6$ алкілу), $-(C_1-C_6$ алкіл)- $C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6$ алкіл)- CO_2H , $-(C_2-C_6$ алкенілу або алкінілу), $-(C_1-C_6$ алкілен)- $O-(C_1-C_6$ алкілу), $-(C_0-C_6$ алкілен)- $C(O)N(R^6)-(C_1-C_6$ алкілу) та $-(C_0-C_6$ алкілен)- $C(O)-(C_1-C_6$ алкілу), де будь-який алкільний або алкіленовий фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , необов'язково заміщений одним або декількома з $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкілу), $-CO_2H$ або галогену; та будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково заміненим на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN або CO_2H ; або R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл; або R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, де, якщо A являє собою необов'язково

заміщений феніл, 2-піроліл або 1- імідазоліл, то $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ не є таким самим, як $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$, та сполука не являє собою 2-(1,2-диброметил)-4-феніл-6-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-тридекафторгексил-1,2,3-триазин.

У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою необов'язково заміщений 6-членний моноциклічний арил. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил.

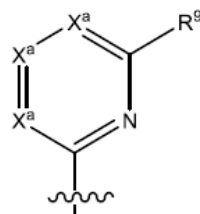
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил, заміщений замісниками кількістю до двох, незалежно вибраними з галогену, $-C_1-C_4$ алкілу, $-C_1-C_4$ галогеналкілу, $-C_1-C_4$ гідроксіалкілу, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ алкілу), $-S(O)_2NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4$ алкілу), C_1-C_4 алкокси, $-NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)NH-(C_1-C_4$ алкілу)- $(C_1-C_6$ алкілен)- $O-(C_1-C_6$ алкілу), азетидинілу, фенілу та циклопропілу, необов'язково заміщеного OH . У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил, заміщений замісниками кількістю до двох, незалежно вибраними з фтору, хлору, CF_3 , CF_2 , $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою заміщений 6-членний моноциклічний арил. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою заміщений 5-6-членний гетероарил. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою заміщений 5-членний гетероарил.

У деяких варіантах здійснення кільце А є вибраним з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та тіазолілу, де кільце А необов'язково заміщене замісниками кількістю до двох, незалежно вибраними з галогену, $-C_1-C_4$ алкілу, $-C_1-C_4$ галогеналкілу, $-C_1-C_4$ гідроксіалкілу, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ алкілу), $-S(O)_2NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4$ алкілу), C_1-C_4 алкокси, $-NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)-N-(C_1-C_4$ алкілу) $_2$ та циклопропілу, необов'язково заміщеного OH .

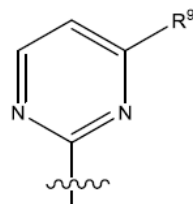
У деяких варіантах здійснення кільце А є вибраним з фенілу, піразолілу, імідазолілу, піролідинілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, тіазолілу, тіадіазолілу та ізотіазолілу, де кільце А необов'язково заміщене замісниками кількістю до двох, незалежно вибраними з галогену, $-C_1-C_4$ алкілу, $-C_1-C_4$ галогеналкілу, $-C_1-C_4$ гідроксіалкілу, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$ алкілу), $-S(O)_2NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4$ алкілу), C_1-C_4 алкокси, $-NH-(C_1-C_4$ алкілу), $-OH$, $-CN$ і $-NH_2$.

У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, $-C_1-C_4$ алкілом, $-C_1-C_4$ галогеналкілом, $-O-C_1-C_4$ галогеналкілом, $-OH$, $-CN$ і $-NH_2$; кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню та C_1-C_4 алкілу; та кожний з R^1 і R^2 незалежно являє собою $-(C_6-C_6$ алкілен)- Q ; або R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероарил; або R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероарил.

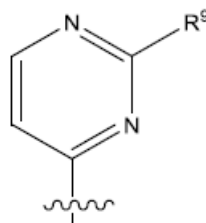
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою моноциклічний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, $-C_1-C_4$ алкілом, $-C_1-C_4$ галогеналкілом, $-O-C_1-C_4$ галогеналкілом, $-OH$, $-CN$ і $-NH_2$; кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню та C_1-C_4 алкілу; та кожний з R^2 і R^5 незалежно являє собою $-(C_6-C_6$ алкілен)- Q ; або R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероарил.



У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою , де R^9 вибраний з водню, галогену та $-C_1-C_4$ галогеналкілу; кожний X^a незалежно являє собою N або $C-R^{9a}$, за умови, що якщо один X^a являє собою N, то обидва з двох інших X^a являють собою $C-R^{9a}$; та R^{9a} вибраний з водню, галогену та $-C_1-C_4$ галогеналкілу.

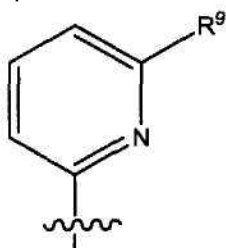


У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу, де R⁹ є вибраним з

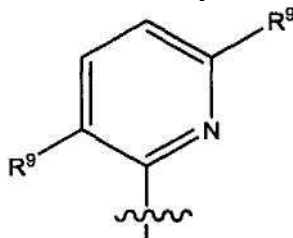


У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу, де R⁹ є вибраним з

- 5 У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, необов'язково заміщений галогеном або -C₁-C₄галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, необов'язково заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридин-2-іл, заміщений -C₁-C₄галогеналкілом, наприклад, -CHF₂ і CF₃. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою

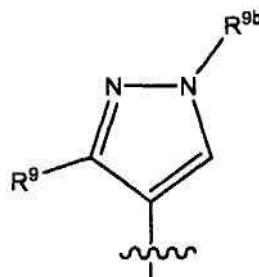


10 ,де R⁹ є вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. У деяких

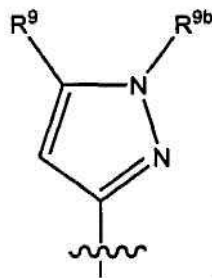


варіантах здійснення кільце А являє собою , де кожний R⁹ є незалежно вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою хлор або фтор. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою -CHF₂ або CF₃. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою CF₃ або хлор. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою CF₃.

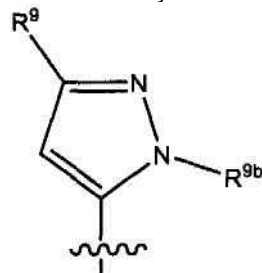
15



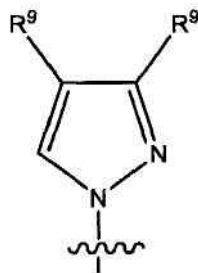
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою , де R^{9b} є вибраним з водню та -C₁-C₄алкілу, та де R⁹ є вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу.



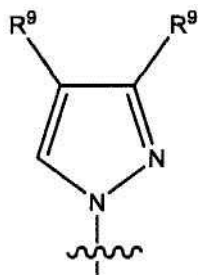
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою -C₁-C₄алкілу, та де R⁹ є вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. де R^{9b} є вибраним з водню та



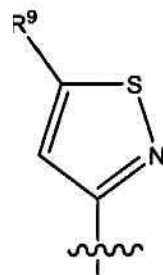
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою водню та -C₁-C₄алкілу, та де R⁹ є вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. де R^{9b} є вибраним з



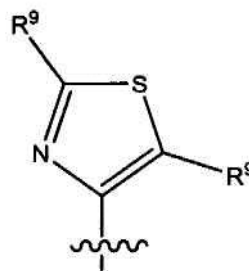
- 5 У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, необов'язково заміщений галогеном або -C₁-C₄галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, необов'язково заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою 1Н-піразол-1-іл, заміщений -C₁-C₄галогеналкілом, наприклад, -CHF₂ і CF₃.
- 10



У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою хлор або фтор. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою -CHF₂ або CF₃. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою CF₃ або хлор. У деяких варіантах здійснення R⁹ являє собою CF₃.

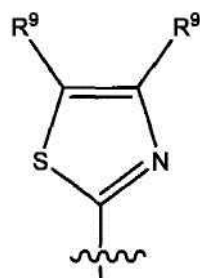


- 15 У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою галогену та -C₁-C₄галогеналкілу. де R⁹ є вибраним з водню,



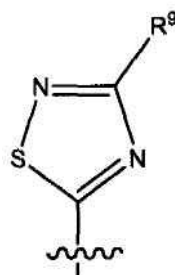
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу.

, де R⁹ є вибраним з



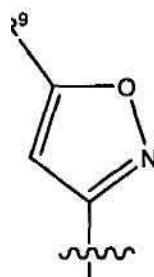
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою галогену та -C₁-C₄галогеналкілу.

, де R⁹ є вибраним з водню,



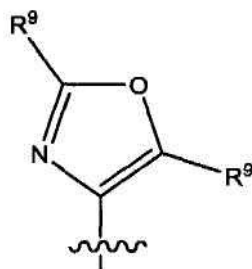
5 У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою галогену та -C₁-C₄галогеналкілу.

, де R⁹ є вибраним з водню,



У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою та -C₁-C₄галогеналкілу.

, де R⁹ є вибраним з водню, галогену

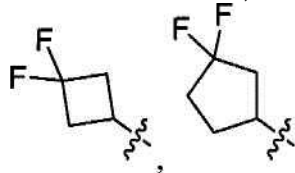


10

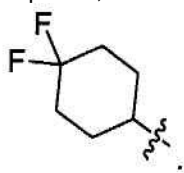
У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу.

, де R⁹ є

біцикло[3.1.0]гексаніл; та R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють біцикло[3.1.0]гексаніл. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, та R^4 і R^5 , взяті разом,

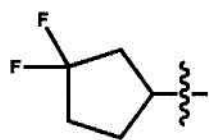


або

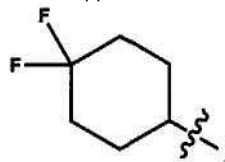


утворюють

У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті



або

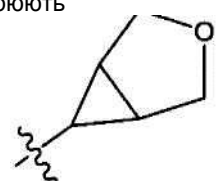
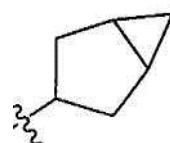


разом, та R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють

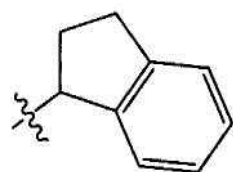
У деяких

5 варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, та R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють

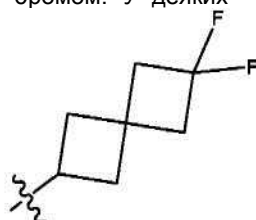
У деяких



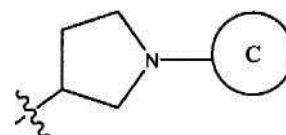
варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, та R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, та R^4 і R^5 , взяті разом,



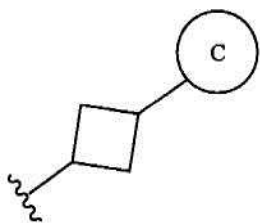
утворюють, необов'язково заміщений ціано або галогеном, наприклад фтором, хлором або бромом. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, та R^4 і R^5 , взяті разом,



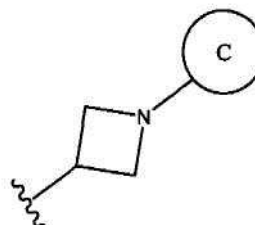
- 10 утворюють. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 , взяті разом, утворюють циклобутил, циклопентил або циклогексил, при цьому кожний заміщений одним або декількома 6-членними моноциклічними арилами, наприклад, фенілом, який необов'язково заміщений галогеном, наприклад фтором, хлором або бромом; та R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють циклобутил, циклопентил або циклогексил, при цьому кожний заміщений одним або декількома 6-членними моноциклічними арилами,
- 15 наприклад, фенілом, який необов'язково заміщений галогеном, наприклад, фтором, хлором або бромом. У



деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 або R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють де кільце С являє собою феніл, піридил або піримідиніл, який необов'язково заміщений ціано або галогеном, наприклад фтором, хлором або бромом. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 або R^4 і R^5 , взяті разом,



утворюють, де кільце С являє собою феніл, піридил або піримідиніл, який необов'язково заміщений ціано або галогеном, наприклад фтором, хлором або бромом. У деяких



варіантах здійснення R^1 і R^2 або R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють _____, де кільце С являє собою феніл, піридил або піримідиніл, який необов'язково заміщений ціано або галогеном, наприклад фтором, хлором або бромом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, - CHF_2 і CF_3 . У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразиніл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразиніл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразиніл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, - CHF_2 і CF_3 . У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піримідиніл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піримідиніл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піримідиніл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, - CHF_2 і CF_3 . У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, - CHF_2 і CF_3 .

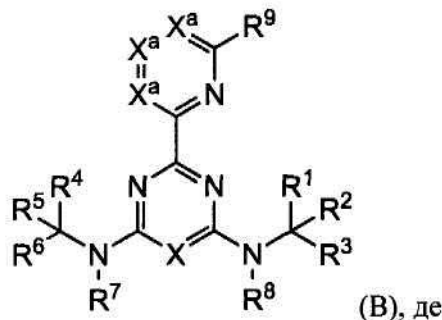
У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1 - C_4 алкілу та -CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 незалежно необов'язково заміщений -ОН, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 алкілом; та кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з -(C_1 - C_6 алкілу) та -(C_0 - C_6 алкілен)-Q. У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1 - C_4 алкілу та -CN; та кожний з R^2 і R^5 незалежно являє собою -(C_1 - C_6 алкіл) і -(C_0 - C_6 алкілен)-Q. У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1 - C_4 алкілу та -CN; R^2 являє собою -(C_1 - C_6 алкіл); та R^5 являє собою -(C_0 - C_6 алкілен)-р, де Q являє собою необов'язково заміщений карбоциклі. У деяких варіантах здійснення Q являє собою незаміщений карбоциклі. У деяких варіантах здійснення Q являє собою циклопропіл. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піридиніл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, -CHF₂ і CF₃. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразиніл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразиніл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразиніл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, -CHF₂ і CF₃. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піримідиніл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піримідиніл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піримідиніл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, -CHF₂ і CF₃. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, необов'язково заміщений галогеном або - C_1 - C_4 галогеналкілом. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, заміщений галогеном, наприклад, хлором або фтором. У деяких варіантах здійснення кільце А являє собою піразоліл, заміщений - C_1 - C_4 галогеналкілом, наприклад, -CHF₂ і CF₃.

У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 і R^6 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_4 алкілу, де кожний зазначений алکیلний фрагмент з R^1 , R^3 і R^6 незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 алкілом, -NH(C_1 - C_4 алкілом) або -N(C_1 - C_4 алкілом)₂; R^2 являє собою -(C_0 - C_6 алкілен)-Q; та R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл або необов'язково заміщений гетероарил. У деяких варіантах здійснення R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл. У деяких варіантах здійснення карбоцикліл є вибраним з циклопентилу та циклогексилу, необов'язково заміщених -OH, -O(C_1 - C_4 алкілом), -CO₂H або галогеном. У деяких варіантах здійснення R^4 і R^5 , взяті разом, утворюють необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений -OH, -O(C_1 - C_4 алкілом), -CO₂H або галогеном. У деяких варіантах здійснення R^4 і

R^5 , взяті разом, утворюють необов'язково заміщений тетрагідрофуран. У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 і R^6 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_4 алкілу, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 і R^6 незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 алкілом; R^2 являє собою -(C_0 - C_6 алкілен)-Q, та R^5 являє собою C_1 - C_4 алкіл. У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1 - C_4 алкілу або карбоциклілу, де будь-яка алкільна або карбоциклільна частина з R^1 , R^3 і R^6 незалежно необов'язково заміщена -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 алкілом, -SO₂- C_1 - C_4 алкілом, -C(O)NH₂, -O- R^{12} , -CO₂ R^{12} або -C(O) R^{12} , де R^{12} являє собою морфоліно, піперидиніл, феніл, піридил або піримідиніл. У деяких варіантах здійснення кожний з R^1 , R^3 і R^6 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_4 алкілу, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 і R^6 незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 алкілом, -O- R^{12} , де R^{12} являє собою феніл, піридил або піримідиніл; R^2 являє собою -(C_0 - C_6 алкілен)-P, та R^5 являє собою C_1 - C_4 алкіл.

У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою H. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою H. У деяких варіантах здійснення обидва R^7 і R^8 являють собою H. У деяких варіантах здійснення кільце A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 є вибраними з будь-якого з попередніх варіантів здійснення.

Також представлена сполука формули B, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



X являє собою N, CH або C-галоген;

X^a являє собою N або C- R^{9a} , за умови, що якщо один X^a являє собою N, то обидва з двох інших X^a являють собою C- R^{9a} ;

R^9 являє собою галоген, - C_1 - C_4 алкіл, - C_1 - C_4 галогеналкіл, - C_1 - C_4 гідроксіалкіл, -NH-S(O)₂-(C_1 - C_4 алкіл), -S(O)₂NH(C_1 - C_4 алкіл), -CN, -S(O)₂-(C_1 - C_4 алкіл), C_1 - C_4 алкоксі, -NH(C_1 - C_4 алкіл), -N(C_1 - C_4 алкіл)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_1 - C_4 алкіл), -C(O)-N(C_1 - C_4 алкіл)₂, -(C_1 - C_6 алкілен)-O-(C_1 - C_6 алкіл), арил і циклопропіл, необов'язково заміщений OH;

кожний R^{9a} є незалежно вибраним з водню, галогену, - C_1 - C_4 алкілу, - C_1 - C_4 галогеналкілу, - C_1 - C_4 гідроксіалкілу, -NH-S(O)₂-(C_1 - C_4 алкілу), -S(O)₂NH(C_1 - C_4 алкілу), -CN, -S(O)₂-(C_1 - C_4 алкілу), C_1 - C_4 алкоксі, -NH(C_1 - C_4 алкілу), -N(C_1 - C_4 алкілу)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_1 - C_4 алкілу), -C(O)-N(C_1 - C_4 алкілу)₂, -(C_1 - C_6 алкілен)-O-(C_1 - C_6 алкілу), арилу та циклопропілу, необов'язково заміщеного OH;

кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, -O- C_1 - C_4 алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O- C_1 - C_4 алкілом, -NH(C_1 - C_4 алкілом) або -N(C_1 - C_4 алкілом)₂;

кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з -(C_1 - C_6 алкілу), -(C_1 - C_6 алкіл)-C(O)-NH₂, -(C_1 - C_6 алкіл)-CO₂H, -(C_2 - C_6 алкенілу або алкінілу), -(C_1 - C_6 алкілен)-O-(C_1 - C_6 алкілу), -(C_0 - C_6 алкілен)-C(O)N(R^6)-(C_1 - C_6 алкілу), -(C_0 - C_6 алкілен)-Q, -(C_0 - C_6 алкілен)-C(O)-(C_1 - C_6 алкілу) та -(C_0 - C_6 алкілен)-C(O)-(C_0 - C_6 алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R^2 і R^5 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C_1 - C_4 алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково заміненним на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_6 алкілу; та Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний гетероарил;

де сполука не є вибраною з групи:

(1) 4,6-піримідиндіамін, 2-(6-метил-2-піридиніл)-N4,N6-дипропіл-;

(2) 4,6-піримідиндіамін, N4-етил-2-(6-метил-2-піридиніл)-N6-пропіл-;

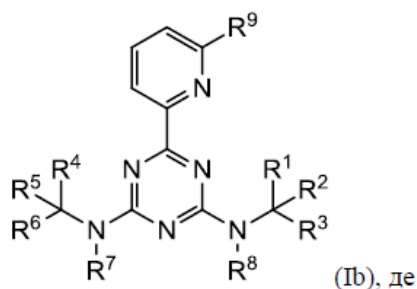
(3) 4,6-піримідиндіамін, N4,N4-діетил-2-(6-метил-2-піридиніл)-N6-пропіл-;

(4) [2,4'-біпіримідин]-2',4,6-триамін, N6-[2-(диметиламіно)етил]-N2',N2',N4,N4-тетраметил- або

(5) [2,4'-біпіримідин]-2',4,6-триамін, N6-[2-(диметиламіно)етил]-N2',N2',N4,N4-тетраметил-, фосфат.

У деяких варіантах здійснення X являє собою N, та R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл.

Також представлена сполука формули Ib, або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, $-O$ - C_1 - C_4 алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 незалежно необов'язково заміщений $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O$ - C_1 - C_4 алкілом, $-NH(C_1$ - C_4 алкілом) або $-NH(C_1$ - C_4 алкілом) $_2$;

кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з $-(C_1$ - C_6 алкілу), $-(C_1$ - C_6 алкіл)- $C(O)$ - NH_2 , $-(C_1$ - C_6 алкіл)- CO_2H , $-(C_0$ - C_6 алкілен)-Q, $-(C_0$ - C_6 алкілен)- $C(O)$ -(C_1 - C_6 алкілу), $-(C_0$ - C_6 алкілен)- $C(O)$ -(C_0 - C_6 алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R^2 і R^5 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з $-OH$, $-O(C_1$ - C_4 алкілу), $-CO_2H$ або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково замінений на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN або CO_2H ;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_6 алкілу;

R^9 є вибраним з водню, галогену та $-C_1$ - C_4 галогеналкілу та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, або

R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл; де:

(i) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHC(O)$ -[2- хлор -4-(метилсульфоніл)] або $N(CH_3)_2$,

(ii) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHC(O)C(CH_3)_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $NHCH_2CH_2OH$, NH -циклогексил, $NHCH_2$ -феніл, $NHC(O)$ -феніл, $NHC(O)(CH_2)_5NH_2$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)CH_3$ і $NHC(O)NH$ -необов'язково заміщений феніл, та

(iii) якщо $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ являє собою $NHC(CH_3)_3$, то $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою NCH_2 -феніл або $NH-CH_2CH_3$; та де сполука не являє собою:

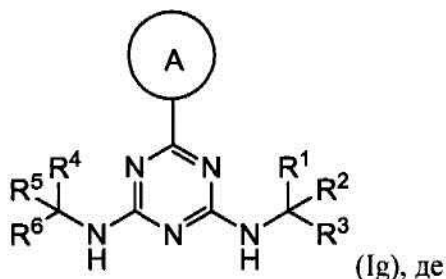
(1) 2-хлор-N-[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-4-(метилсульфоніл)-бензамід,

(2) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід,

(3) 2-хлор-4-(метилсульфоніл)-N-[4-[(фенілметил)аміно]-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-бензамід або

(4) N-[[4-[[[4-(циклопропіламіно)-6-(2-піридиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]метил]циклогексил]метил]-4-фтор-бензолсульфонамід.

Також представлена сполука формули Ia, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце A являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

обидва R^3 і R^6 являють собою водень;

кожний з R^1 і R^4 є незалежно вибраним з C_1 - C_4 алкілу та C_1 - C_4 галогеналкілу; та

кожний з R^2 і R^5 являє собою $-(C_1$ - C_6 алкіл); або

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений моноциклічний карбоцикліл; або

R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений моноциклічний карбоцикліл;

де:

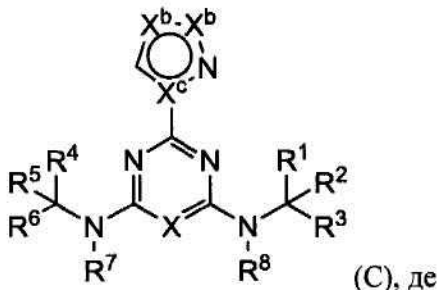
(i) кільце A не являє собою необов'язково заміщений триазоліл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл,

(ii) якщо R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, та R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, то А не являє собою двозаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл; та

(iii) сполука не є вибраною з групи:

- 5 (1) 6-(1H-імідазол-1-іл)-N₂,N₄-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін або
(2) N₂,N₄-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

Також представлена сполука формули С, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



Х являє собою N, СН або С-галоген;

- 10 кожний X^b незалежно являє собою N- R^{9b} , O, S, C-H або C- R^{9c} , за умови, що щонайменше один X^b являє собою C- R^{9c} , та якщо один X^b являє собою C-H або C- R^9 , а інший являє собою C- R^{9c} , то X^c являє собою N, та якщо один X^b являє собою N- R^{9b} , O або S, то X^c являє собою С;

R^{9b} являє собою водень або -C₁-C₄алкіл;

- 15 R^{9c} являє собою галоген, -C₁-C₄алкіл, -C₁-C₄галогеналкіл, -C₁-C₄гідроксіалкіл, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄алкіл), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкіл), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄алкіл), C₁-C₄алкокси, -NH(C₁-C₄алкіл), N(C₁-C₄алкіл)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкіл), -C(O)-N(C₁-C₄алкіл)₂, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкіл), арил і циклопропіл, необов'язково заміщений OH;

- 20 кожний з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₀-C₆алкілен)-Q -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R^2 і R^5 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

- 25 будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково замінений на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H; кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

- 30 R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

- 35 R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або необов'язково заміщений гетероарил;

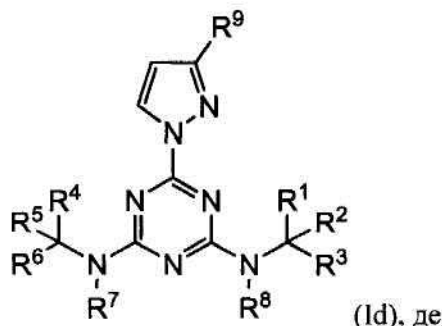
де:

(i) якщо Х являє собою СН, та А являє собою необов'язково заміщений 1-імідазоліл, необов'язково заміщений 1-піроліл або необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні

- 40 N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ні N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не являє собою NH(CH₂)₇CH₃, NHCH₂-(орто-хлор-феніл) або NHCH₂CH₂OH; та

(ii) якщо обидва Х і X^c являють собою N, то ні N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6), ні N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3) не являє собою N(CH₃)₂, NHCH₃ або N(CH₂CH₃)₂.

- 45 Також представлена сполука, яка характеризується формулою Id, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

5 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

10 будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненним на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу;

R⁹ являє собою галоген або -C₁-C₄галогеналкіл; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

15 R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O);

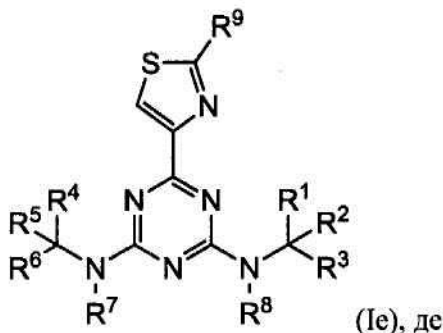
R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

20 R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; де сполука не являє собою:

(1) N2,N2,N4-триметил-6-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін або

(2) N4-етил-N2,N2-диметил-6-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

Сполука, яка характеризується формулою Ie, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



25 кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

30 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненним на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

35 кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу;

R⁹ є вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

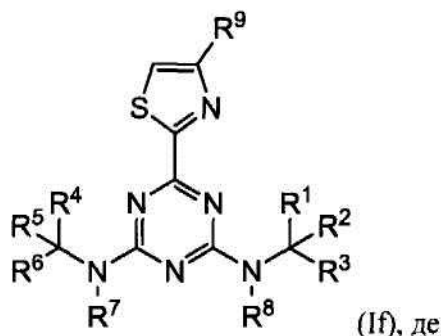
40 R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O);

R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл.

Сполука, яка характеризується формулою If, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R^2 і R^5 є незалежно вибраним з $-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2H$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q$, де

будь-який наявний у R^2 і R^5 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -ОН, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненим на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_6 алкілу;

R⁹ є вибраним з водню, галогену та -C₁-C₄галогеналкілу та

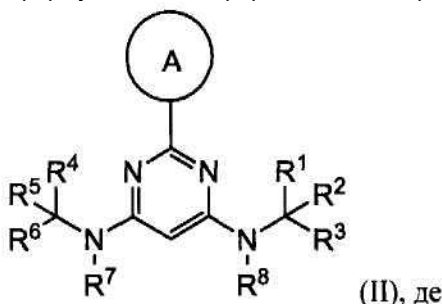
Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^4 і R^6 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$;

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщеним карбоциклі або необов'язково заміщений гетероциклі; або R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом утворюють необов'язково заміщений карбоциклі або необов'язково заміщений гетероциклі.

Також представлена сполука формули II, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце А являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R² і R⁵ є незалежним вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₁-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-(NR⁶)-(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-(NR⁶)-

(C₀-С6алкілен)-Q, -(C₁-С6алкілен)-N(R⁶)(R⁶), -(C₁- С6алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₁ -С6алкілү), -(C₁-С6алкілен)-N(R⁶)-S(O)₁₋₂-(C₀-С6алкіл)-Q., -(C₁-С6алкілен)- S(O)₁₋₂- N(R⁶)(R⁶), -(C₁-C₄ алкілен)- S(O)₁₋₂- N(R⁶)-(C₁-C₄

алкілен)-Q, -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкіл), -C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₁-C₆алкіл), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-

C₆алкіл)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкіл), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкіл), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-O-

C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(Co-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)C(O)-

(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-S(O)_{0.2}-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-S(O)_{0.2}-(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₁-C₆алкілен)-N(R⁶)-C(O)-N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-

С₆алкілен)-C(O)-(C₆-С₆алкілен)-Q-, де будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -ОН, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий металний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково заміненим на $-CH_2OH$, CF_3 , I_2F , $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(OCF_3)$, CN або CO_2H ;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_6 алкілу; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

5 R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщеним карбоциклілу або необов'язково заміщений гетероциклілу; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоциклілу, необов'язково заміщений гетероциклілу, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; де:

10 (i) якщо A являє собою феніл, необов'язково заміщений F, Cl або SO₂CH₃, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою N(CH₃)CH₂C(O)NH-ізопропіл, NHCH(CH₃)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OSO₃H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O-феніл, NHCH₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH(OH)CH₃, N(CH₂CH₃)₂, NH-ізопропіл, NHCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, NHCH₂CH₂NH₂ або NHCH₂-феніл;

15 (ii) якщо A являє собою необов'язково заміщений піридил, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NHCH₂-феніл, NHCH₂-(2,4-дифторфеніл), N(CH₃)CH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OH, NHCH₂CH₂C(O)OCH₂CH₃, NHCH₂CH₂C(O)O-трет-бутил, NHCH₂CH₂C(O)NH₂, NHCH₂CH₂-феніл, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂NH₂, NHCH₂CH₂N(CH₃)₂ або NHCH₂CH₂CH₃;

20 (iii) якщо A являє собою необов'язково заміщений 1-імідазоліл, необов'язково заміщений 1-піроліл або необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою NH(CH₂)₇CH₃, NHCH₂-(орто-хлор-феніл) або NHCH₂CH₂OH;

(iv) якщо A являє собою незаміщений 2-піридиніл, то кільце, утворене R⁴ і R⁵, не являє собою 5-метил-1H-піразол-3-іл; та

25 (v) якщо A являє собою необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являє собою N(CH₃)₂, NHCH₃, NHAc, NH-ізопропіл, NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂SO₃H або N(CH₂CH₃)₂;

(vi) кільце A не являє собою необов'язково заміщений триазоліл, 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл,

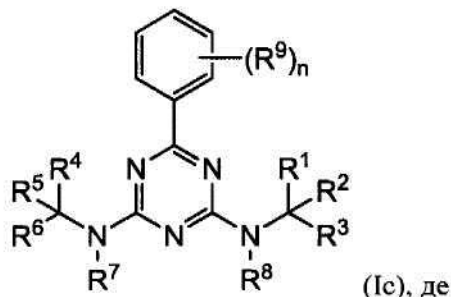
(vii) якщо R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, та R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють незаміщений циклогексил, то A не являє собою двозаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл; та

30 (viii) сполука не є вибраною з групи:

(1) 6-(1H-імідазол-1-іл)-N2,N4-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін або

(2) N2,N4-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

Також представлена сполука формули Ic, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



35 кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

40 кожний R⁹ є незалежно вибраним з галогену, -C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄галогеналкілу, -C₁-C₄гідроксіалкілу, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ алкілу), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкілу), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄алкілу), C₁-C₄алкоксі, -NH(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкілу)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)-N(C₁-C₄ алкілу)₂, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), арилу та циклопропілу, необов'язково заміщеного OH;

n дорівнює 0, 1 або 3;

45 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкіленілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆ алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу) та -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де

будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково замінений на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

50 кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та Q є вибраним з карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де R¹ і R³, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

R⁴ і R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють C(=O); або

55 R¹ і R², необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоциклілу; або

R⁴ і R⁵, необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоциклілу;

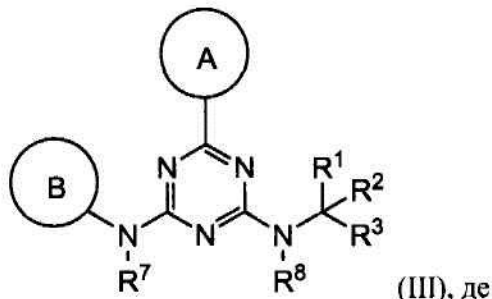
де:

(i) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ або 4-[[2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил]аміно],

(ii) обидва $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$ і $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являють собою $NHEt$, $NH(n\text{-пропіл})$, $NH(n\text{-бутил})$, $NH(n\text{-доцетил})$, $NH\text{-}[(4\text{-метоксифеніл})метил]$, $NHCH_2CH_2CHO$, $NHCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH(OH)CH_3$, $NHCH_2CH_2OC(O)\text{-феніл}$, $NHCH_2CH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)\text{-феніл}$, $NHCH_2C(O)OCH_3$, $NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $NHCH_2\text{-феніл}$, $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ або $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ і

(iii) ні $N(R^7)C(R^4)(R^5)(R^6)$, ні $N(R^8)C(R^1)(R^2)(R^3)$ не являє собою $NH\text{-циклогексил-C(O)NHCH}_2R$, де R являє собою феніл або піридиніл, заміщений одним або декількома з $-OCF_3$, OCH_3 , хлору або CF_3 .

Також представлена сполука формули III, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце A являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний гетероарил;

кільце B являє собою необов'язково заміщений 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил;

кожний з R^1 і R^3 є незалежно вибраним з водню, $C_1\text{-}C_4$ алкілу, $C_1\text{-}C_4$ галогеналкілу, $-O\text{-}C_1\text{-}C_4$ алкілу та CN , де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 незалежно необов'язково заміщений $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O\text{-}C_1\text{-}C_4$ алкілом, $-MH(C_1\text{-}C_4$ алкілом) або $-N(C_1\text{-}C_4$ алкілом) $_2$;

R^2 вибраний з $-(C_1\text{-}C_6$ алкілу), $-(C_1\text{-}C_6$ алкіл)- $C(O)\text{-}NH_2$, $-(C_1\text{-}C_6$ алкіл)- CO_2H , $-(C_2\text{-}C_6$ алкенілу або алкінілу), $-(C_1\text{-}C_6$ алкілен)- $O\text{-}(C_1\text{-}C_6$ алкілу), $-(C_0\text{-}C_6$ алкілен)- $C(O)N(R^6)\text{-}(C_1\text{-}C_6$ алкілу), $-(C_0\text{-}C_6$ алкілен)- Q , $-(C_0\text{-}C_6$ алкілен)- $C(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6$ алкілу) та $-(C_0\text{-}C_6$ алкілен)- $C(O)\text{-}(C_0\text{-}C_6$ алкілен)- Q , де

будь-який наявний у R^2 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з $-OH$, $-O(C_1\text{-}C_4$ алкілу), $-CO_2H$ або галогену;

будь-який кінцевий металний фрагмент, наявний у R^2 , є необов'язково замінений на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN або CO_2H ;

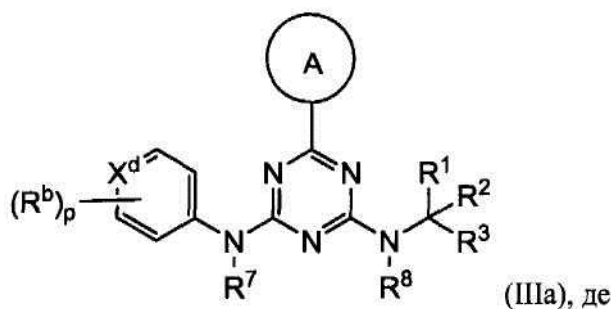
кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та $C_1\text{-}C_6$ алкілу; та Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють

$C(=O)$; або R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл;

де, якщо A являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщенням піридинілом, то G не являє собою необов'язково заміщений феніл.

У деяких варіантах здійснення G заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену, $C_1\text{-}C_4$ алкілу, $C_1\text{-}C_4$ галогеналкілу, $C_1\text{-}C_4$ алкокси, $-CN$, $=O$, $-OH$, арилу, гетероарил- $SO_2C_1\text{-}C_4$ алкілу, $-CO_2C_1\text{-}C_4$ алкілу, $-C(O)$ арилу та $-C(O)C_1\text{-}C_4$ алкілу.

Також представлена сполука формули IIIa, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце A являє собою заміщений 5-6-членний моноциклічний гетероарил;

X^d являє собою C або N;

кожний R^b є незалежно вибраним з галогену, CN , $C_1\text{-}C_4$ алкілу, $C_1\text{-}C_4$ галогеналкілу, $C_1\text{-}C_4$ алкокси, $C_3\text{-}C_6$ циклоалкілу, фенілу, $-OH$, $-C(O)CH_3$, де будь-який алкільний, циклоалкільний або фенільний фрагмент необов'язково заміщений фтором, хлором, $-OH$, $-NH_2$ або $-CN$;

p дорівнює 1-2;

кожний з R^1 і R^3 є незалежно вибраним з водню, $C_1\text{-}C_4$ алкілу, $C_1\text{-}C_4$ галогеналкілу, $-O\text{-}C_1\text{-}C_4$ алкілу і CN , де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно необов'язково заміщенням $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O\text{-}C_1\text{-}C_4$ алкілом, $-NH(C_1\text{-}C_4$ алкілом) або $-N(C_1\text{-}C_4$ алкілом) $_2$;

R^2 є вибраним з $-(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2H$, $-(C_2-C_6\text{алкенілу або алкінілу})$, $-(C_1-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_1-C_6\text{алкілу})$ та $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q$, де

будь-який наявний у R^2 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{алкілу})$, $-CO_2H$ або галогену;

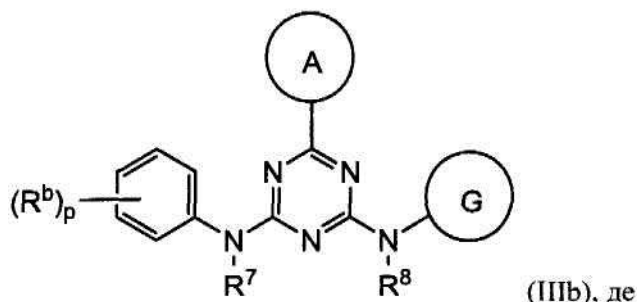
будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 , є необов'язково заміщеним на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN або CO_2H ;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та $C_1-C_6\text{алкілу}$; та Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений;

де R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл;

де, якщо A являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщеним піридинілом, то X^d не являє собою S .

Також представлена сполука формули IIIb, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:

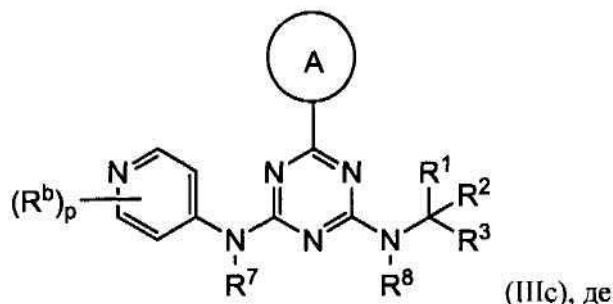


кільце A являє собою заміщений 5-6-членний моноциклічний гетероарил;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та $C_1-C_6\text{алкілу}$;

кожний R^b є незалежно вибраним з галогену, CN , $C_1-C_4\text{алкілу}$, $C_1-C_4\text{галогеналкілу}$, $C_1-C_4\text{алкокси}$, $C_3-C_6\text{циклоалкілу}$, фенілу, $-OH$, $-C(O)CH_3$, де будь-який алкільний, циклоалкільний або фенільний фрагмент необов'язково заміщений фтором, хлором, $-OH$, $-NH_2$ або $-CN$;

p дорівнює 1-2, та G являє собою необов'язково заміщений карбоцикліл або гетероцикліл, де A не являє собою оксадіазол, заміщений необов'язково заміщеним піридинілом. Також представлена сполука формули IIIc, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце A являє собою заміщений 5-6-членний моноциклічний гетероарил;

кожний з R^1 і R^3 є незалежно вибраним з водню, $C_1-C_4\text{алкілу}$, $C_1-C_4\text{галогеналкілу}$, $-O-C_1-C_4\text{алкілу}$ і CN , де кожний зазначений алкільний фрагмент з R^1 , R^3 , R^4 і R^6 є незалежно необов'язково заміщеним $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-C_1-C_4\text{алкілом}$, $-NH(C_1-C_4\text{алкілом})$ або $-N(C_1-C_4\text{алкілом})_2$;

R^2 є вибраним з $-(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2H$, $-(C_2-C_6\text{алкенілу або алкінілу})$, $-(C_1-C_6\text{алкілен})-O-(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6\text{алкілу})$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q$, $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_1-C_6\text{алкілу})$ та $-(C_0-C_6\text{алкілен})-C(O)-(C_0-C_6\text{алкілен})-Q$, де

будь-який наявний у R^2 алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з $-OH$, $-O(C_1-C_4\text{алкілу})$, $-CO_2H$ або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 , є необов'язково заміщеним на $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN або CO_2H ;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та $C_1-C_6\text{алкілу}$; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, при цьому будь-який з них необов'язково заміщений; де

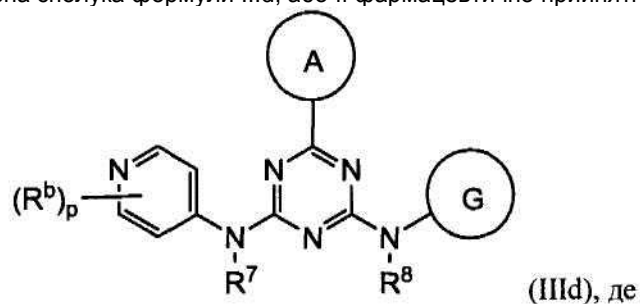
R^1 і R^3 , необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють $C(=O)$; або

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений гетероцикліл;

кожний R^b є незалежно вибраним з галогену, CN , $C_1-C_4\text{алкілу}$, $C_1-C_4\text{галогеналкілу}$, $C_1-C_4\text{алкокси}$, $C_3-C_6\text{циклоалкілу}$, фенілу, $-OH$, $-C(O)CH_3$, де будь-який алкільний, циклоалкільний або фенільний фрагмент необов'язково заміщений фтором, хлором, $-OH$, $-NH_2$ або $-CN$; та

p дорівнює 1-2.

Також представлена сполука формули IIIId, або її фармацевтично прийнятна сіль, або гідрат:



кільце А являє собою заміщений 5-6-членний моноциклічний гетероарил;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C_1 - C_6 алкілу;

- 5 кожний R^b є незалежно вибраним з галогену, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, -OH, -C(O)CH₃, де будь-який алкільний, циклоалкільний або фенільний фрагмент необов'язково заміщений фтором, хлором, -OH, -NH₂ або -CN;


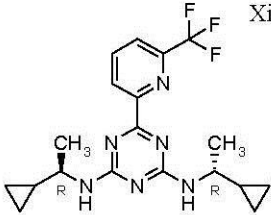
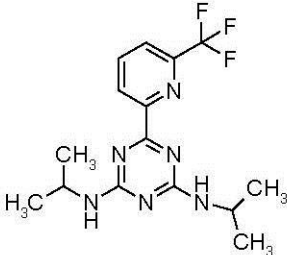
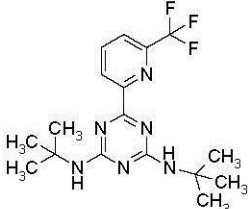
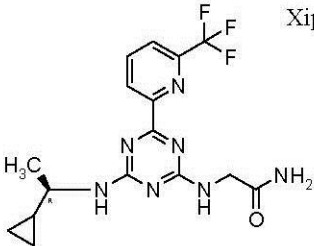
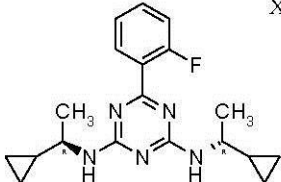
p дорівнює 1 -2, та

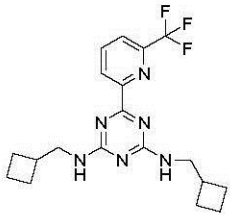
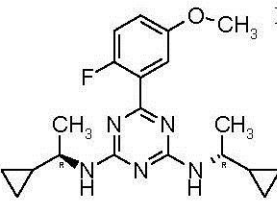
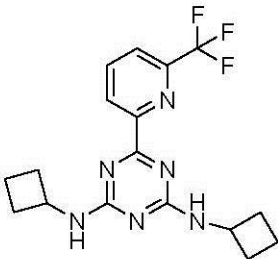
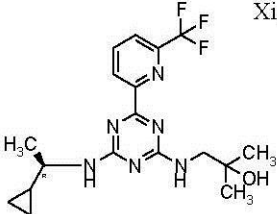
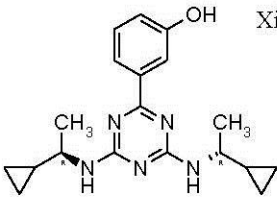
G являє собою необов'язково заміщений карбоцикліл або гетероцикліл.

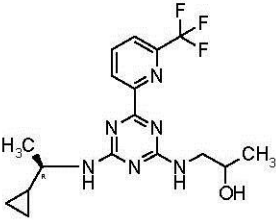
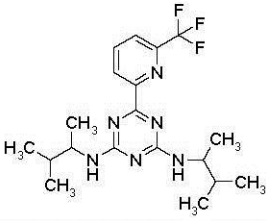
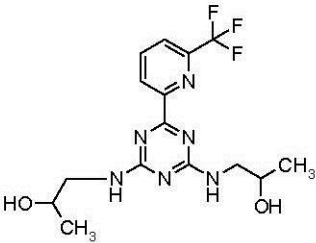
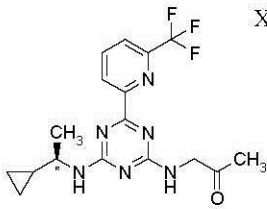
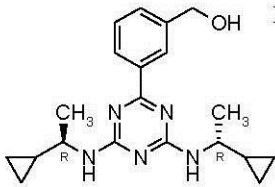
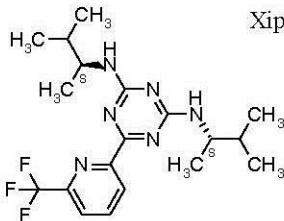
- 10 Додаткові варіанти здійснення, представлені у даному документі, включають комбінації з одного або декількох з конкретних варіантів здійснення, викладених вище.

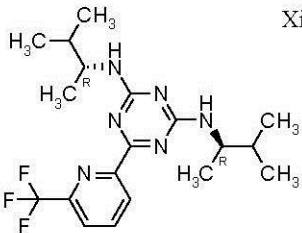

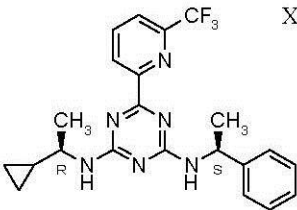
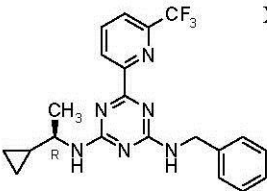
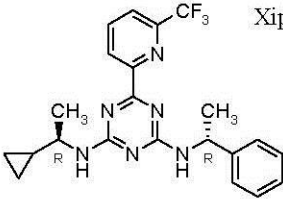
В іншому варіанті здійснення сполуку вибрано з будь-якої зі сполук, представлених в таблиці 1 нижче.

Таблиця 1. Репрезентативні сполуки

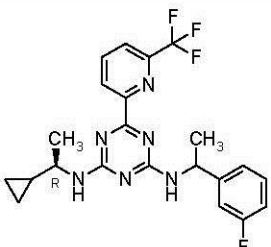

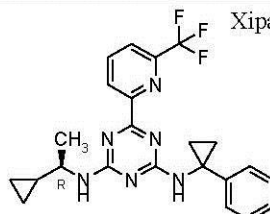
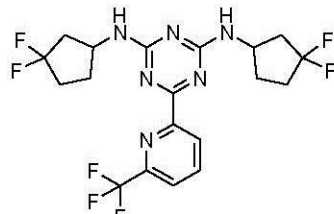
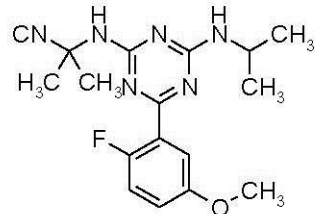
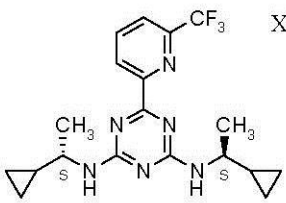
Номер сполуки	Структура
1	
2	 Хіральна
3	
4	
5	 Хіральна
6	 Хіральна

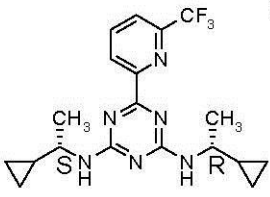
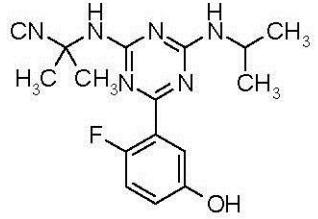

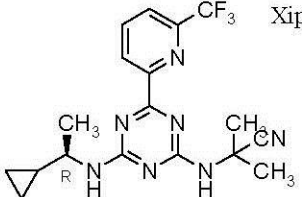
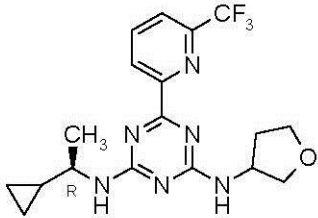

Номер сполуки	Структура
7	
8	 Хіральна
9	
10	 Хіральна
11	 Хіральна

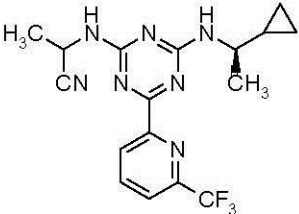
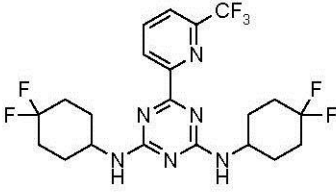
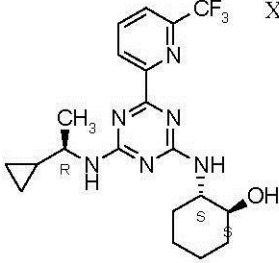
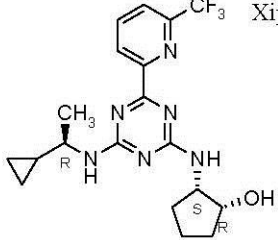
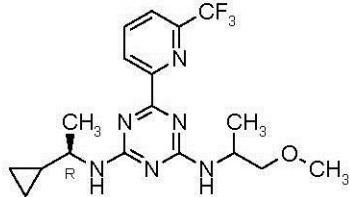
Номер сполуки	Структура
12	
13	
14	
15	<div data-bbox="815 1104 911 1137">Хіральна</div> 
16	<div data-bbox="815 1388 911 1422">Хіральна</div> 
17	<div data-bbox="799 1664 895 1697">Хіральна</div> 

Номер сполуки	Структура
18	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">Хіральна</div> </div>
19	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">Хіральна</div> </div>
20	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">Хіральна</div> </div>
21	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">Хіральна</div> </div>
22	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">Хіральна</div> </div>

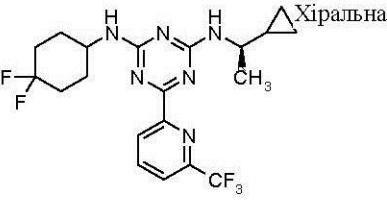
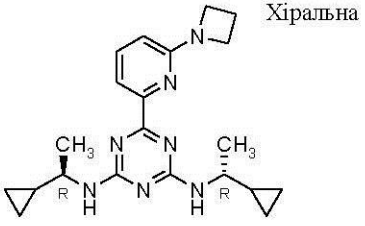
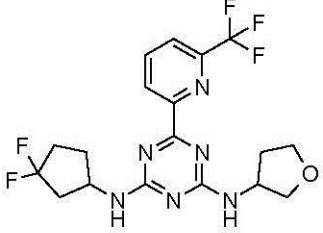

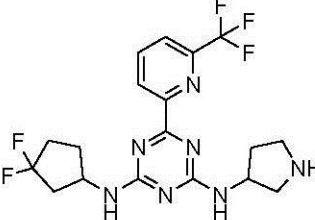
Номер сполуки	Структура
23	<div data-bbox="560 353 850 566"> </div> <div data-bbox="842 353 943 383">Хіральна</div>
24	<div data-bbox="549 656 844 853"> </div> <div data-bbox="823 651 922 680">Хіральна</div>
25	<div data-bbox="549 929 857 1140"> </div>
26	<div data-bbox="555 1216 852 1435"> </div> <div data-bbox="834 1220 933 1249">Хіральна</div>
27	<div data-bbox="568 1556 834 1800"> </div>

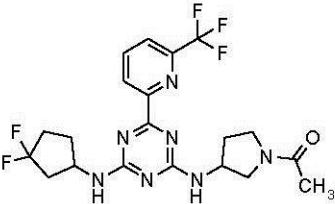

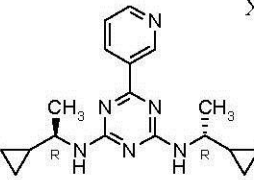

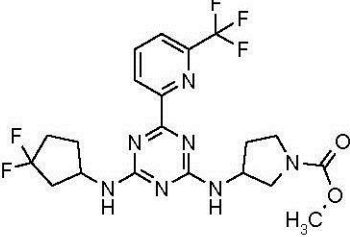
Номер сполуки	Структура
28	
29	 Хіральна
30	 Хіральна
31	
32	
33	 Хіральна

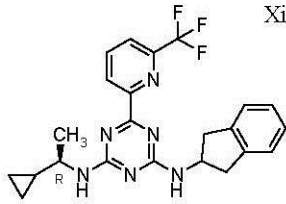
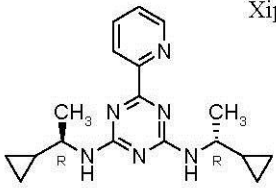

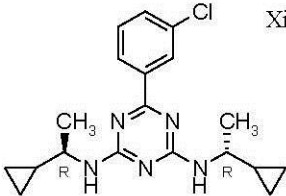
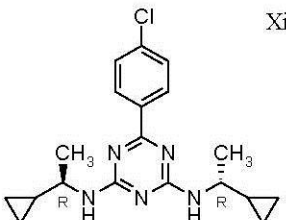
Номер сполуки	Структура
34	<div>Хіральна</div> 
35	
36	
37	<div>Хіральна</div> 
38	
39	

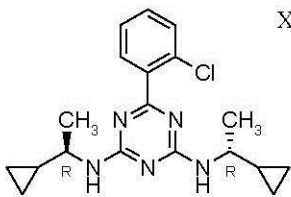
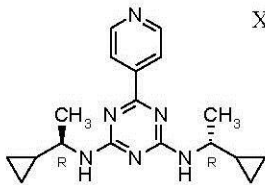
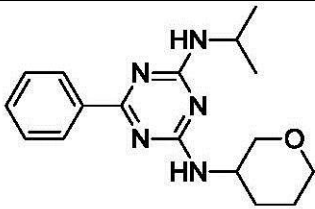
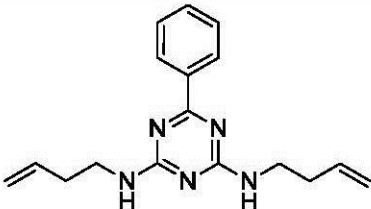
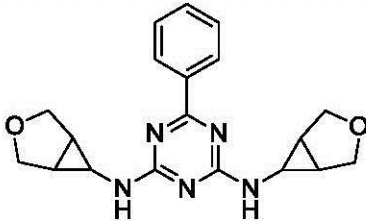
Номер сполуки	Структура
40	
41	
42	 <p>Хіральна</p>
43	 <p>Хіральна</p>
44	

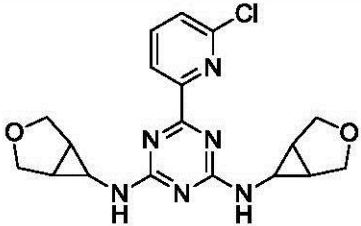
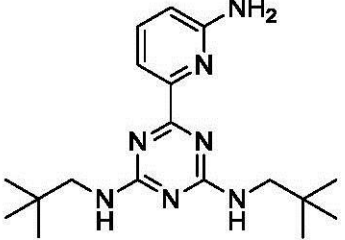
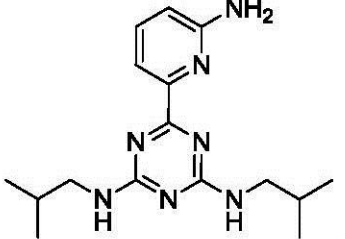
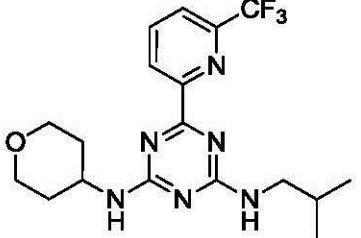
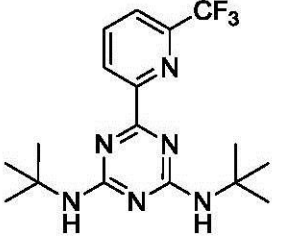
Номер сполуки	Структура
45	<div data-bbox="550 365 906 555"> </div> <div data-bbox="810 365 906 398">Хіральна</div>
46	<div data-bbox="542 627 837 862"> </div> <div data-bbox="798 627 893 660">Хіральна</div>
47	<div data-bbox="555 907 829 1097"> </div> <div data-bbox="813 907 909 940">Хіральна</div>
48	<div data-bbox="539 1187 853 1377"> </div> <div data-bbox="821 1187 925 1220">Хіральна</div>
49	<div data-bbox="534 1444 853 1657"> </div>

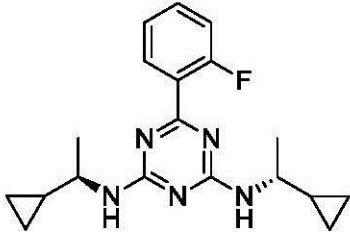
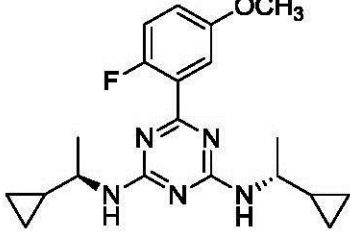
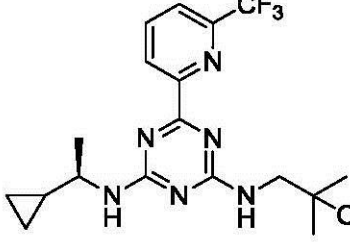
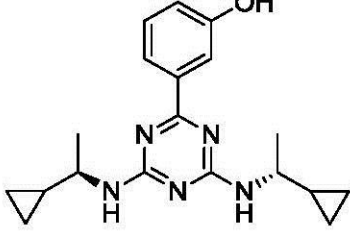
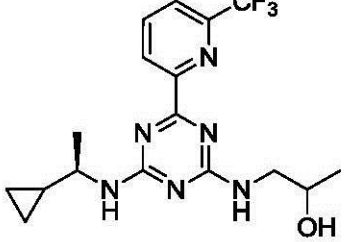
Номер сполуки	Структура
50	
51	
52	
53	
54	

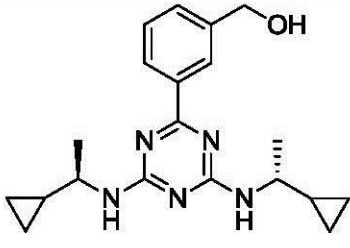
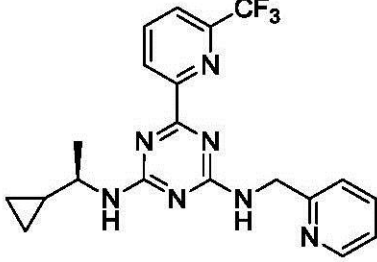
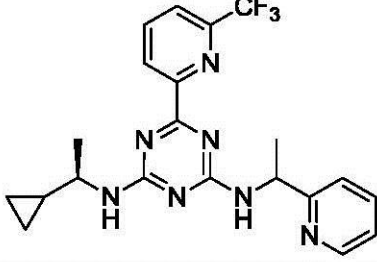
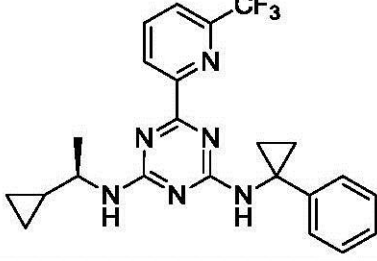
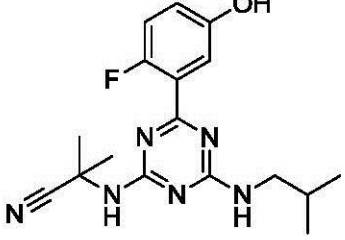
Номер сполуки	Структура
55	
56	
57	<p>Хіральна</p> 
58	<p>Хіральна</p> 
59	

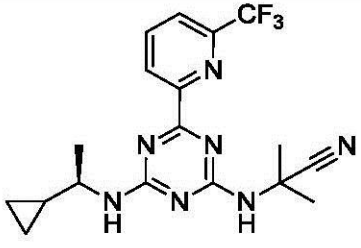
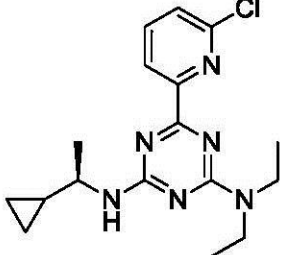
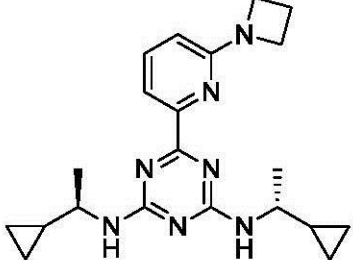


Номер сполуки	Структура
60	 Хіральна
61	 Хіральна
63	 Хіральна
64	 Хіральна
65	 Хіральна

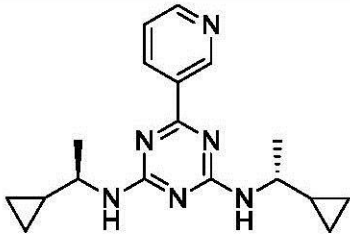
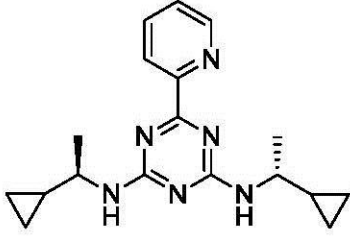
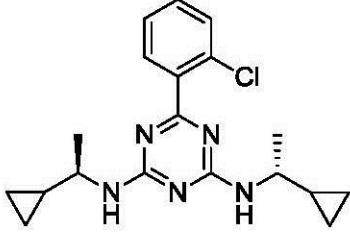
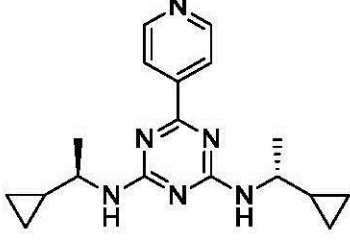
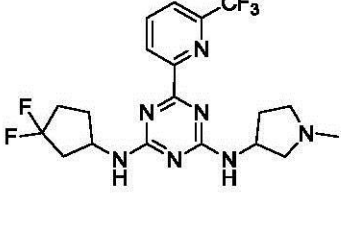
Номер сполуки	Структура
66	<div data-bbox="544 360 916 555">  <div data-bbox="820 360 916 394">Хіральна</div> </div>
67	<div data-bbox="544 609 810 792">  <div data-bbox="794 609 890 642">Хіральна</div> </div>
69	<div data-bbox="539 869 855 1077">  </div>
70	<div data-bbox="539 1149 911 1357">  </div>
71	<div data-bbox="539 1429 906 1648">  </div>

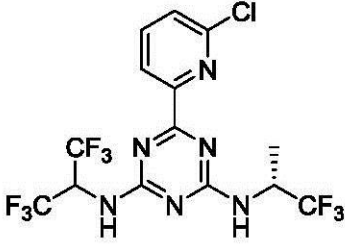
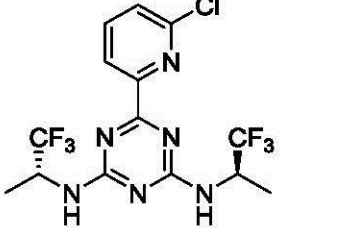
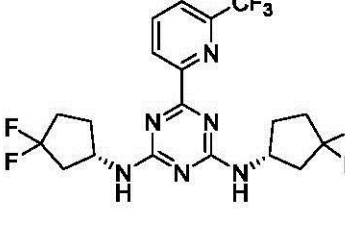
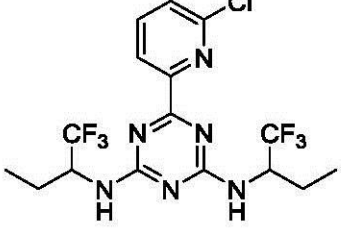
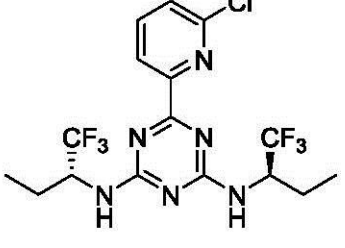
Номер сполуки	Структура
72	
73	
74	
75	
76	

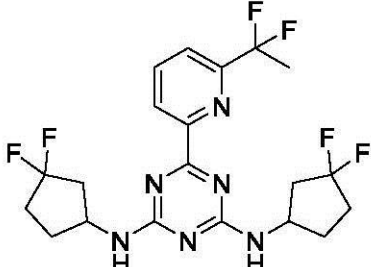
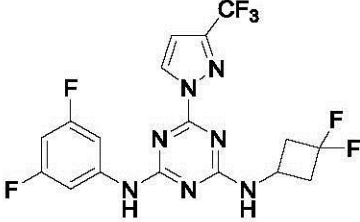
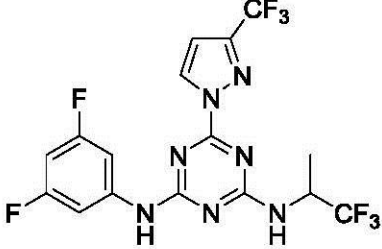
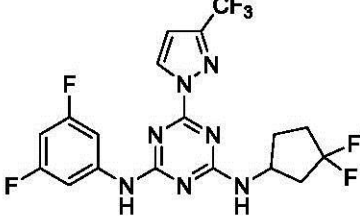
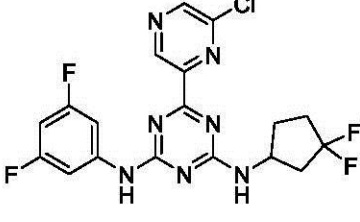
Номер сполуки	Структура
77	
78	
79	
80	
81	

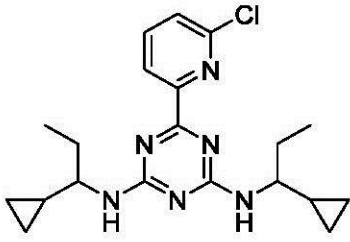
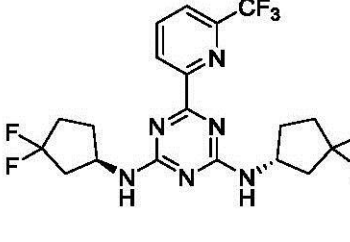
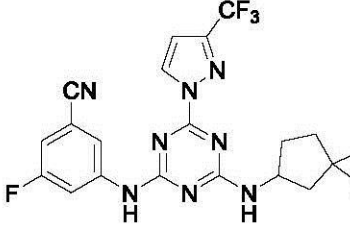
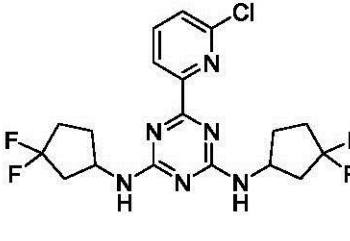
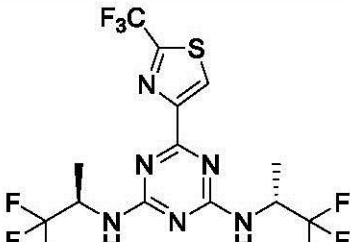
Номер сполуки	Структура
82	
83	
84	
85	
86	

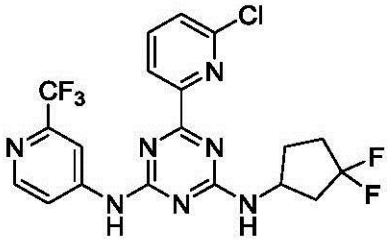
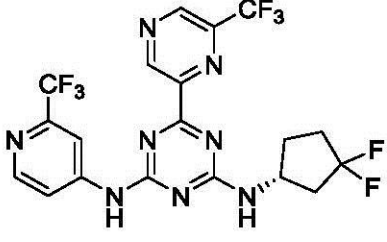
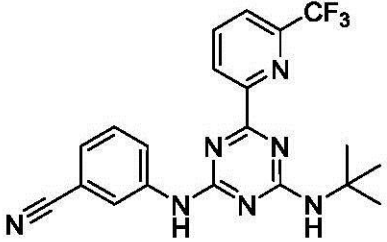
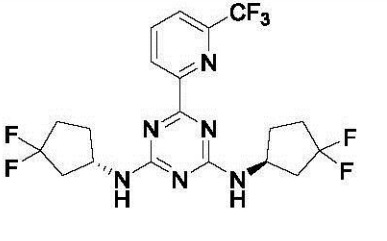
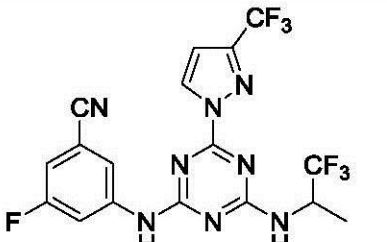
Номер сполуки	Структура
87	
88	
89	
90	
91	

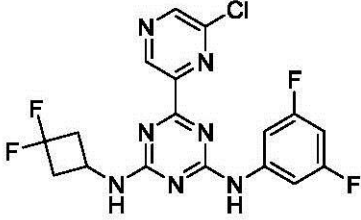
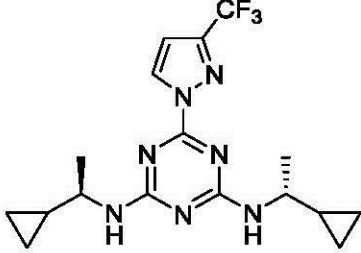
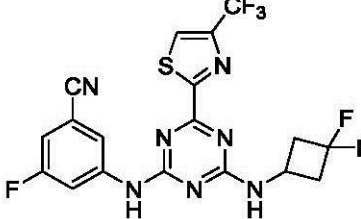
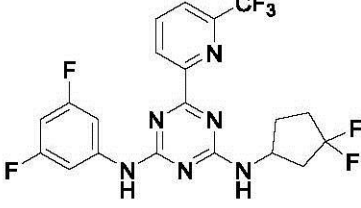
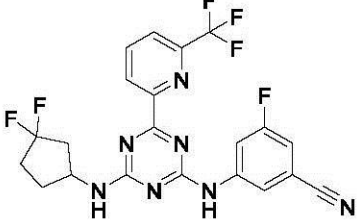
Номер сполуки	Структура
92	
93	
94	
95	
96	

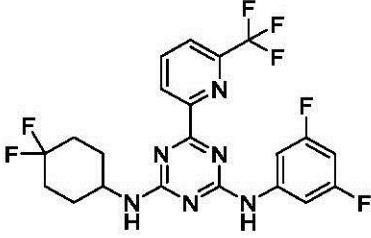
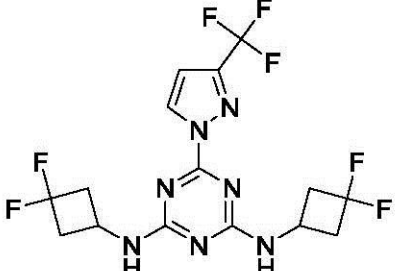
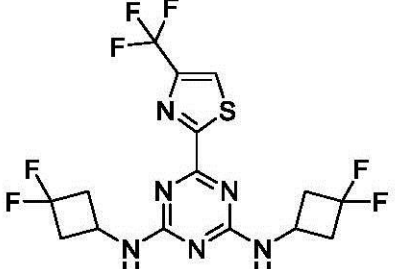
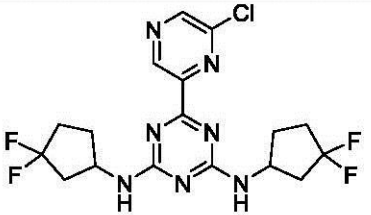
Номер сполуки	Структура
100	
101	
102	
103	
104	

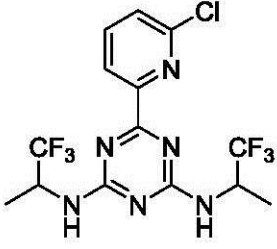
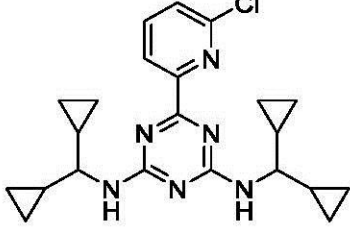
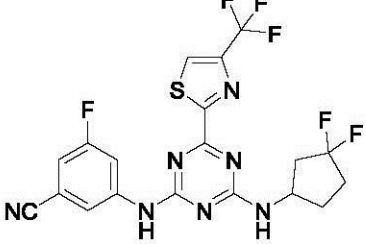

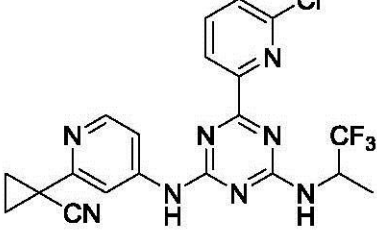
Номер сполуки	Структура
105	
106	
107	
108	
109	

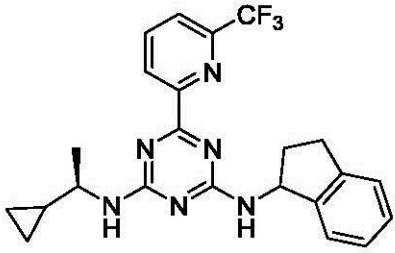
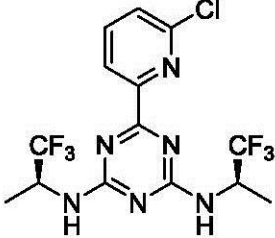
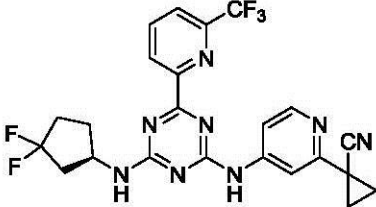
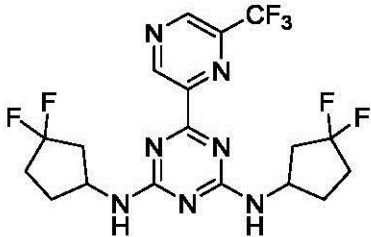
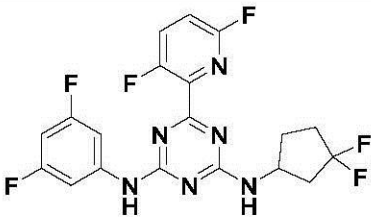
Номер сполуки	Структура
110	
111	
112	
113	
114	

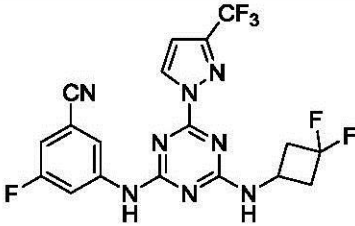
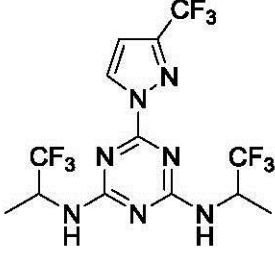
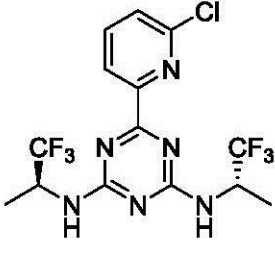
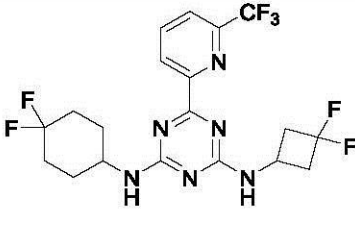
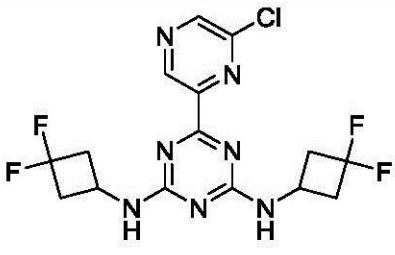
Номер сполуки	Структура
115	
116	
117	
118	
119	

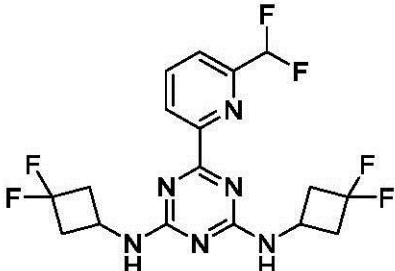
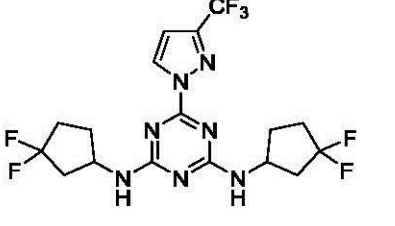

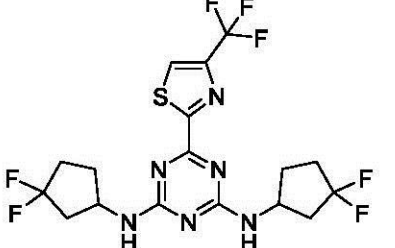
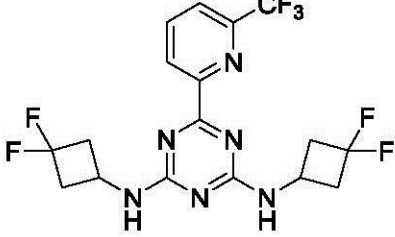
Номер сполуки	Структура
120	
121	
122	
123	
124	

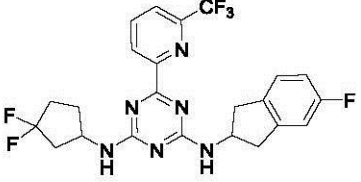

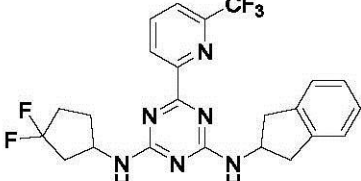


Номер сполуки	Структура
125	
126	
127	
128	
129	

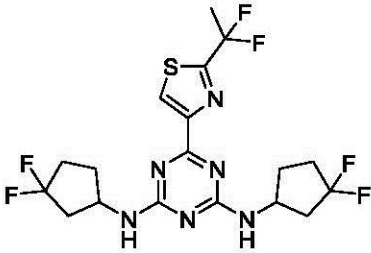
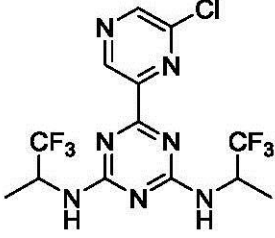
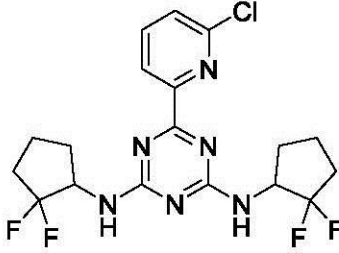
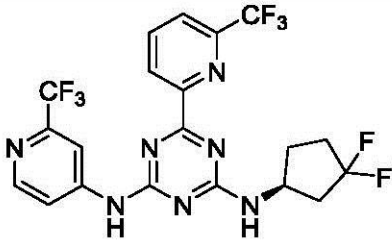
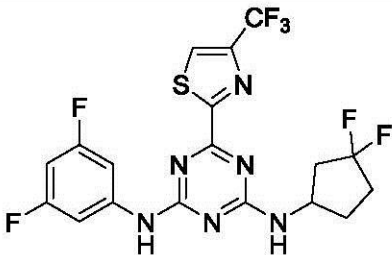
Номер сполуки	Структура
130	
131	
132	
133	
134	

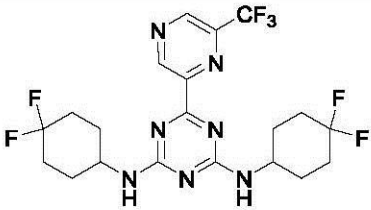
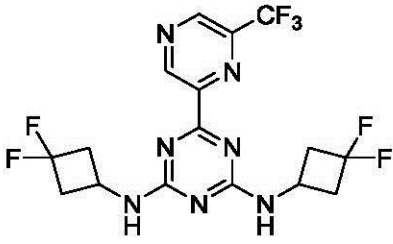
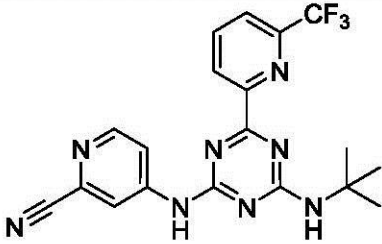
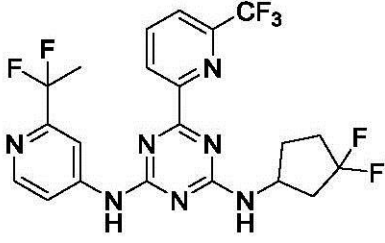
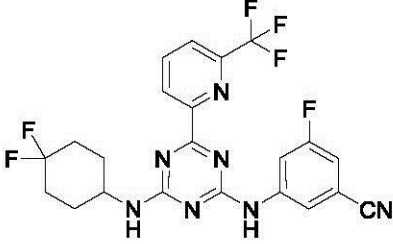
Номер сполуки	Структура
135	
136	
137	
138	
139	

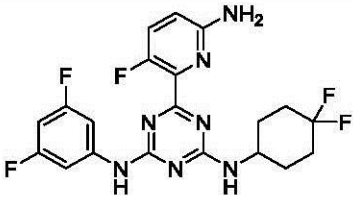
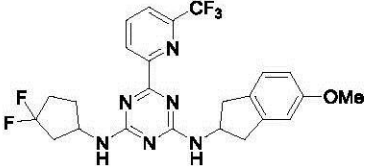
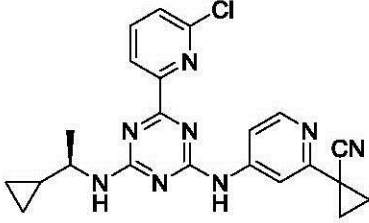
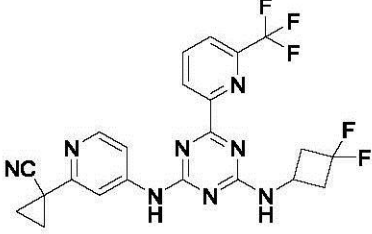
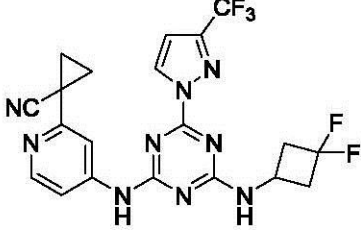
Номер сполуки	Структура
140	
141	
142	
143	
144	

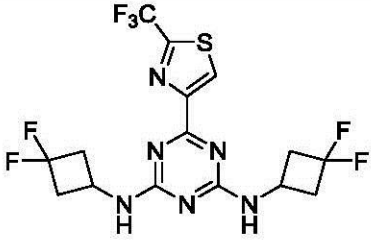
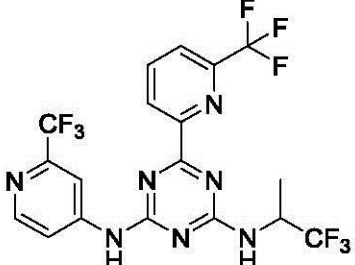
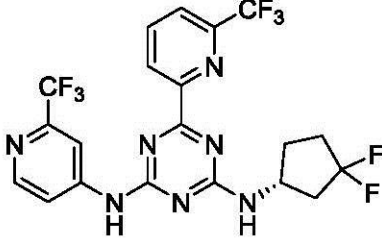
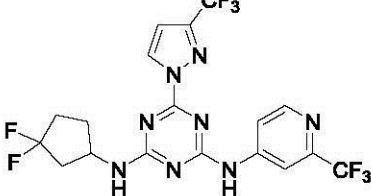
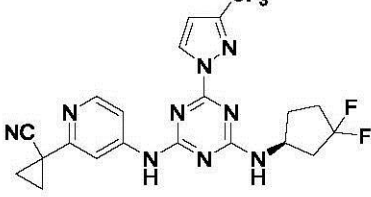
Номер сполуки	Структура
145	
146	
147	
148	
149	

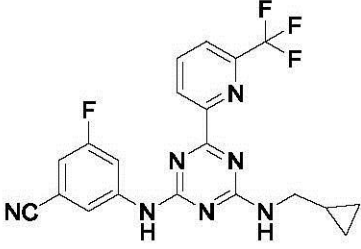
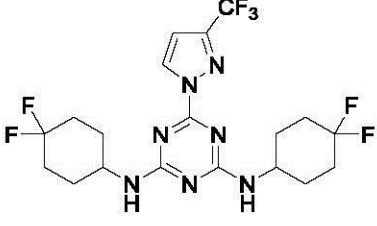
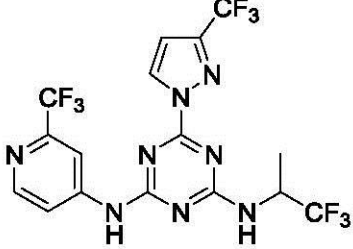
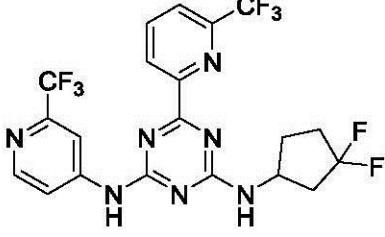
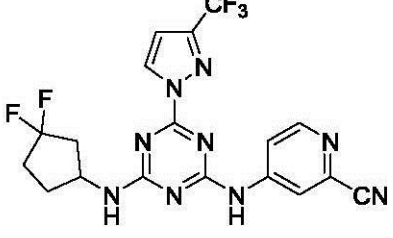
Номер сполуки	Структура
150	
151	
152	
153	
154	

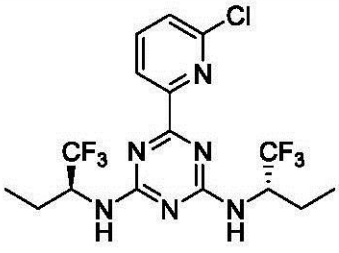
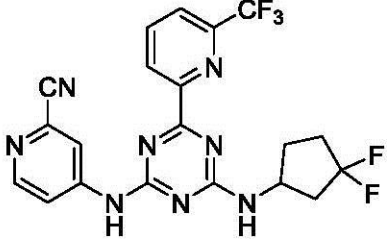
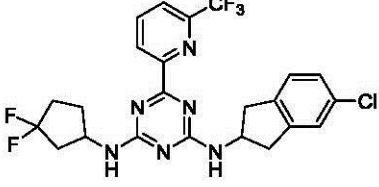
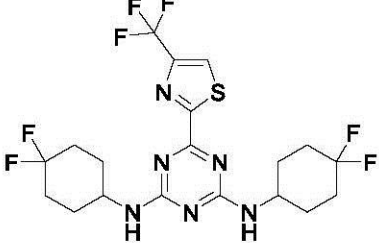

Номер сполуки	Структура
155	
156	
157	
158	
159	

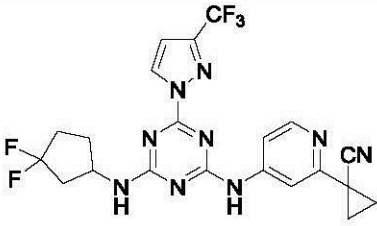
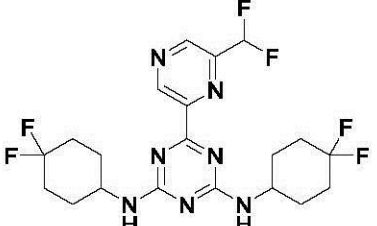
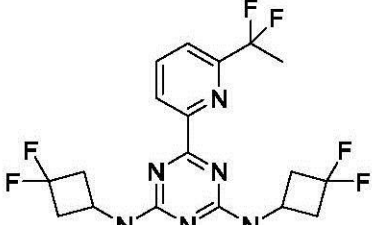
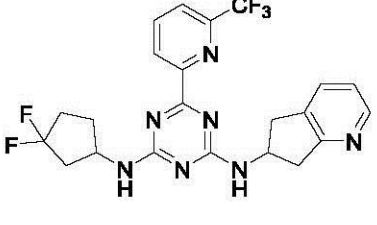

Номер сполуки	Структура
160	
161	
162	
163	
164	

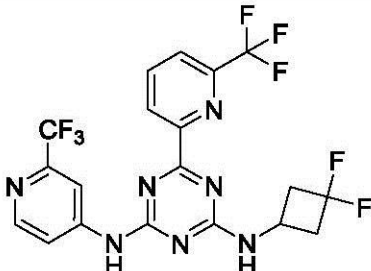
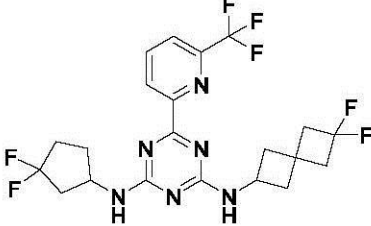
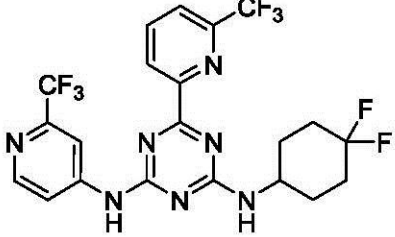

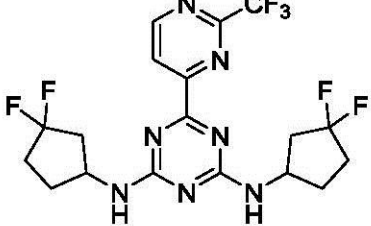
Номер сполуки	Структура
165	
166	
167	
168	
169	


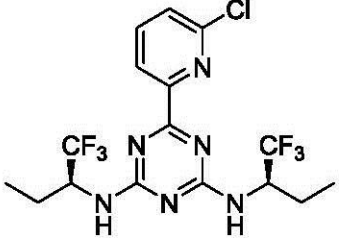
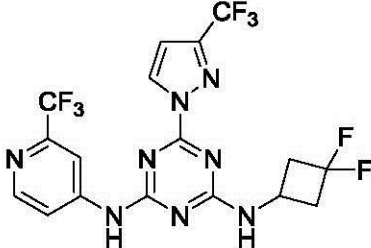
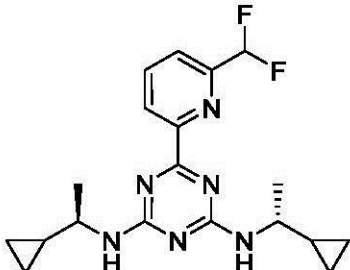
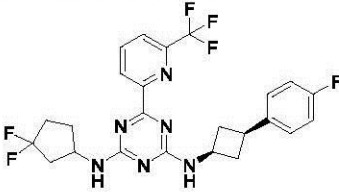
Номер сполуки	Структура
170	
171	
172	
173	
174	

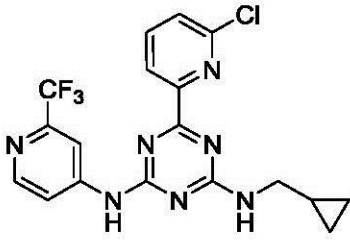
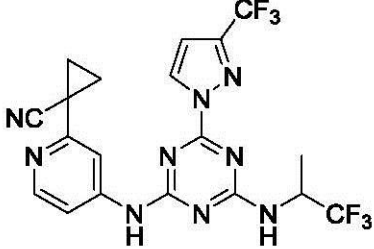
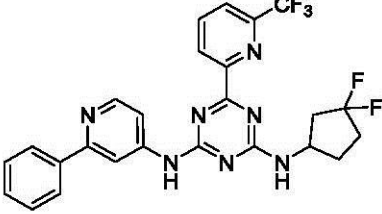

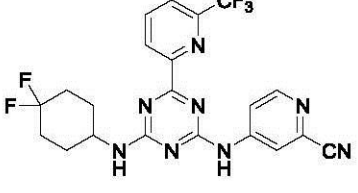
Номер сполуки	Структура
175	
176	
177	
178	
179	

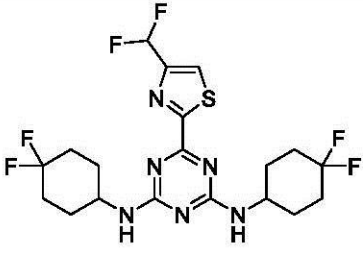

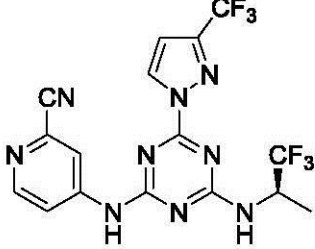
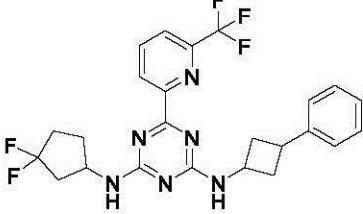
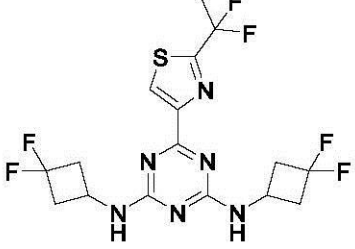
Номер сполуки	Структура
180	
181	
182	
183	
184	

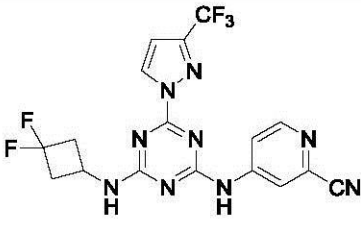
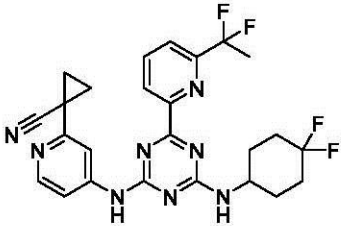
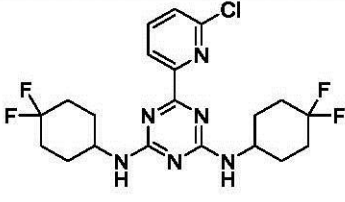
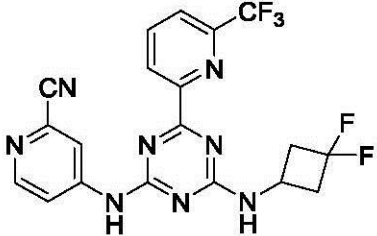
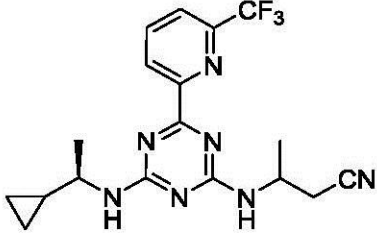
Номер сполуки	Структура
185	
186	
187	
188	
189	

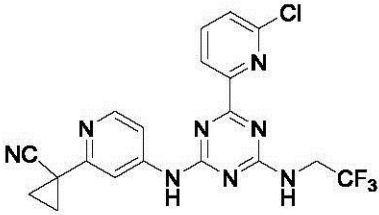
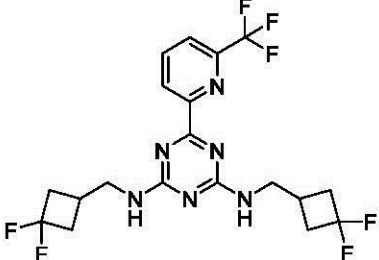
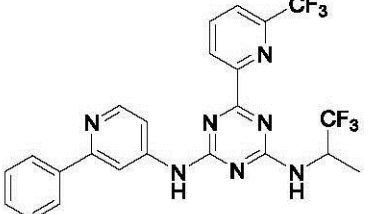
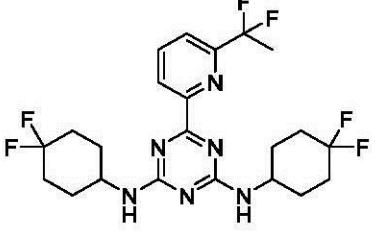
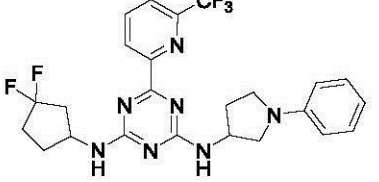
Номер сполуки	Структура
190	
191	
192	
193	
194	

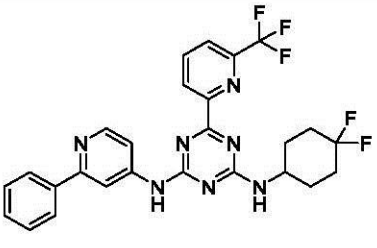
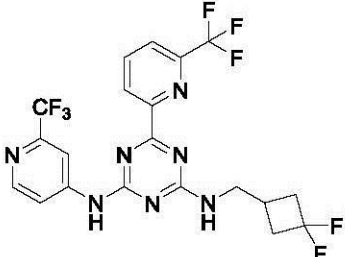
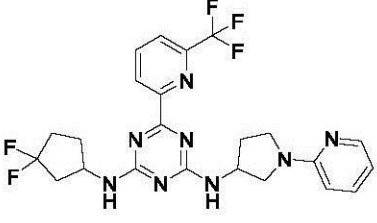
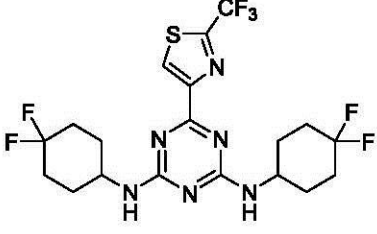
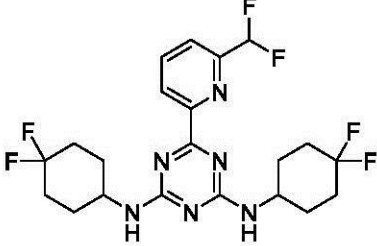
Номер сполуки	Структура
195	
196	
197	
198	
199	

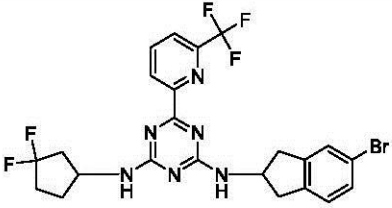
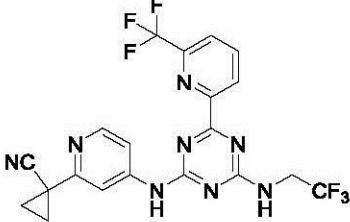
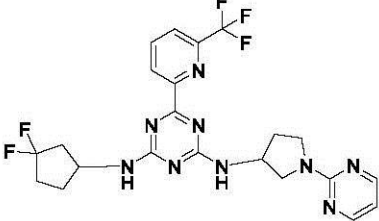
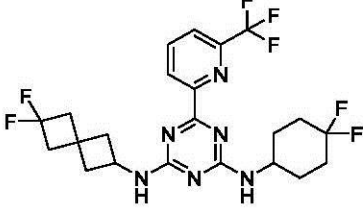
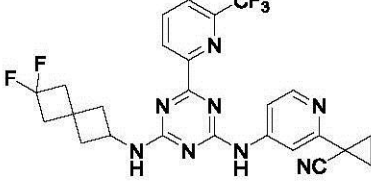
Номер сполуки	Структура
200	
201	
202	
203	
204	

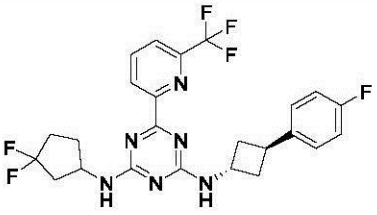

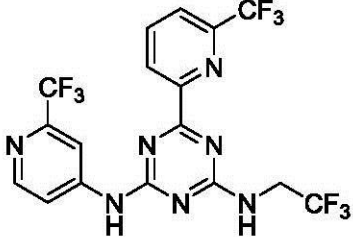
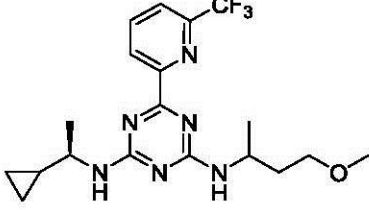
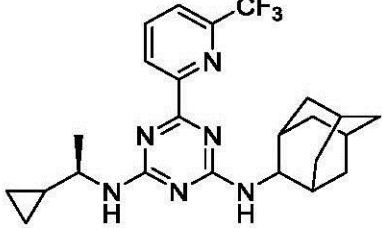
Номер сполуки	Структура
205	
206	
207	
208	
209	

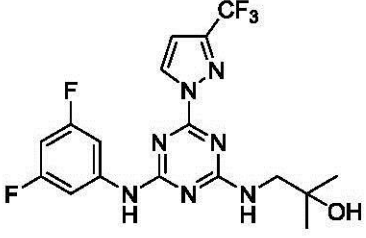
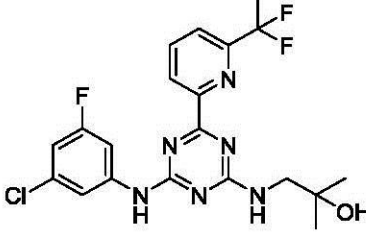
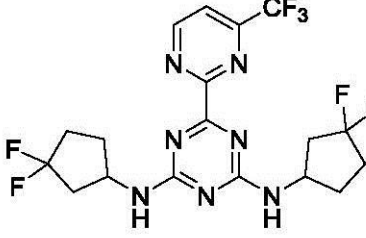
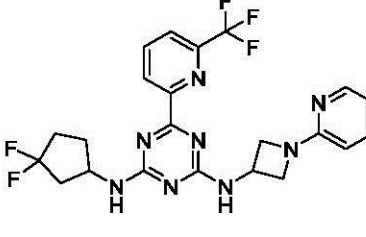

Номер сполуки	Структура
210	
211	
212	
213	
214	

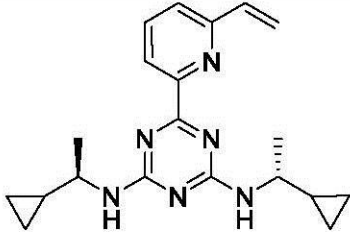

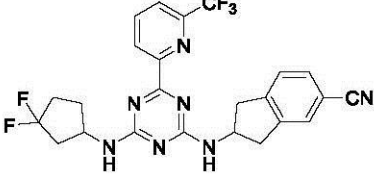
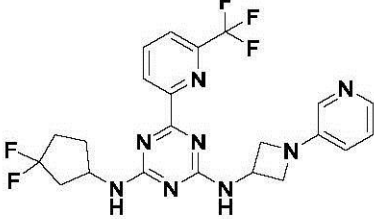
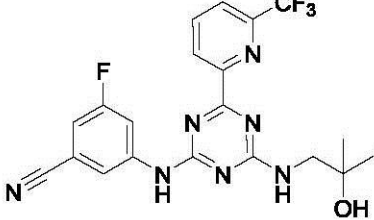
Номер сполуки	Структура
215	
216	
217	
218	
219	

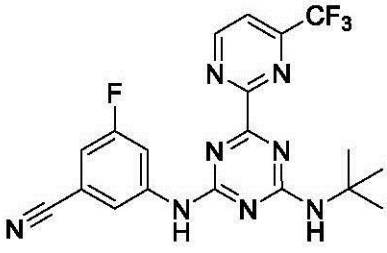
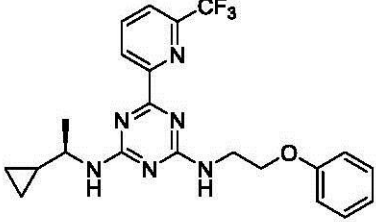
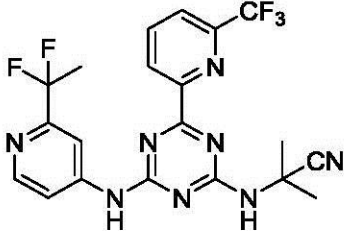
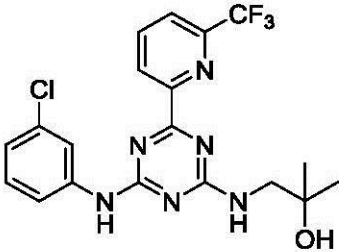
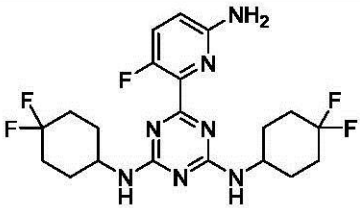
Номер сполуки	Структура
220	
221	
222	
223	
224	

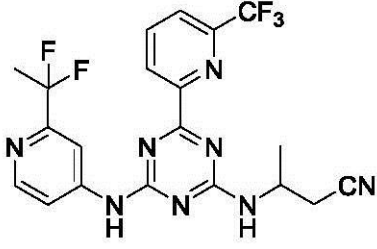
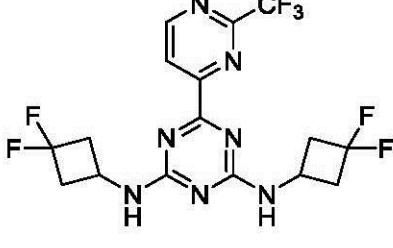
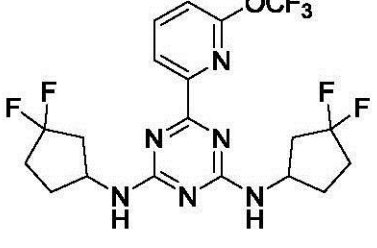
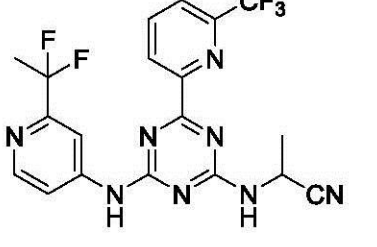
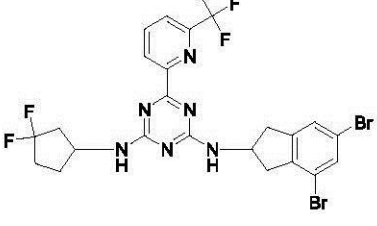
Номер сполуки	Структура
225	
226	
227	
228	
229	

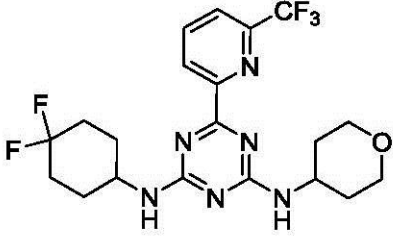
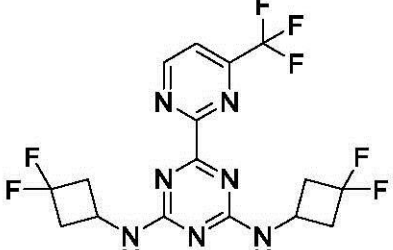
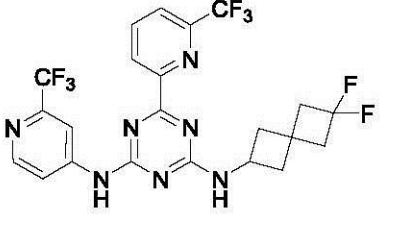

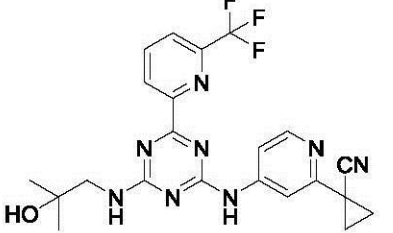
Номер сполуки	Структура
230	
231	
232	
233	
234	

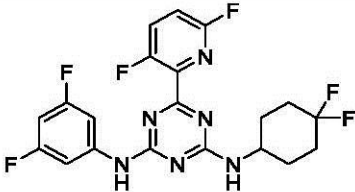
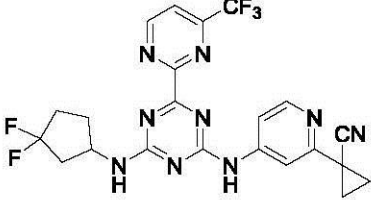
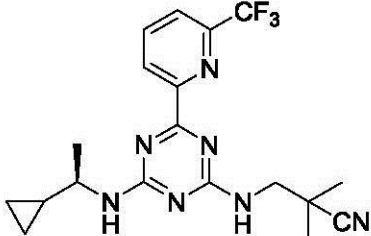
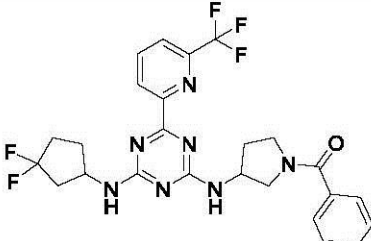
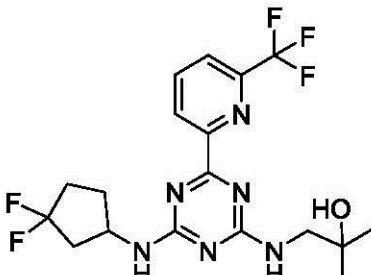
Номер сполуки	Структура
235	
236	
237	
238	
239	

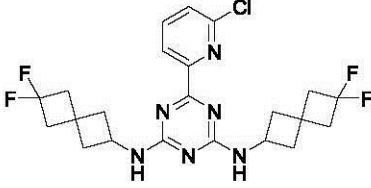
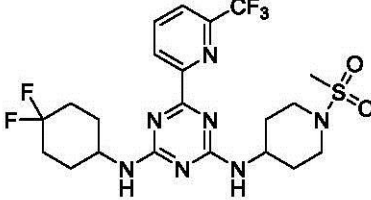
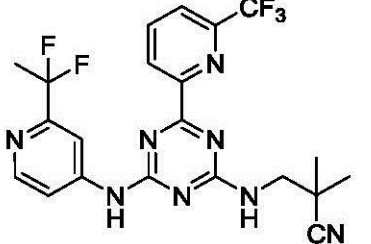
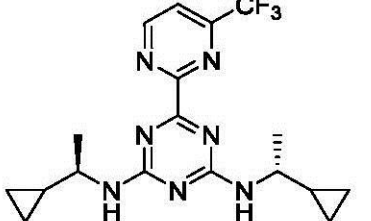
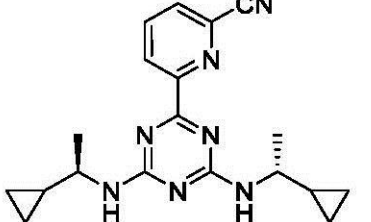
Номер сполуки	Структура
240	
241	
242	
243	
244	

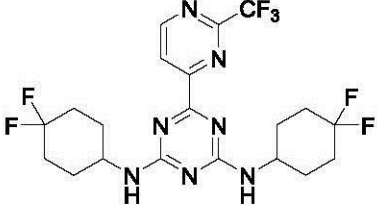
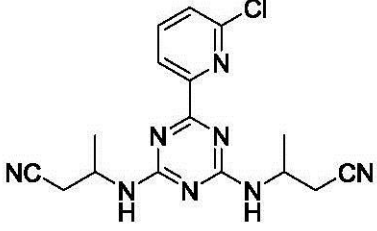
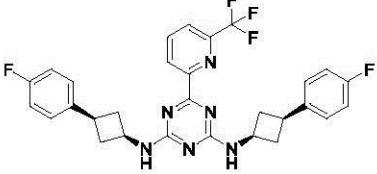
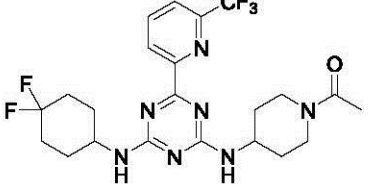

Номер сполуки	Структура
245	
246	
247	
248	
249	

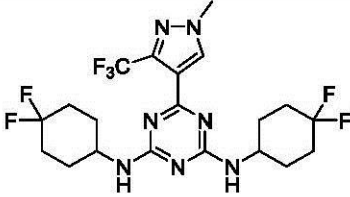
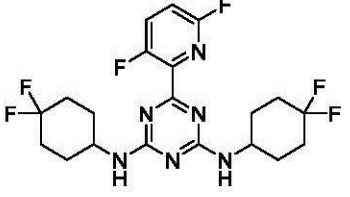
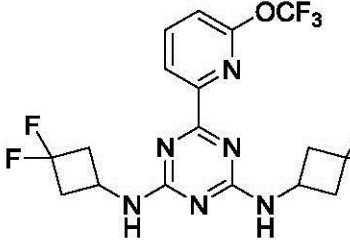
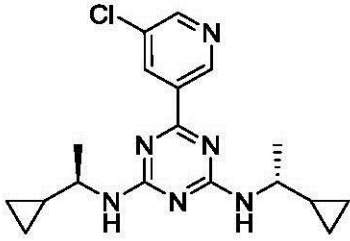
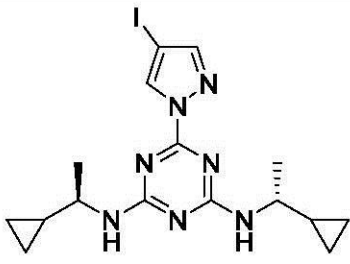
Номер сполуки	Структура
250	
251	
252	
253	
254	

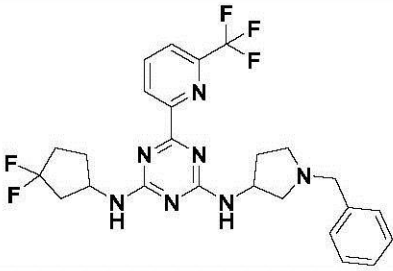
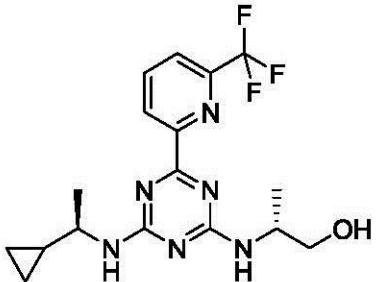
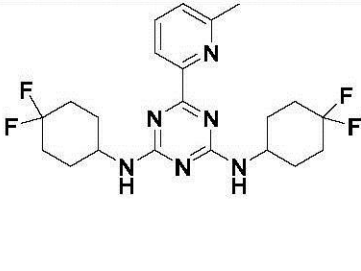
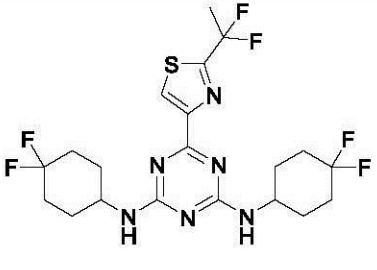
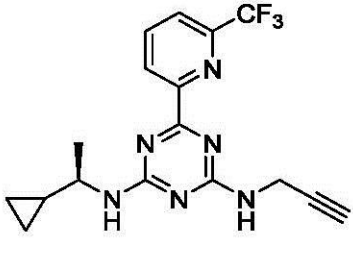
Номер сполуки	Структура
255	
256	
257	
258	
259	

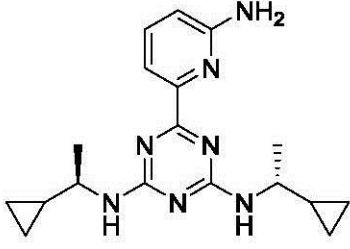
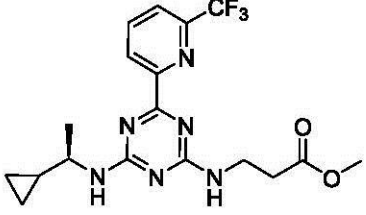
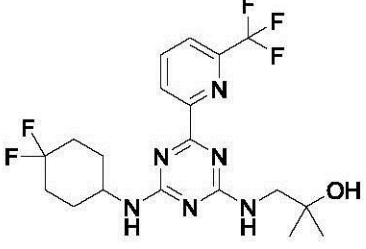
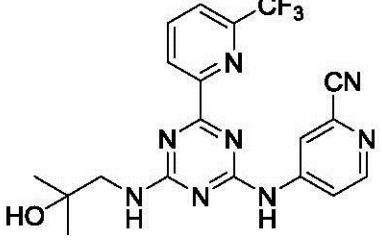
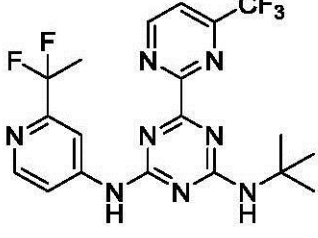
Номер сполуки	Структура
260	
261	
262	
263	
264	

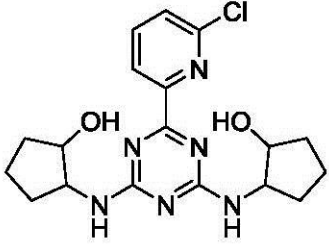
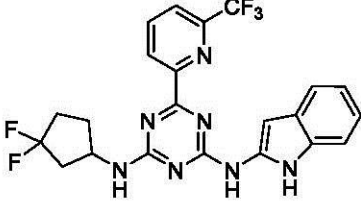
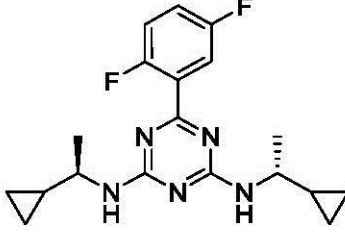
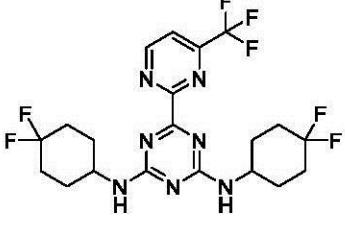
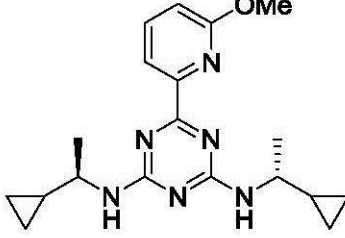
Номер сполуки	Структура
265	
266	
267	
268	
269	

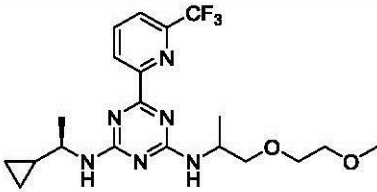
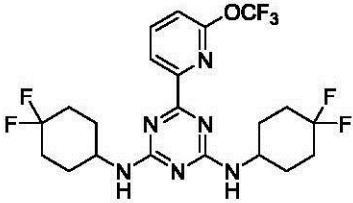
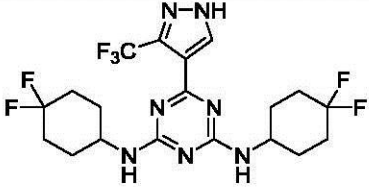
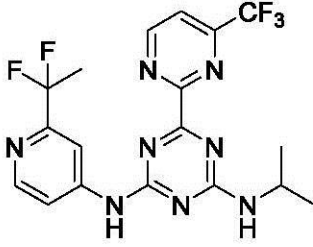
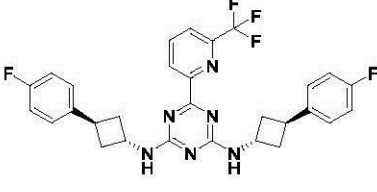
Номер сполуки	Структура
270	
271	
272	
273	
274	

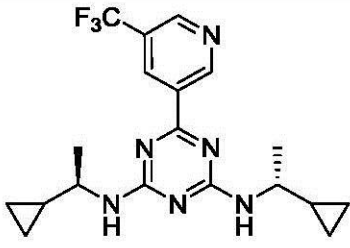
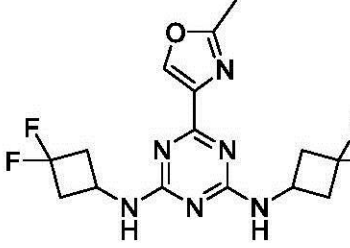
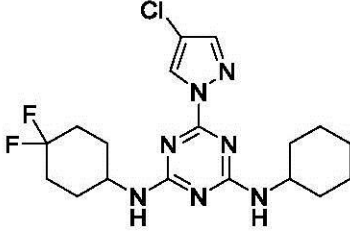
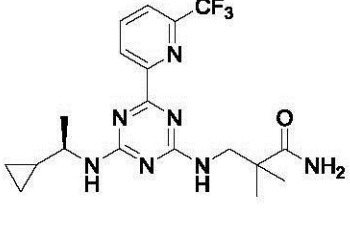

Номер сполуки	Структура
275	
276	
277	
278	
279	

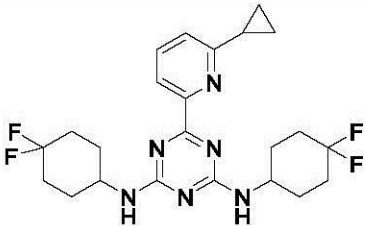
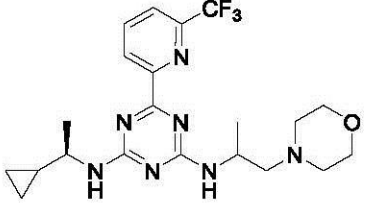
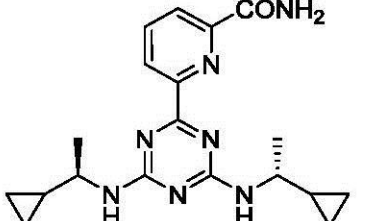
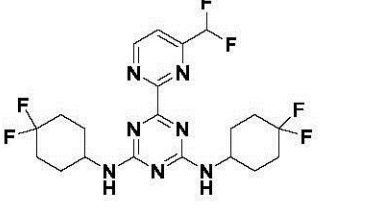
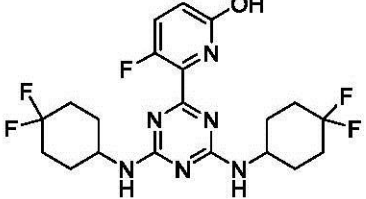
Номер сполуки	Структура
280	
281	
282	
283	
284	

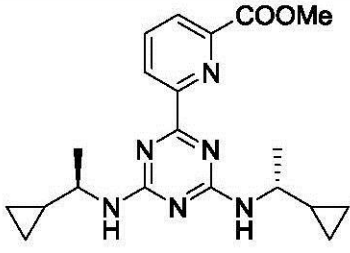
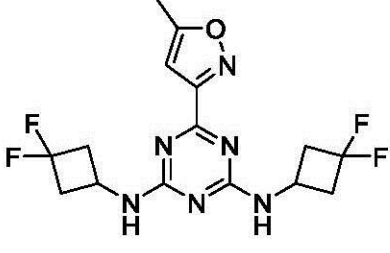
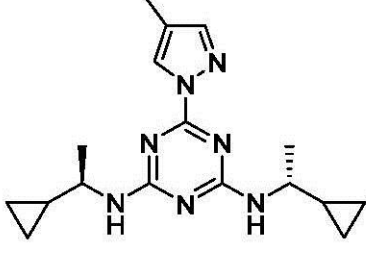
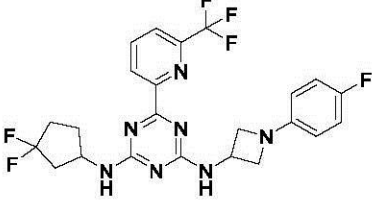
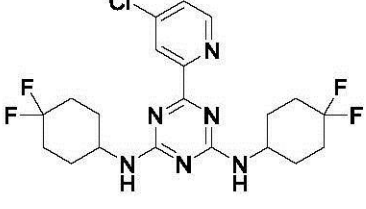
Номер сполуки	Структура
285	
286	
287	
288	
289	

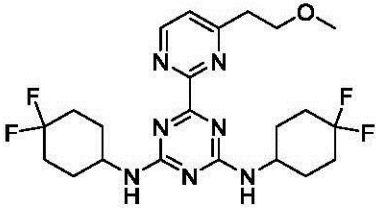

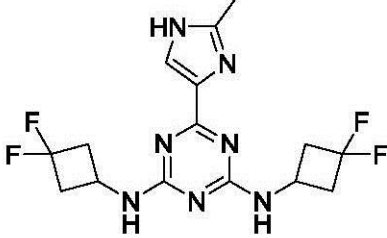
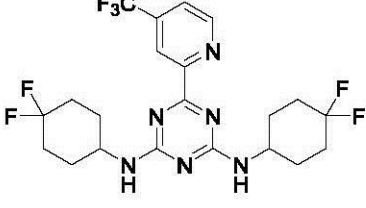
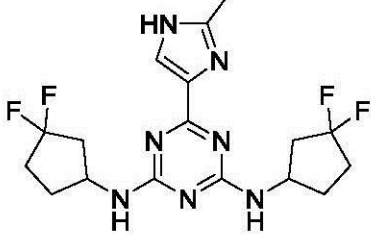
Номер сполуки	Структура
290	
291	
292	
293	
294	

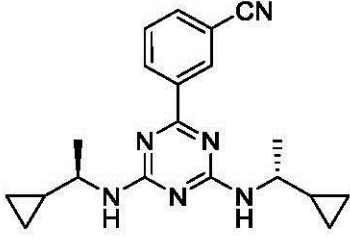
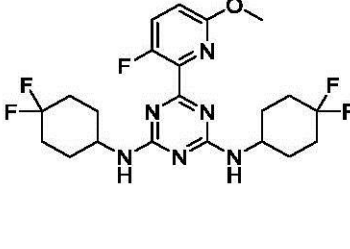
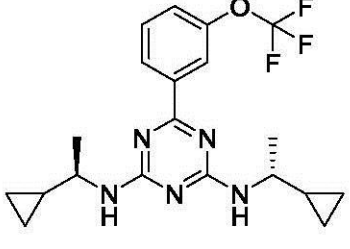
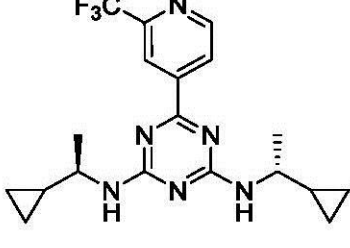
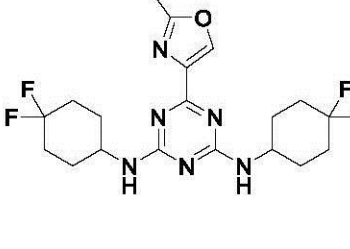
Номер сполуки	Структура
295	
296	
297	
298	
299	

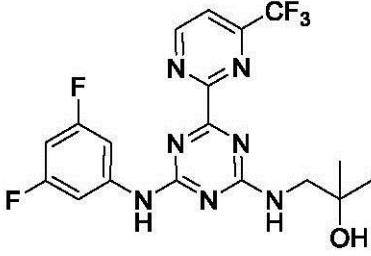
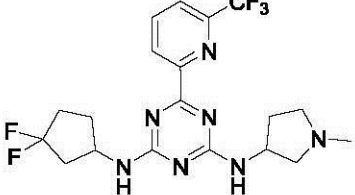
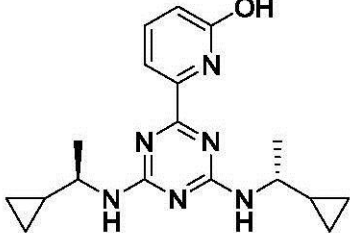
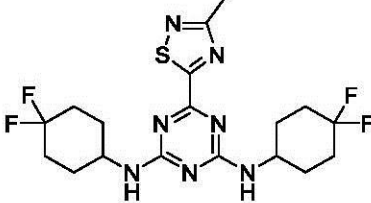
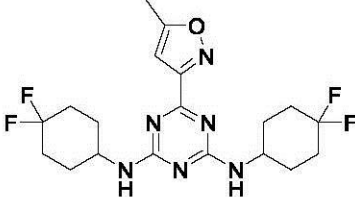
Номер сполуки	Структура
300	
301	
302	
303	
304	

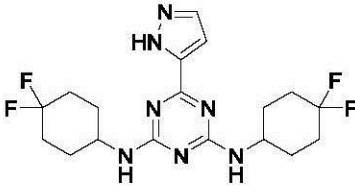

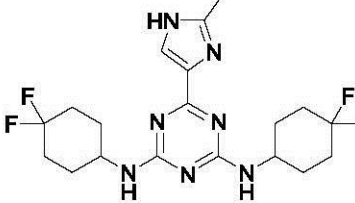
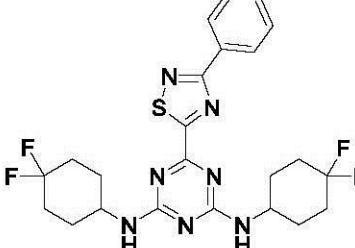
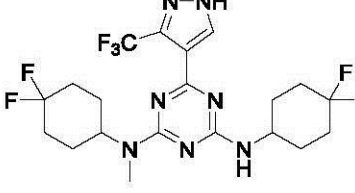
Номер сполуки	Структура
305	
306	
307	
308	
309	

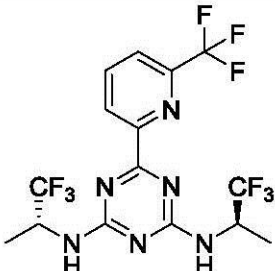
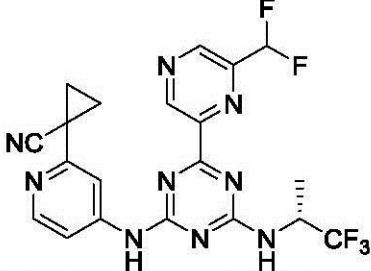
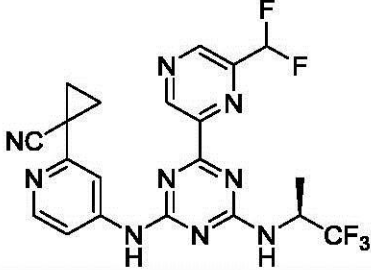
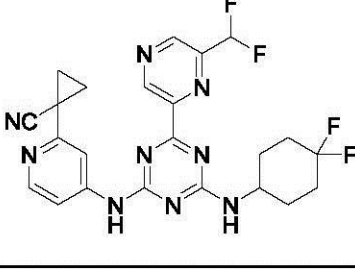
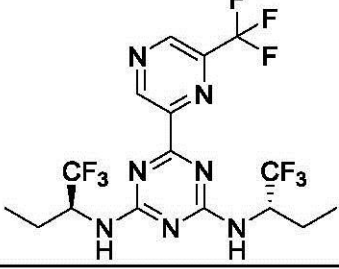
Номер сполуки	Структура
310	
311	
312	
313	
314	

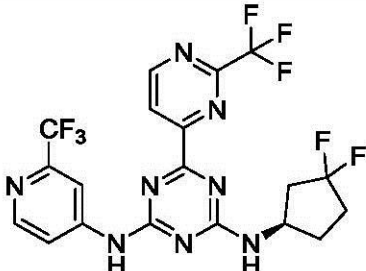
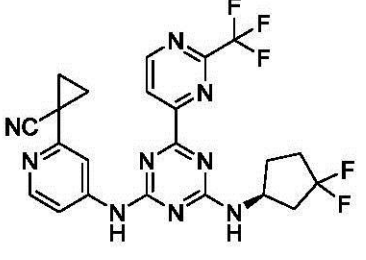
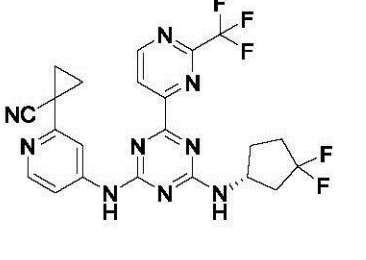
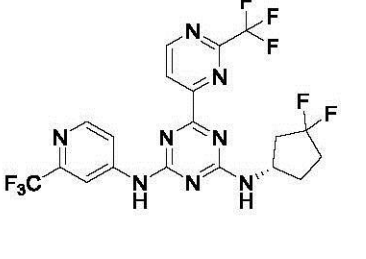
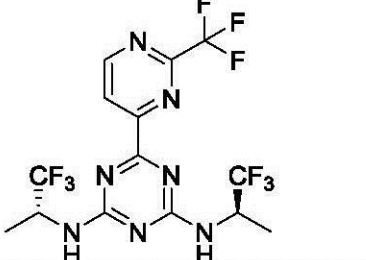
Номер сполуки	Структура
315	
316	
317	
318	
319	

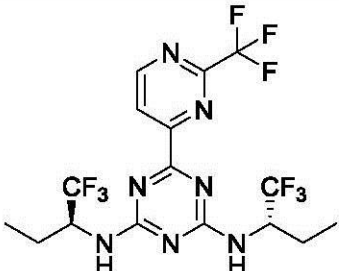
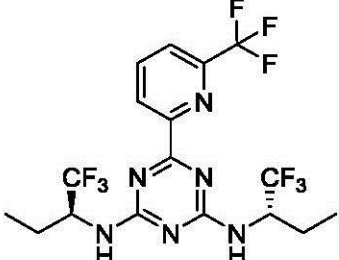
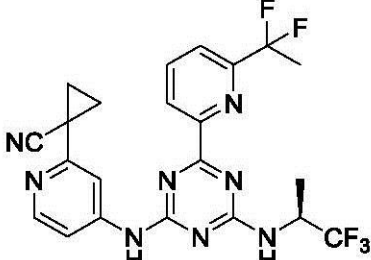
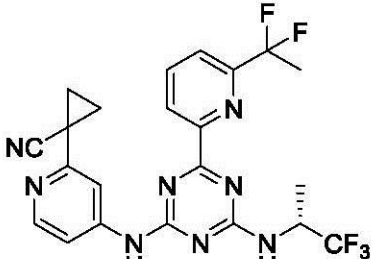
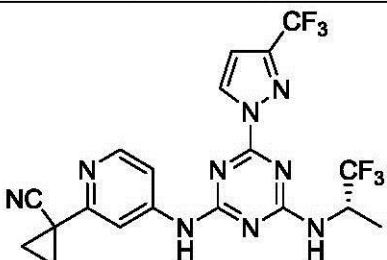
Номер сполуки	Структура
320	
321	
322	
323	
324	

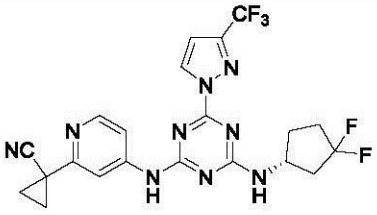
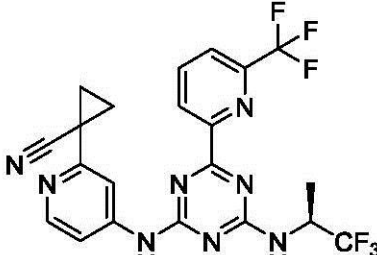
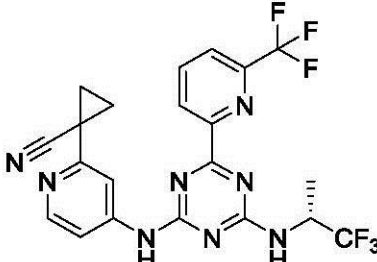
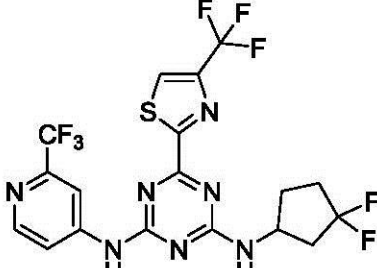
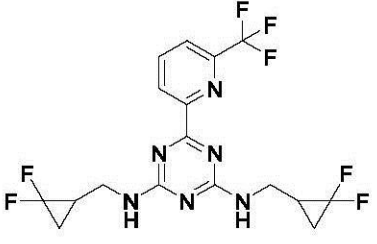
Номер сполуки	Структура
325	
326	
327	
328	
329	

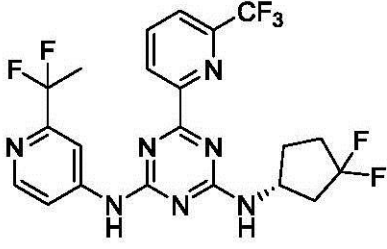
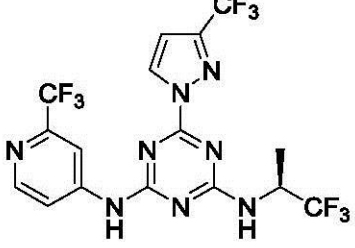
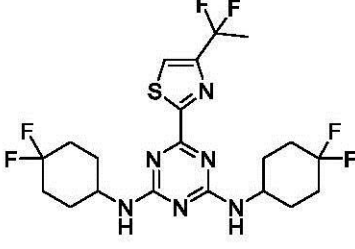
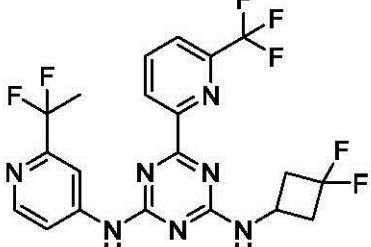
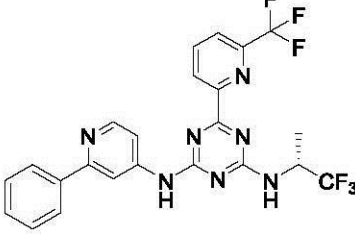
Номер сполуки	Структура
330	
331	
332	
333	
334	

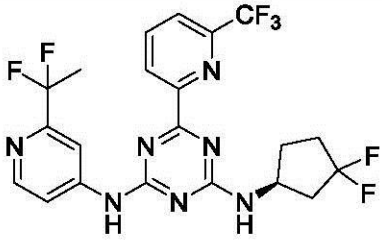
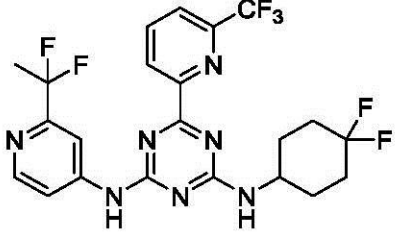
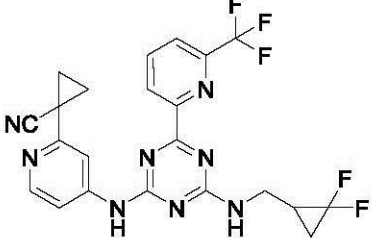
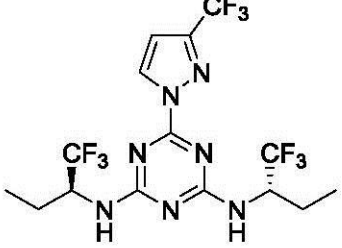
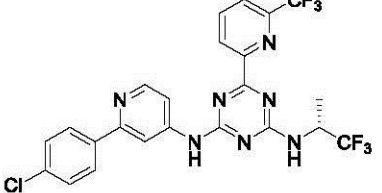
Номер сполуки	Структура
335	
336	
337	
338	
339	

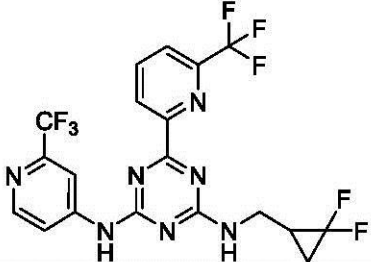
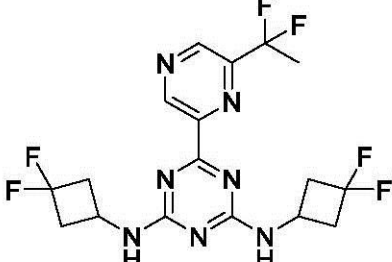
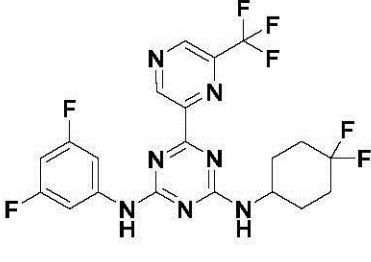
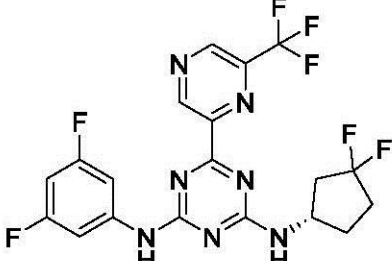
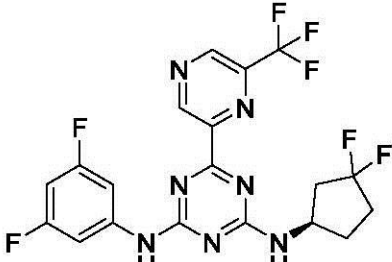
Номер сполуки	Структура
340	
341	
342	
343	
344	

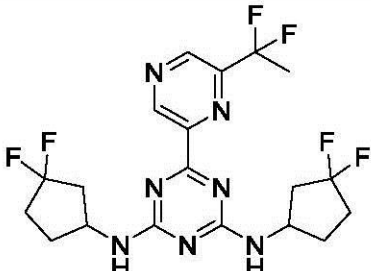
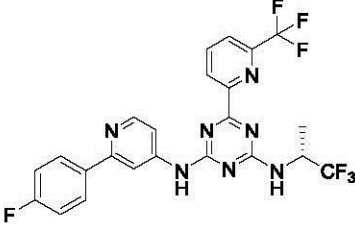
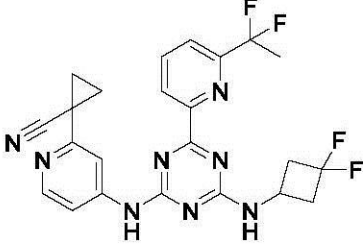
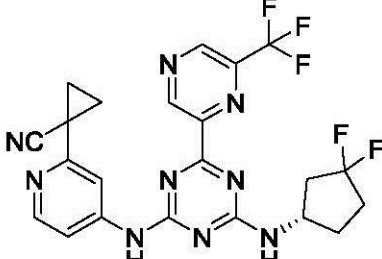
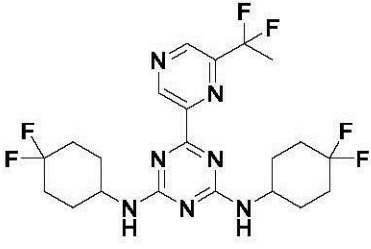
Номер сполуки	Структура
345	
346	
347	
348	
349	

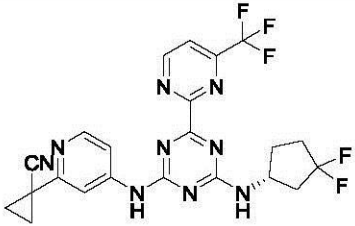
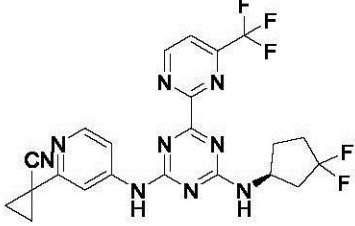
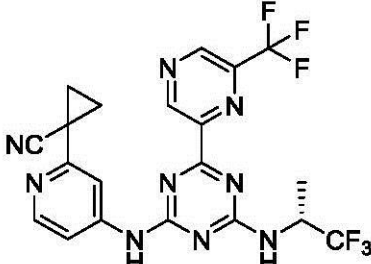
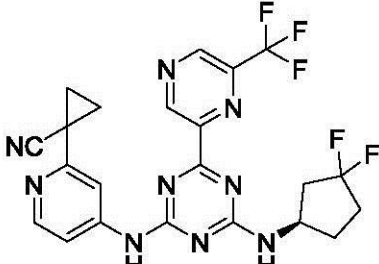
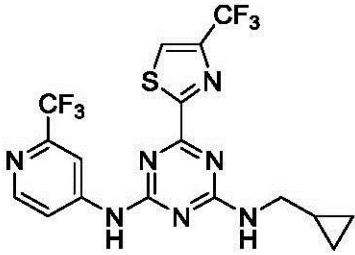
Номер сполуки	Структура
350	
351	
352	
353	
354	

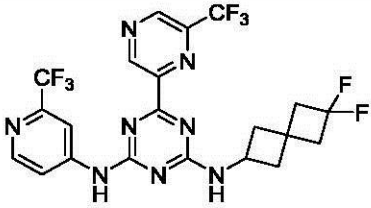
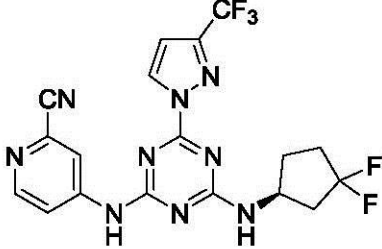
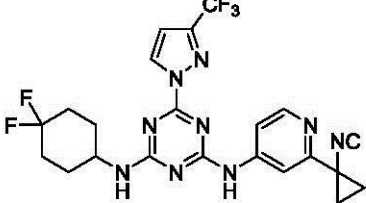
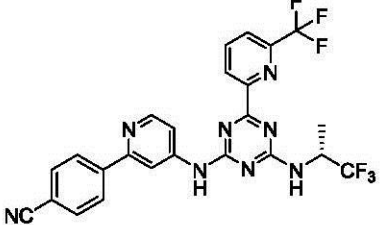
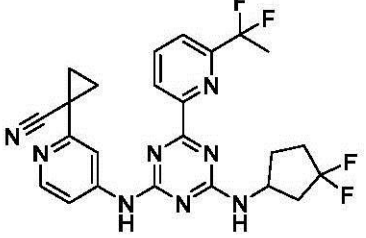
Номер сполуки	Структура
355	
356	
357	
358	 <div data-bbox="911 1435 963 1473">260</div>
359	 <div data-bbox="895 1697 948 1736">261</div>

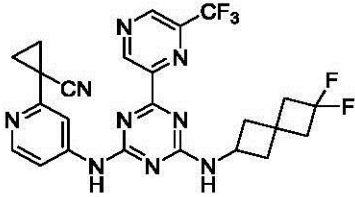
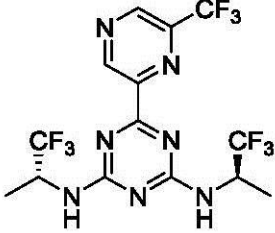
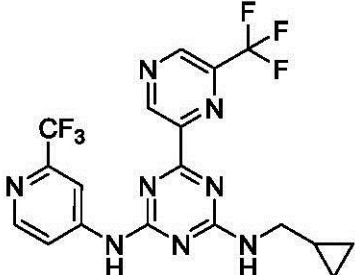
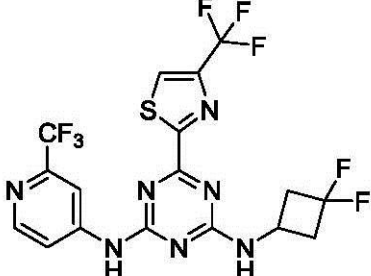
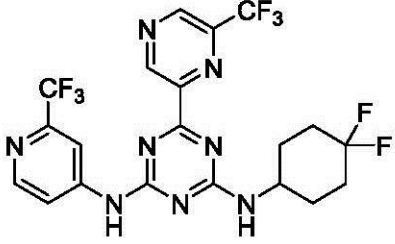
Номер сполуки	Структура
360	
361	
362	
363	
364	

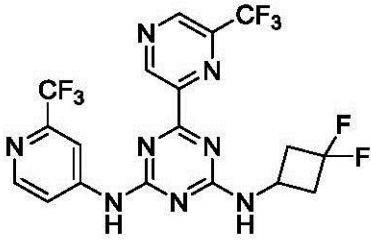
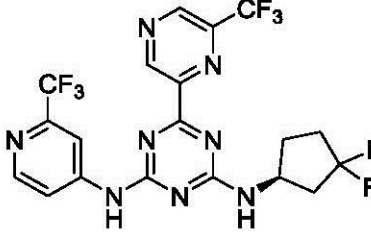
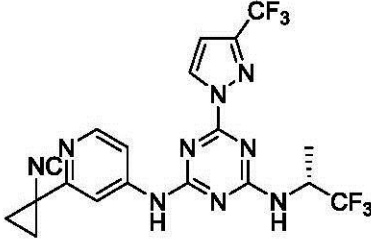
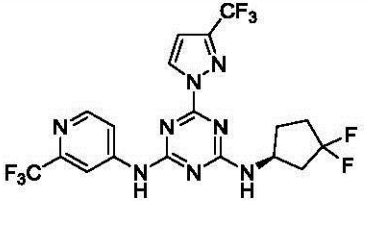
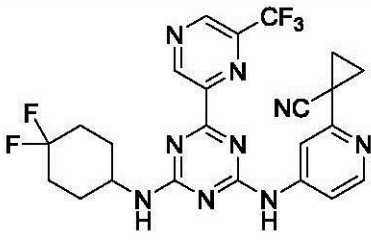
Номер сполуки	Структура
365	
366	
367	
368	
369	

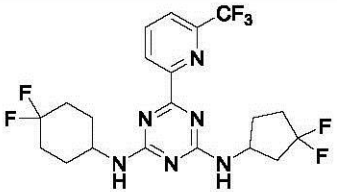
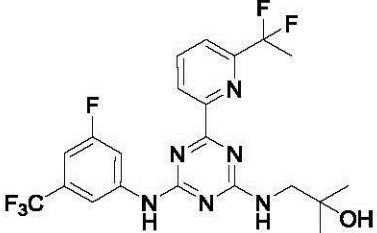
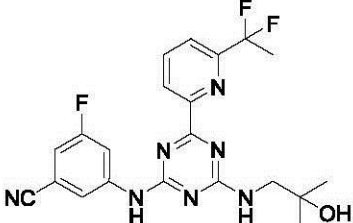
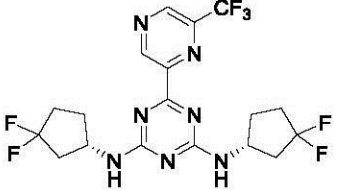
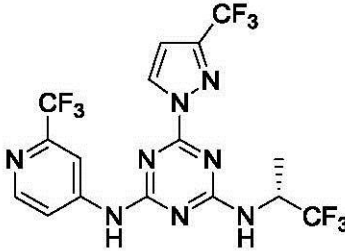
Номер сполуки	Структура
370	
371	
372	
373	
374	

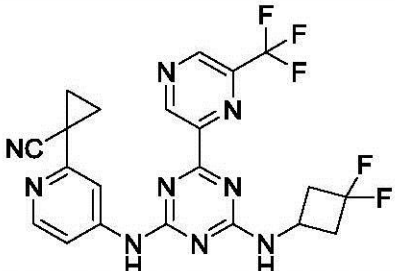
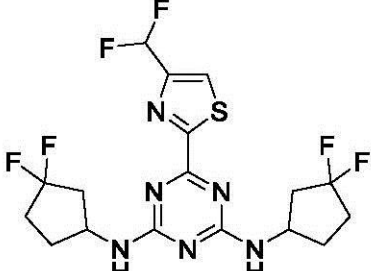
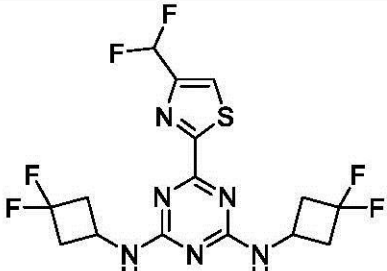
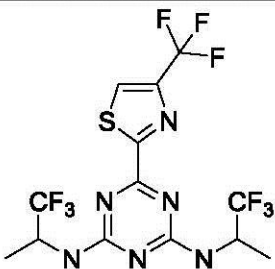
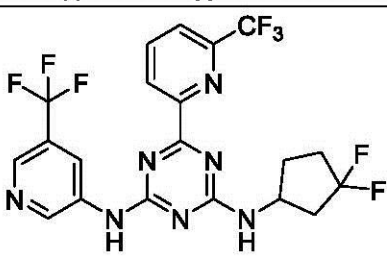
Номер сполуки	Структура
375	
376	
377	
378	
379	

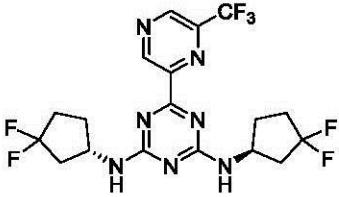
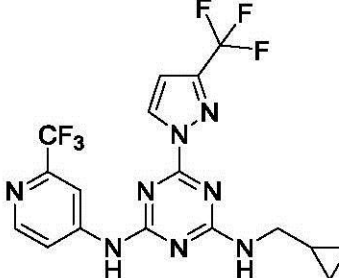
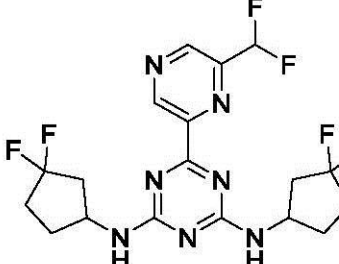
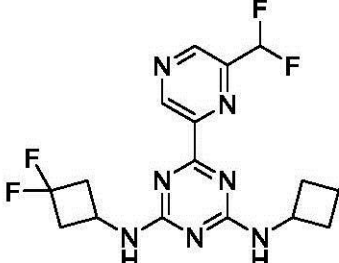
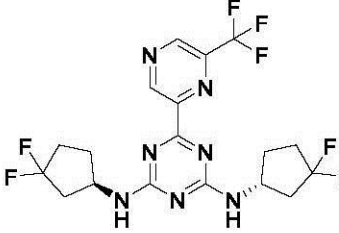
Номер сполуки	Структура
380	
381	
382	
383	
384	

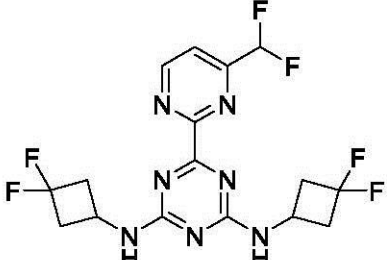
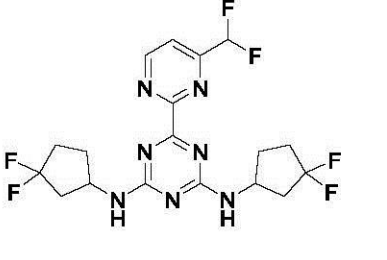
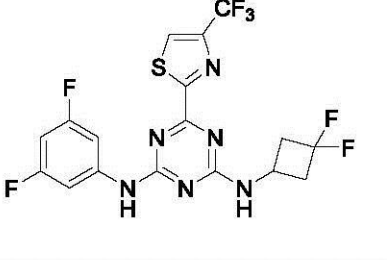
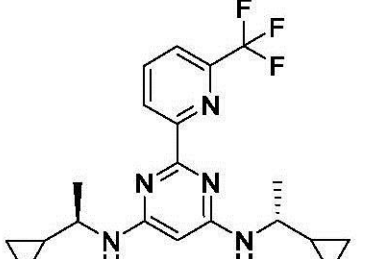
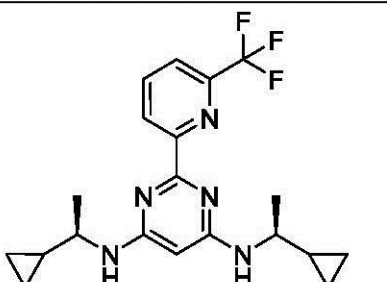
Номер сполуки	Структура
385	
386	
387	
388	
389	

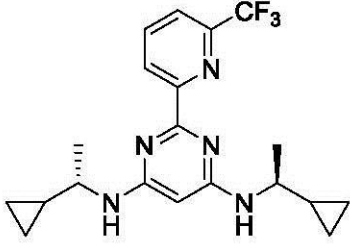
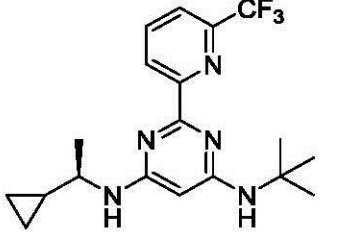
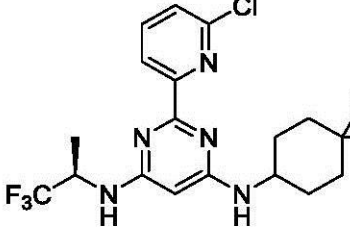
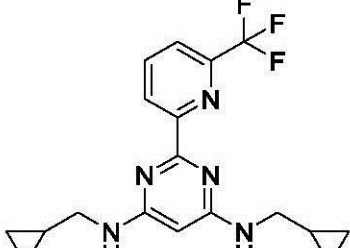
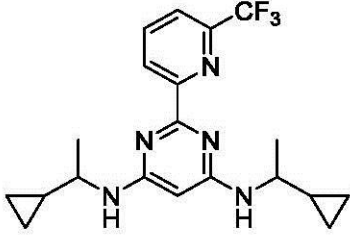
Номер сполуки	Структура
390	
391	
392	
393	
394	

Номер сполуки	Структура
395	
397	
398	
399	
400	

Номер сполуки	Структура
401	
402	
403	
404	
405	

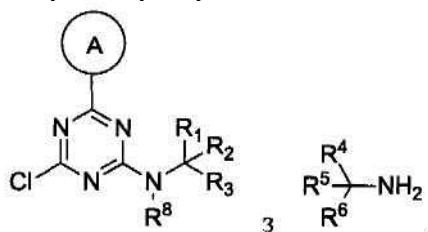
Номер сполуки	Структура
406	
407	
408	
409	
410	

Номер сполуки	Структура
411	
412	
413	
414	
415	

Номер сполуки	Структура
416	
417	
418	
419	
420	

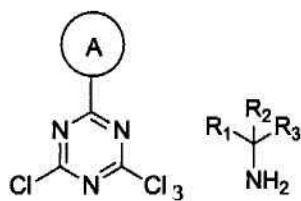
Номер сполуки	Структура
421	
422	
423	
424	

В даний документ також включені способи одержання сполук формули I або сполуки згідно з будь-яким з варіантів здійснення, описаних у даному документі, які включають здійснення реакції

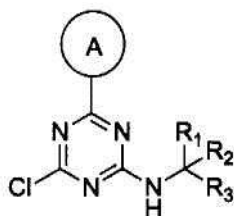


5

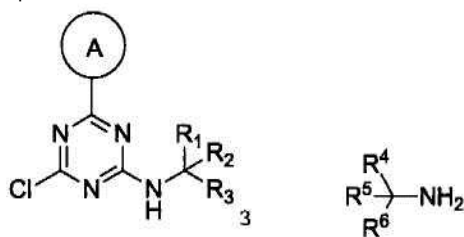
У деяких варіантах здійснення попередні способи включають стадію (1) здійснення реакції



з одержанням

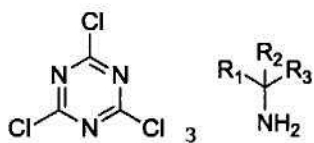


та стадію (2) здійснення реакції

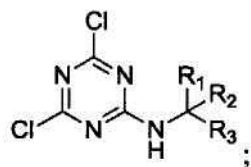


5

В інших варіантах здійснення попередні способи включають стадію (1) здійснення реакції

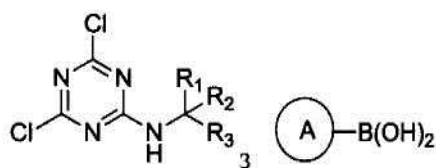


з одержанням

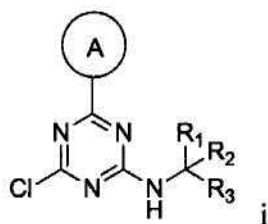


10

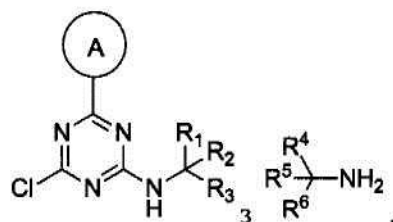
стадію (2) здійснення реакції



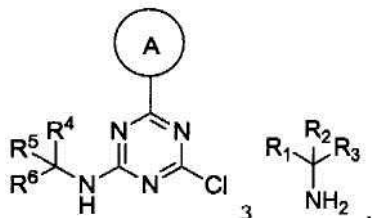
з одержанням



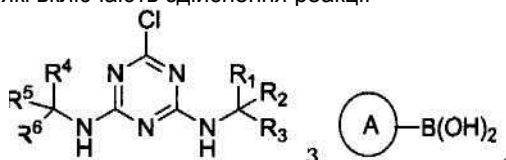
стадію (3) здійснення реакції



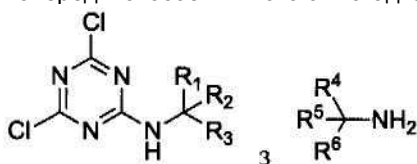
Також включені способи одержання сполук формули I або сполуки згідно з будь-яким з варіантів здійснення, описаних у даному документі, які включають здійснення реакції



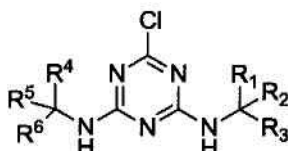
- 5 Також включені способи одержання сполук формули I або сполуки за будь-яким з варіантів здійснення, описаних у даному документі, які включають здійснення реакції



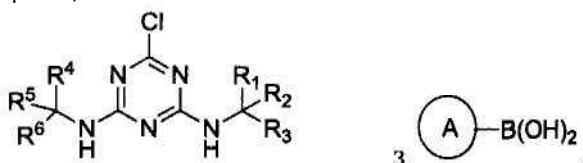
У деяких варіантах здійснення попередні способи включають стадію (1) здійснення реакції



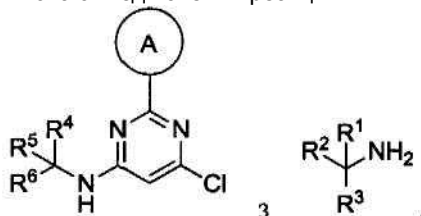
- 10 з одержанням



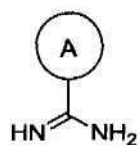
і стадію (2) здійснення реакції



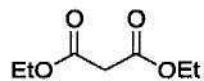
- 15 Також включені способи одержання сполук формули I або сполуки за будь-яким з варіантів здійснення, описаних у даному документі, які включають здійснення реакції



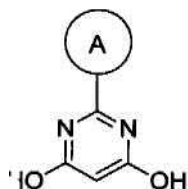
В інших варіантах здійснення попередні способи включають стадію (1) перетворення



за допомогою

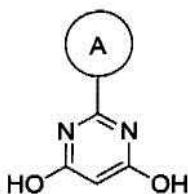


за основних умов з одержанням г

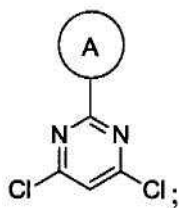


5

стадію (2) здійснення реакції

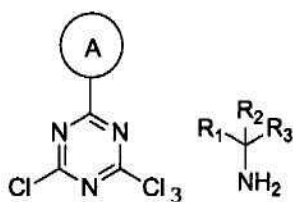


з PCl_5 , POCl_3 з одержанням

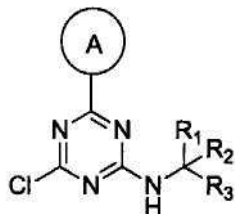


10

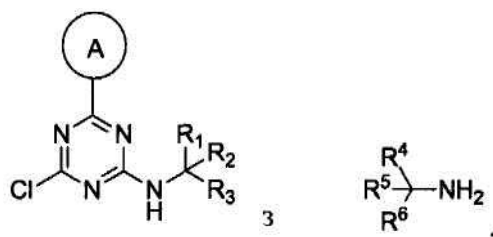
стадію (3) здійснення реакції



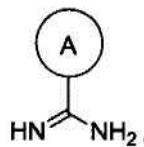
з одержанням



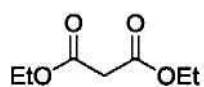
і стадію (4) здійснення реакції



В інших варіантах здійснення попередні способи включають стадію (1) перетворення

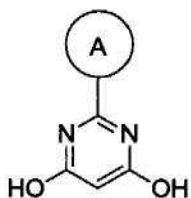


за допомогою

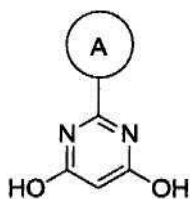


5

за основних умов з одержанням

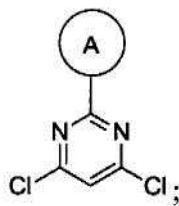


стадію (2) здійснення реакції

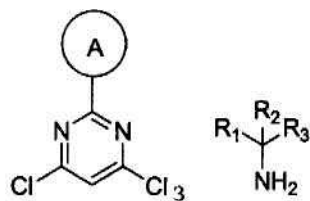


10

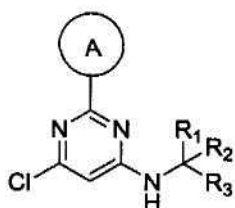
з PCl_5 , POCl_3 з одержанням



стадію (3) здійснення реакції

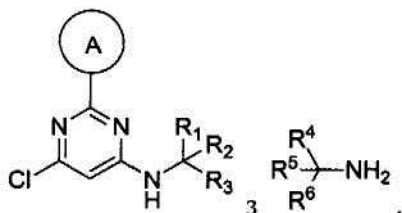


з одержанням

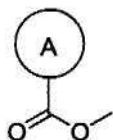


15

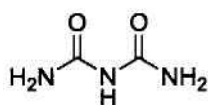
і стадію (4) здійснення реакції



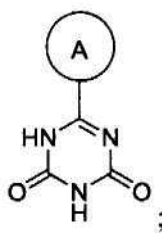
інших варіантах здійснення попередні способи включають стадію (1) перетворення



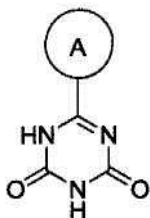
5 за допомогою



за основних умов з одержанням

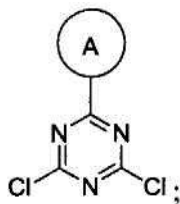


стадію (2) здійснення реакції

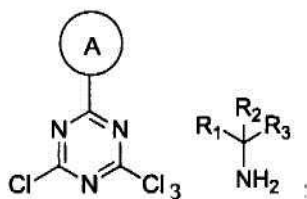


10

з PCl_5 , POCl_3 з одержанням

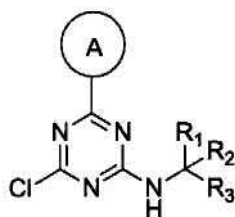


Стадію (3) здійснення реакції

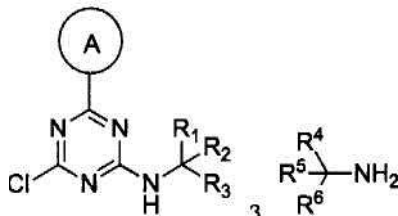


15

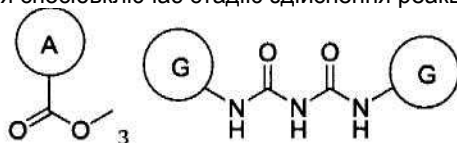
з одержанням



і стадію (4) здійснення реакції

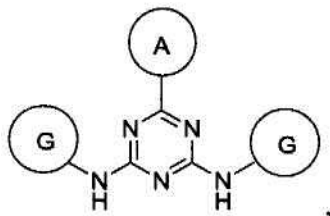


В інших варіантах здійснення способів включає стадію здійснення реакції

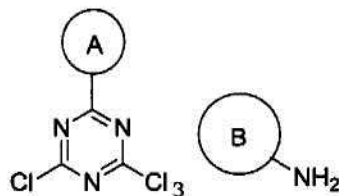


5

за основних умов з одержанням

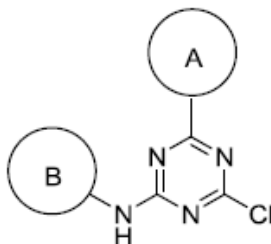


де кільце G являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце. В інших варіантах здійснення спосіб включає стадії 1) здійснення реакції

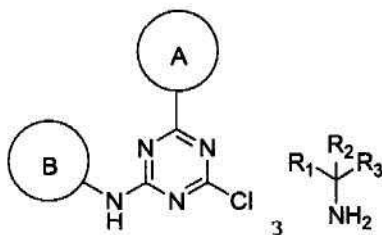


10

з одержанням

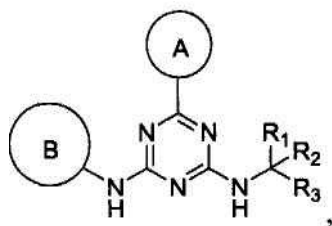


і 2) здійснення реакції

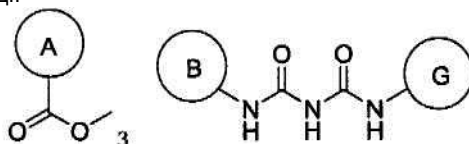


15

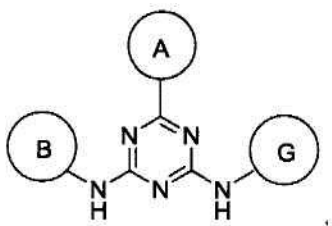
з одержанням



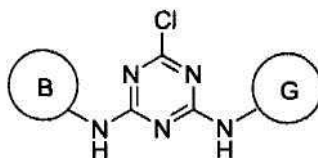
де кільце В являє собою арильне або гетероарильне кільце. В інших варіантах здійснення спосіб включає стадію здійснення реакції



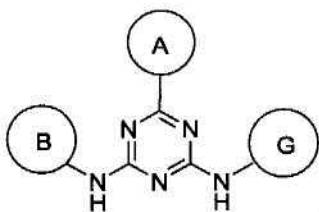
5 за основних умов з одержанням



де кільце В являє собою арильне або гетероарильне кільце та кільце G являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце. В інших варіантах здійснення спосіб включає стадію здійснення реакції



10 З кільцем А з утворенням



Сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу можуть містити один або декілька центрів асиметрії та, таким чином, знаходитися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, скалемічних сумішей і сумішей діастереоізомерів, а також у вигляді окремих енантіомерів або індивідуальних стереоізомерів, які практично не містять інший можливий енантіомер або стереоізомер. Термін "практично не містить інших стереоізомерів", застосовний у даному документі, позначає препарат, збагачений сполукою з вибраною стереохімією в одному або декількох вибраних стереоцентрах щонайменше на приблизно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99%. Термін "збагачений" означає, що щонайменше визначений процент препарату складає сполука з вибраною стереохімією в одному або декількох вибраних стереоцентрах. Способи одержання або синтезу індивідуального енантіомера або стереоізомера для даної сполуки відомі у галузі техніки та їх можна застосовувати як здійснювані практично щодо кінцевих сполук або щодо вихідного матеріалу або проміжних сполук.

У визначених варіантах здійснення сполука формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId збагачена структурою або структурами з вибраною стереохімією в одному або декількох атомах вуглецю. Наприклад, сполука збагачена конкретним стереоізомером щонайменше на приблизно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99%.

Сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId також можуть містити один або декілька ізотопних заміщень. Наприклад, Н може знаходитися у будь-якій ізотопній формі, у тому числі ^1H , ^2H (D або дейтерій) та ^3H (Т або тритій); С може знаходитися у будь-якій ізотопній формі, у тому числі ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C і ^{14}C ; N може знаходитися у будь-якій ізотопній формі, у том числі ^{13}N , ^{14}N і ^{15}N ; О може знаходитися у будь-якій ізотопній формі, у тому числі ^{15}O , ^{16}O та ^{18}O ; F може знаходитися у будь-якій ізотопній формі, у том числі ^{18}F тощо. Наприклад, сполука збагачена конкретною ізотопною формою Н, С,

N, O та/або F щонайменше на приблизно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99%.

Якщо не вказане інше, якщо розкрити сполуку називають або зображують за допомогою структури без зазначення стереохімії, та вона має один або декілька хіральних центрів, вважається, що вона являє собою всі можливі стереоізомери сполуки. Сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу також можуть бути представлені у декількох таутомерних формах, у таких випадках один аспект даного винаходу напряму включає всі таутомерні форми сполук, описаних у даному документі, навіть у тому випадку, коли може бути представлена лише одна таутомерна форма (наприклад, алкілювання кільцевої системи може призвести до алкілювання у декількох сайтах, при цьому один аспект даного винаходу напряму включає всі такі продукти реакції та кетосольні таутомери). Усі такі ізомерні форми таких сполук напряму включені у даний документ.

Можуть бути зручними або бажаними одержання, очищення та/або маніпуляція з відповідною сіллю активної сполуки, наприклад, фармацевтично прийнятною сіллю. Приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються у Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Наприклад, якщо сполука є аніонною або має функціональну групу, яка може бути аніонною (наприклад, -COOH може являти собою -COO⁻), то сіль може бути утворена за допомогою придатного катіона. Приклади придатних неорганічних катіонів включають без обмеження іони лужних металів, такі як Na⁺ та K⁺, катіони лужноземельних металів, такі як Ca²⁺ та Mg²⁺ та інші катіони, такі як Al³⁺. Приклади придатних органічних катіонів включають без обмеження іон амонію (тобто NH₄⁺) та іони заміщеного амонію (наприклад, NH₃R⁺, NH₂R²⁺, NHR³⁺, NR⁴⁺). Приклади деяких придатних іонів заміщеного амонію являють собою одержані з етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етанолламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну та трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин та аргінін. Прикладом звичайного іона четвертинного амонію є N(CH₃)₄⁺. Якщо сполука є катіонною або має функціональну групу, яка може бути катіонною (наприклад, -NH₂ може являти собою -NH₃⁺), то сіль може бути утворена за допомогою придатного аніона. Приклади придатних неорганічних аніонів включають без обмеження одержані з наступних неорганічних кислот: хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної та фосфористої. Приклади придатних органічних аніонів включають без обмеження одержані з наступних органічних кислот: 2-ацетоксибензойної, оцтової, аскорбінової, аспарагінової, бензойної, камфоросульфонової, коричної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюконової, глюконової, глютамінової, гліколевої, гідроксималеїнової, гідроксинафтален-карбонової, ізетінової, молочної, лактобінової, лауринової, малеїнової, яблучної, метансульфонової, слизової, олеїнової, щавлевої, пальмітинової, памової, пантотенової, фенілоцтової, фенілсульфонової, пропіонової, піровиноградної, саліцилової, стеаринової, бурштинової, сульфанілової, винної, толуолсульфонової та валеріаної. Мезилати кожної сполуки з таблиці 1 безпосередньо включені у даний документ. Приклади придатних полімерних органічних аніонів включають без обмеження одержані з наступних полімерних кислот: дубильної кислоти, карбоксиметил целюлози.

Сполуки, представлені у даному документі, отже, включають сполуки як такі, а також їхні солі, гідрати та їх проліки, якщо це є застосовним. Сполуки, представлені у даному документі, можна модифікувати та перетворювати на проліки шляхом прикріплення відповідних функціональних груп для поліпшення вибраних біологічних властивостей, наприклад, спрямовування у конкретну тканину. Такі модифікації (тобто проліки) відомі з рівня техніки та включають такі, що підвищують біологічне проникнення до заданого біологічного компартмента (наприклад, крові, лімфатичної системи, центральної нервової системи), підвищують доступність під час перорального введення, підвищують розчинність для забезпечення можливості введення шляхом ін'єкції, змінюють метаболізм і змінюють швидкість екскреції. Приклади проліків включають естери (наприклад, фосфати, естери амінокислот (наприклад, валіну)), карбамати та інші фармацевтично прийнятні похідні, які, після введення суб'єкту, здатні давати активні сполуки. Фосфати кальцію та натрію кожної сполуки з таблиці 1, якщо це є застосовним, безпосередньо включені у даний документ. Естери амінокислот (наприклад, валіну) кожної сполуки з таблиці 1, якщо це є застосовним, безпосередньо включені у даний документ.

Композиції та шляхи введення

Сполуки, які застосовують у способах, описаних у даному документі, можна складати разом з фармацевтично прийнятним носієм або допоміжним засобом у фармацевтично прийнятні композиції перед введенням їх суб'єкту. В іншому варіанті здійснення такі фармацевтично прийнятні композиції додатково містять додаткові терапевтичні засоби у кількостях, ефективних для забезпечення коригування захворювання або симптомів захворювання, у том числі описаних у даному документі.

Термін "фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб" відноситься до носія або допоміжного засобу, який можна вводити суб'єкту разом зі сполукою згідно з одним аспектом даного винаходу, та яке не пригнічує її фармакологічну активність та є нетоксичним при введенні в дозах, достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки.

Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби та середовища, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях згідно з одним аспектом даного винаходу, включають без обмеження іонообмінні смоли, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемульгуювальні системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як d-α-токоферол-поліетиленгліколь 1000-сукцинат, поверхнево-активні речовини, застосовні у фармацевтичних лікарських формах, таких як види Твіну або інші аналогічні полімерні матриці для доставки, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні

речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, двозаміщений фосфорнокислий натрій, фосфорнокислий калій, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену та поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як α -, β - і γ -циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, у тому числі 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або інші солюбілізовані похідні також можна з успіхом застосовувати для поліпшення доставки сполук формул, описаних у даному документі.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можна вводити перорально, парентерально, шляхом інгаляційного розпилення, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або за допомогою імплантованого депо, переважно, шляхом перорального введення або введення шляхом ін'єкції. Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можуть містити будь-які традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби або середовища. У деяких випадках рН складу можна регулювати за допомогою фармацевтично прийнятних солей, основ або буферів для поліпшення стабільності складеної сполуки або її форми доставки. Застосовний у даному документі термін "парентеральний" включає способи підшкірної, внутрішньошкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, інтраартикулярної, внутрішньоартеріальної, внутрішньосуглобної, внутрішньогрудинної, інтратекальної, внутрішньоосередкової та внутрішньочерепної ін'єкції або інфузії.

Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у формі стерильного ін'єкційного препарату, наприклад, у вигляді стерильної ін'єкційної водної або маслянистої суспензії. Цю суспензію можна складати згідно з методиками, відомими з рівня техніки, із застосуванням придатних диспергувальних або змочувальних засобів (таких як, наприклад, Твін 80) та суспендувальних засобів. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію у нетоксичному, придатному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед придатних середовищ і розчинників, які можна застосовувати, маніт, вода, розчин Рингера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендувальне середовище традиційно застосовують стерильні нелеткі масла. Для цього можна застосовувати будь-яке позбавлене смаку нелетке масло, у том числі синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, застосовні в одержанні ін'єкційних препаратів, так само як і природні фармацевтично прийнятні масла, такі як оливкова олія або рицинова олія, переважно у вигляді їх поліоксіетильованих варіантів. Ці розчини або суспензії на основі масла також можуть містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або диспергувальну речовину, або карбоксиметилцелюлозу, або подібні диспергувальні засоби, які звичайно застосовують при складанні фармацевтично прийнятних лікарських форм, таких як емульсії та/або суспензії. Інші звичайно застосовні поверхнево-активні речовини, такі як види Твіну або Спану, та/або інші подібні емульгувальні засоби або підсилювачі біодоступності, які звичайно застосовують у виробництві фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можна застосовувати для цілей складання.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можна вводити перорально у будь-якій придатній для перорального введення лікарській формі, у тому числі без обмеження у капсулах, таблетках, емульсіях і водних суспензіях, дисперсіях і розчинах. У випадку таблеток для перорального застосування звичайно застосовні носії включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Також, як правило, додають змащувальні засоби, такі як стеарат магнію. Для перорального введення в формі капсули застосовні розріджувачі включають лактозу та сухий кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії та/або емульсії вводять перорально, активний інгредієнт може бути суспендованим або розчиненим у масляній фазі, поєднаний з емульгувальними та/або суспендувальними засобами. За необхідності можна додавати визначені підсолоджувачі, та/або смакові засоби, та/або барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення. Дані композиції можна одержувати шляхом змішування сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу з придатним наповнювачем, що не спричиняє подразнення, який є твердим за кімнатної температури, але рідким за температури прямої кишки та, внаслідок цього, буде розплавлятися у прямій кишці з вивільненням активних компонентів. Такі матеріали включають без обмеження масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі. Місцеве введення фармацевтичних композицій згідно з одним аспектом даного винаходу є застосовним, якщо потрібне лікування охоплює області або органи, легко доступні для місцевого нанесення. Для місцевого нанесення на шкіру фармацевтичну композицію слід складати з придатною маззю, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені у носії. Носії для місцевого застосування сполук згідно з одним аспектом даного винаходу включають без обмеження мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, сполуку поліоксіетилену-поліоксипропілену, емульсійний віск і воду. Альтернативно, фармацевтичну композицію можна складати з придатним лосьйоном або кремом, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену у носії за допомогою придатних емульгувальних засобів. Придатні носії включають без обмежень мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, віск цетилових естерів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду. Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу також можна місцево наносити на нижню частину кишечника за допомогою складу у вигляді ректального супозиторія або у придатному складі у вигляді клізми. Трансдермальні пластири для місцевого застосування також включені до одного аспекту даного винаходу.

Фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу можна вводити за допомогою назального аерозолі або інгаляції. Такі композиції одержують згідно з методиками, добре відомими з галузі техніки одержання фармацевтичних складів, і їх можна одержувати у вигляді розчинів у фізіологічному розчині, із застосуванням бензилового спирту або інших придатних консервантів, підсилювачів всмоктування для поліпшення біодоступності, фторвуглеців та/або інших солюбілізуювальних або диспергувальних засобів, відомих з рівня техніки.

Якщо композиції згідно з одним аспектом даного винаходу містять комбінацію сполуки формул, описаних у даному документі, та одного або декількох додаткових терапевтичних або профілактичних засобів, то як сполука, так і додатковий засіб мають бути наявними за рівнів дозування від приблизно 1 до 100%, і більш переважно від приблизно 5 до 95% дозування, яке звичайно вводять під час схеми монотерапії. Додаткові засоби можна вводити як частина схеми з декількома дозами, окремо від сполук, передбачених у одному аспекті даного винаходу. Альтернативно, ці засоби можуть являти собою частину єдиної лікарської форми, змішані разом зі сполуками згідно з одним аспектом даного винаходу як єдина композиція.

Сполуки, описані у даному документі, наприклад, можна вводити шляхом Ін'єкції, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, субдермально, внутрішньочеревинно, внутрішньом'язово або підшкірно; або перорально, трансбукально, назально, трансмукозально, місцево, у вигляді офтальмологічного препарату або шляхом інгаляції, з дозуванням у діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/кг маси тіла, альтернативно, з дозуваннями від 1 мг до 1000 мг/доза, кожні 4-120 годин або згідно з вимогами для конкретного лікарського засобу. Способи у даному документі передбачають введення ефективної кількості сполуки або композиції сполуки для досягнення потрібного або заявленого ефекту. Як правило, фармацевтичні композиції згідно з одним аспектом даного винаходу будуть вводитися від приблизно 1 до приблизно 6 разів на день або, альтернативно, у вигляді тривалої інфузії. Таке введення можна застосовувати як тривалу або екстрену терапію. Кількість активного інгредієнта, якій можна комбінувати з матеріалами носія для одержання одиничної лікарської форми, буде варіювати залежно від реципієнта лікування та конкретного способу введення. Типовий препарат буде містити від приблизно 5% до приблизно 95% активної сполуки (вага/вага). Альтернативно, такі препарати містять від приблизно 20% до приблизно 80% активної сполуки.

Потрібними можуть бути більш низькі або більш високі дози, ніж згадані вище. Специфічні схеми дозування та лікування для будь-якого конкретного суб'єкта будуть залежати від ряду факторів, у тому числі активності конкретної застосовної сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу введення, швидкості екскреції, комбінації лікарських засобів, важкості та перебігу захворювання, стану або симптомів, схильності суб'єкта до захворювання, стану або симптомів і рішення персонального лікаря.

При поліпшенні стану суб'єкта, за необхідності, можна вводити підтримувальну дозу сполуки, композиції або комбінації згідно з одним аспектом даного винаходу. У подальшому дозування або частоту введення, або і те, й інше, можна знижувати залежно від симптомів до рівня, за якого зберігається поліпшений стан, при цьому симптоми були полегшені до потрібного рівня. Однак суб'єкти можуть потребувати переривчастого лікування протягом тривалого часу після будь-якого повернення симптомів захворювання. Фармацевтичні композиції, описані вище, які містять сполуку формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполуку, описану у будь-якому з варіантів здійснення у даному документі, можуть додатково включати Інший терапевтичний засіб, застосовний для лікування раку.

Способи застосування

Представлений спосіб інгібування активності мутантного IDH1, який включає приведення суб'єкта, який потребує цього, у контакт зі сполукою (у том числі її таутомерами та/або ізотопологами) формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною у будь-якому з варіантів здійснення у даному документі, або її фармацевтично прийнятною сіллю. В одному варіанті здійснення рак, що підлягає лікуванню, характеризується наявністю мутантного алеля IDH1, де мутація в IDH1 веде до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у суб'єкта. В одному аспекті даного варіанта здійснення мутантний IDH1 містить мутацію R132X. В одному аспекті даного варіанта здійснення мутація R132X є вибраною з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S і R132G. В іншому аспекті мутація R132X являє собою R132H або R132C. В ще одному аспекті мутація R132X являє собою R132H.

Також представлені способи лікування раку, що характеризується наявністю мутантного алеля IDH1, які включають стадію введення суб'єкту, який потребує цього, (a) сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполуки, описаної в будь-якому з варіантів здійснення у даному документі, або її фармацевтично прийнятною солі, або (b) фармацевтичної композиції, що містить (a) і фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення рак, що підлягає лікуванню, характеризується наявністю мутантного алеля IDH1, де мутація в IDH1 веде до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта. В одному аспекті даного варіанта здійснення мутація в IDH1 являє собою мутацію R132X. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R132X є вибраною з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S і R132G. В іншому аспекті мутація R132X являє собою R132H або R132C. Рак можна піддавати аналізу за допомогою секвенування клітинних зразків для визначення наявності і специфічної природи (наприклад, наявності зміненої амінокислоти) мутації в амінокислоті 132 IDH1.

Не обмежуючи себе певною теорією, заявники припускають, що мутантні алелі IDH1, в яких мутація в IDH1 веде до нової здатності ферменту каталізувати NADH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату, та, зокрема, мутація R132H IDH1, слугують відмітною ознакою підгрупи всіх типів раку незалежно від їх клітинної природи або розташування в організмі. Таким чином, сполуки та способи за даним винаходом застосовні для лікування будь-якого типу раку, що характеризується наявністю мутантного алеля IDH1, який зумовлює таку активність, і, зокрема, мутації R132H або R132C IDH1.

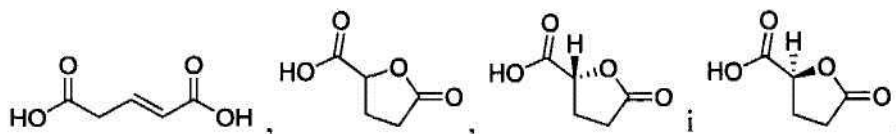
В одному аспекті даного варіанта здійснення ефективність лікування раку відслідковують шляхом вимірювання у суб'єкта рівнів 2HG. Як правило, рівні 2HG вимірюють перед лікуванням, при цьому підвищений рівень є показанням для застосування сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполуки, описаної у будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, для лікування раку. Після того, як підвищені рівні встановлені, визначають рівень 2HG протягом курсу лікування та/або після припинення лікування для встановлення ефективності. В визначених варіантах здійснення рівень 2HG визначають лише протягом курсу лікування та/або після припинення лікування. Зниження рівнів 2HG протягом курсу лікування та після лікування є ознакою ефективності. Подібним чином, визначення, що рівні 2HG не підвищуються протягом курсу лікування або після лікування, також є ознакою ефективності. Як правило, ці вимірювання 2HG будуть застосовуватися разом з іншими добре відомими показниками ефективності лікування раку, як, наприклад, зниження кількості та розміру пухлин та/або інших асоційованих з раком уражень, поліпшення загального стану здоров'я суб'єкта, та змінами інших біомаркерів, асоційованих з ефективністю лікування раку.

2HG можна виявляти у зразку за допомогою LC/MS. Зразок змішують у співвідношенні 80:20 з метанолом і центрифугують при 3000 об./хв. протягом 20 хвилин при 4 градусах за Цельсієм. Одержану надосадову рідину можна збирати та зберігати при -80 градусах за Цельсієм до LC-MS/MS для вимірювання рівнів 2-гідроксиглутарату. Можна застосовувати ряд різних способів розділення на основі рідинної хроматографії (LC). Кожний спосіб може бути сполучений за допомогою негативної іонізації електророзпиленням (ESI, -3,0 кВ) з мас-спектрометрами з потрібним квадруполом, що функціонують у режимі моніторингу множинних реакцій (MRM), з параметрами MS, оптимізованими на стандартних розчинах метаболітів, що вводяться. Метаболіти можна розділяти за допомогою обернено-фазової хроматографії із застосуванням 10 mM трибутил-аміну як агента для утворення пари іонів у водній рухомій фазі, згідно з варіантом способу, що повідомлявся раніше (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Один спосіб забезпечує ступінь розділення піків метаболітів TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, де B позначена органічна рухома фаза з 100% метанолу. Інший спосіб, який є специфічним для 2-гідроксиглутарату, хроматографування в умовах швидкого лінійного градієнту від 50% до 95% B (буфери як визначено вище) за 5 хвилин. Можна застосовувати колонку Synergi Hydro-RP, 100 мм × 2 мм, розмір частинок 2,1 мм (Phenomenex), як описано вище. Метаболіти можна визначати кількісно шляхом порівняння площ піків зі стандартами чистих метаболітів за відомої концентрації. Дослідження потоків метаболітів на основі ^{13}C -глутаміну можна здійснювати, як описано вище, наприклад, у Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

В одному варіанті здійснення безпосередньо оцінюють 2HG. В іншому варіанті здійснення оцінюють похідну 2HG, яка утворюється у ході здійснення аналітичного способу. Наприклад, така похідна може являти собою похідну, що утворюється у ході аналізу MS. Похідні можуть включати сольовий аддукт, наприклад, аддукт Na, гідратний варіант або гідратний варіант, який також являє собою сольовий аддукт, наприклад, аддукт Na, наприклад, що утворюється під час аналізу MS.

В іншому варіанті здійснення оцінюють метаболічну похідну 2HG. Приклади включають молекули, які нагромаджуються, або вміст яких підвищується або знижується внаслідок наявності 2HG, такі як глутарат або глутамат, які будуть взаємопов'язані з 2HG, наприклад, R-2HG.

Ілюстративні похідні 2HG включають дегідратовані похідні, такі як сполуки, представлені нижче, або їх сольовий аддукт:



В одному варіанті здійснення рак являє собою пухлину, де щонайменше 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90% пухлинних клітин несуть мутацію в IDH1, і, зокрема, мутацію R132H або R132C IDH1, під час діагностики або лікування.

Відомо, що мутації R132X IDH1 зустрічаються у визначених типів раку, як вказано в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2. Мутації в IDH, асоційовані з визначеними видами раку

<u>Тип раку</u>	<u>Мутація R132X IDH1</u>	<u>Тип пухлини</u>
пухлини головного мозку	R132H	первинна пухлина
	R132C	первинна пухлина
	R132S	первинна пухлина
	R132G	первинна пухлина
	R132L	первинна пухлина
	R132V	первинна пухлина
фібросаркома	R132C	лінія клітин фібросаркоми HT1080
гострий мієлоїдний лейкоз (AML)	R132H	первинна пухлина
	R132G	первинна пухлина
Рак передміхурової залози	R132C	первинна пухлина
	R132H	первинна пухлина
гострий лімфобластний лейкоз (ALL)	R132C	первинна пухлина
парагангліоми	R132C	первинна пухлина

Мутації R132H IDH1 були ідентифіковані при гліобластомі, гострому мієлоїдному лейкозі, саркомі, меланомі, недрібноклітинному раку легені, видах холангіокарциноми, хондросаркомі, мієлодиспластичних синдромах (MDS), мієлопроліферативному новоутворенні (MPN), раку товстої кишки та ангіоімунобластній неходжкінській лімфомі (NHL). Відповідно, в одному варіанті здійснення способи, описані у даному документі, застосовують для лікування гліоми (гліобластоми), гострого мієлоїдного лейкозу, саркоми, меланоми, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), видів холангіокарциноми, хондросаркоми, мієлодиспластичних синдромів (MDS), мієлопроліферативного новоутворення (MPN), рака товстої кишки або ангіоімунобластної неходжкінської лімфоми (NHL) у пацієнта.

В іншому варіанті здійснення способи, описані у даному документі, застосовують для лікування гліоми (гліобластоми), гострого мієлоїдного лейкозу, саркоми, меланоми, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), видів холангіокарциноми (наприклад, внутрішньопечінкової холангіокарциноми (IHCC)), хондросаркоми, мієлодиспластичних синдромів (MDS), мієлопроліферативного новоутворення (MPN), раку передміхурової залози, хронічного мієломоноцитарного лейкозу (CMML), видів В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (B-ALL), видів В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (B-ALL), остеобластокластоми, множинної мієломи, лімфоми, раку товстої кишки або ангіоімунобластної неходжкінської лімфоми (NHL) у пацієнта.

В іншому варіанті здійснення поширений гемобластоз, що підлягає лікуванню, являє собою лімфому (наприклад, неходжкінську лімфому (NHL), таку як В-клітинна лімфома (наприклад, лімфома Беркітта, хронічний лімфоцитарний лейкоз/дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (CLL/SLL), дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома, фолікулярна лімфома, імунобластна крупноклітинна лімфома, лімфома з попередників В-лімфобластів і лімфома з клітин мантийної зони) та Т-клітинна лімфома (наприклад, грибоподібний мікоз, анапластична крупноклітинна лімфома та лімфома з попередників Т-лімфобластів).

Відповідно, в одному варіанті здійснення рак являє собою рак, вибраний з будь-якого з типів раку, перелічених у таблиці 2, та мутація R132X IDH являє собою одну або декілька з мутацій R132X IDH1, перелічених у таблиці 2 для даного конкретного типу раку.

Способи лікування, описані у даному документі, можуть додатково включати різні стадії оцінки до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі.

В одному варіанті здійснення до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, спосіб додатково включає етап оцінки росту, розміру, маси, інвазивності, стадії та/або іншої фенотипічної характеристики раку.

В одному варіанті здійснення до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, спосіб додатково включає стадію оцінки генотипу IDH1 раку. Цього можна досягти за допомогою звичайних для даної галузі способів, таких як секвенування ДНК, імуноферментний аналіз, та/або оцінки наявності, розподілення або рівня 2HG.

В одному варіанті здійснення до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, спосіб додатково включає стадію визначення рівня 2HG у суб'єкта. Цього можна досягти за допомогою спектрального аналізу, наприклад, аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад, вимірювання MRI та/або MRS, аналізу зразків біологічної рідини, як, наприклад, аналізу сироватки або спинномозкової рідини, або за допомогою аналізу операційного матеріалу, наприклад, шляхом мас-спектроскопії. Також представлений спосіб інгібування активності мутантного IDH2, що включає приведення суб'єкта, який потребує цього, в контакт зі сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, сполукою, описаною у будь-якому з варіантів здійснення у даному документі, або її фармацевтично прийнятною сіллю. В одному варіанті здійснення раку, що підлягає лікуванню, характеризується наявністю мутантного алеля IDH2, де мутація в IDH2 веде до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у суб'єкта. В одному аспекті даного варіанта здійснення мутантний IDH2 містить мутацію R140X. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R140X являє собою мутацію R140Q. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R140X являє собою мутацію R140W. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R140X являє собою мутацію R140L. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутантний IDH2 містить мутацію R172X. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R172X являє собою мутацію R172K. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R172X являє собою мутацію R172G. Також представлені способи лікування раку, що характеризується наявністю мутантного алеля IDH2, що включають стадію введення суб'єкту, який потребує цього, (а) сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполуки, описаної в будь-якому з варіантів здійснення у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, або (b) фармацевтичної композиції, що містить (а) та фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення раку, що підлягає лікуванню, характеризується наявністю мутантного алеля IDH2, де мутація в IDH2 веде до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату у пацієнта. В одному аспекті даного варіанта здійснення мутантний IDH2 містить мутацію R140X. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R140X являє собою мутацію R140Q. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R140X являє собою мутацію R140W. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R140X являє собою мутацію R140L. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутантний IDH2 містить мутацію R172X. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R172X являє собою мутацію R172K. В іншому аспекті даного варіанта здійснення мутація R172X являє собою мутацію R172G. Рак можна піддавати аналізу за допомогою секвенування клітинних зразків для визначення наявності та специфічної природи (наприклад, наявності зміненої амінокислоти) мутації в амінокислоті 140 та/або 172 IDH2.

Не обмежуючи себе певною теорією, заявники припускають, що мутантні алелі IDH2, в яких мутація в IDH2 веде до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату, та, зокрема, мутації R140Q та/або R172K IDH2, слугують відмінною ознакою підгрупи всіх типів раку незалежно від їх клітинної природи або розташування в організмі. Таким чином, сполуки та способи згідно з одним аспектом даного винаходу застосовні для лікування будь-якого типу раку, що характеризується наявністю мутантного алеля IDH2, який зумовлює таку активність, і, зокрема, мутації R140Q та/або R172K IDH2.

В одному аспекті даного варіанта здійснення ефективність лікування раку відслідковують шляхом вимірювання рівнів 2HG, як описано у даному документі.

В одному варіанті здійснення рак являє собою пухлину, де щонайменше 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90% пухлинних клітин несуть мутацію в IDH2 і, зокрема, мутацію R140Q, R140W, або R140L, та/або R172K, або R172G IDH2, під час діагностики або лікування.

В іншому варіанті здійснення в одному аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування раку, вибраного з гліобластоми (гліоми), мієлодиспластичного синдрому (MDS), мієлопроліферативного новоутворення (MPN), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), саркоми, меланому, недрібноклітинного раку легень, хондросаркоми, видів холангіокарциноми або ангіоімунобластної лімфоми, у пацієнта шляхом введення пацієнту сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId у кількості, ефективній для лікування раку. У більш конкретному варіанті здійснення рак, що підлягає лікуванню, являє собою гліому, мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне новоутворення (MPN), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), меланому, хондросаркому або ангіоімунобластну неходжкінську лімфому (NHL).

Відомо, що 2HG нагромаджується при спадковому метаболічному розладі 2-гідроксиглутаровій ацидурії. Це захворювання спричиняє дефіцит ферменту 2-гідроксиглутаратдегідрогенази, який перетворює 2HG на α -KG (Struys, E. A. et al. *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005)). У пацієнтів з дефіцитами 2-гідроксиглутаратдегідрогенази в головному мозку нагромаджується 2HG, як визначається за допомогою MRI та аналізу CSF, розвивається лейкоенцефалопатія та спостерігається підвищений ризик розвитку пухлин головного мозку (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J *Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. *J Inher Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Крім того, підвищені рівні 2HG у головному мозку призводять до підвищених рівнів ROS (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), що потенційно сприяє підвищеному ризику виникнення раку. Здатність 2HG діяти як агоніст рецепторів NMDA може сприяти даному ефекту (Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG також може бути токсичним для клітин внаслідок конкурентного інгібування ферментів, що утилізують глутамат та/або α KG. Такі ферменти включають трансамінази, які забезпечують можливість утилізації азоту глутамату для біосинтезу амінокислот і нуклеїнових кислот, та α KG-залежні пролілгідроксилази, наприклад, такі, що регулюють рівні HIF1-альфа.

Таким чином, згідно з іншим варіантом здійснення в одному аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування 2-гідроксиглутарової ацидурії, зокрема, D-2-гідроксиглутарової ацидурії у пацієнта шляхом введення пацієнту сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполуки, описаної у будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі.

Також представлені способи лікування захворювання, вибраного з синдрому Маффуччі та хвороби Ольє, що характеризуються наявністю мутантного алеля IDH1, що включають стадію введення суб'єкту, який потребує цього, (а) сполуки формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполуки, описаної в будь-якому з варіантів здійснення у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, або (б) фармацевтичної композиції, що містить (а) та фармацевтично прийнятний носій.

Способи лікування, описані у даному документі, можуть додатково включати різні стадії оцінки до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі.

В одному варіанті здійснення до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, H, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, спосіб додатково включає етап оцінки росту, розміру, маси, інвазивності, стадії та/або іншої фенотипічної характеристики раку.

В одному варіанті здійснення до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, спосіб додатково включає стадію оцінки генотипу IDH2 раку. Цього можна досягти за допомогою звичайних для даної галузі техніки способів, таких як секвенування ДНК, імуноферментний аналіз, та/або оцінки наявності, розподілення або рівня 2HG.

В одному варіанті здійснення до та/або після лікування сполукою формули I, Ia, Ib, B, C, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, III, IIIa, IIIb, IIIc або IIId, або сполукою, описаною в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному документі, спосіб додатково включає стадію визначення рівня 2HG у суб'єкта. Цього можна досягти за допомогою спектрального аналізу, наприклад, аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад, вимірювання MRI та/або MRS, аналізу зразків біологічної рідини, як, наприклад, аналізу сироватки або спинномозкової рідини, або за допомогою аналізу операційного матеріалу, наприклад, шляхом мас-спектроскопії.

Види комбінованої терапії

У деяких варіантах здійснення способи, описані у даному документі, включають додаткову стадію сумісного введення суб'єкту, який потребує цього, другої терапії, наприклад, додаткового терапевтичного засобу проти раку або додаткового лікування раку. Ілюстративні додаткові терапевтичні засоби проти раку включають, наприклад, хіміотерапію, націлену терапію, види терапії антитілами, імунотерапію та гормональну терапію. Додаткові види лікування раку включають, наприклад, оперативне втручання та радіаційну терапію. Приклади кожного з цих видів лікування представлені нижче.

Термін "сумісне введення", що застосовується у даному документі щодо додаткових терапевтичних засобів проти раку, означає, що додатковий терапевтичний засіб проти раку можна вводити разом зі сполукою згідно з одним аспектом даного винаходу як частину єдиної лікарської форми (наприклад, як композицію згідно з одним аспектом даного винаходу, що містить сполуку згідно з одним аспектом даного винаходу та другий терапевтичний засіб, описаний вище) або як окремі декілька лікарських форм. Альтернативно, додатковий терапевтичний засіб проти раку можна вводити перед, послідовно або після введення сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу. При такому лікуванні з комбінованою терапією як сполуку згідно з одним аспектом даного винаходу, так і другий терапевтичний засіб(засоби) вводять за допомогою традиційних способів. Введення композиції згідно з одним аспектом даного винаходу, що містить як сполуку згідно з одним аспектом даного винаходу, так і другий терапевтичний засіб, суб'єкту не виключає окреме введення того ж терапевтичного засобу, будь-якого іншого другого терапевтичного засобу або будь-якої сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу вказаному суб'єкту в інший момент часу протягом курсу лікування. Термін "сумісне введення", що застосовується у даному документі щодо додаткового лікування раку, означає, що додаткове лікування раку можна здійснювати перед, послідовно, одночасно або після введення сполуки згідно з одним аспектом даного винаходу. У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб проти раку являє собою хіміотерапевтичний засіб. Приклади хіміотерапевтичних засобів, застосованих у терапії раку, включають, наприклад, антиметаболіти

(наприклад, похідні фолієвої кислоти, пуринів і піримідинів), алкілюючі засоби (наприклад, азотисті іприти, нитрозосечовини, платину, алкілсульфонати, гідразини, триазени, азириди, веретенна отрута, цитотоксичні засоби, інгібітори топоізомераз та ін.) та гіпометилуючі засоби (наприклад, децитабін (5-аза-дезоксцитидин), зебуларин, ізотіоціанати, азацитидин (5-азацитидин), 5-фтор-2'-дезоксцитидин, 5,6-дигідро-5-азацитидин та ін.). Ілюстративні засоби включають акларубіцин, актиноміцин, алітретіноїн, алтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, триоксид миш'яку, аспарагіназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеоміцин, бортезоміб, бусульфан, камптотецин, капецитабін, карбоплатин, карбоксон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспазу, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, демеколцин, доцетаксел, доксорубіцин, ефапроксилар, елескломол, елзамітруцин, еноцитабін, епірубіцин, естрамустин, етоглюцид, етопозид, флоксурин, флударабін, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабін, імплантати Gliadel, гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ірофульвен, іксабепілон, ларотаксел, лейковорин, ліпосомальний доксорубіцин, ліпосомальний даунорубіцин, лонідамін, ломустин, локантон, маносульфат, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, надаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранімустин, рубітекан, сапацитабін, семустин, ситиамген, цераденовек, сатраплатин, стрептозоцин, талапорфін, тегафур-урацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тезетаксел, тестолактон, тетранітрат, тіотепу, тіазофурин, тіогуанін, тіпифарніб, топотекан, трабектедин, триазахон, триетилномеламін, триплатин, третиноїн, треосульфат, трофосфамід, урамустин, валрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вориностат, зорубіцин та інші цитостатичні або цитотоксичні засоби, описані у даному документі. Оскільки деякі лікарські засоби діють сумісно краще, ніж окремо, два або більше лікарських засобів часто призначають в один і той самий час. Часто, два або більше хіміотерапевтичних засоби застосовують як комбіновану хіміотерапію. У деяких варіантах здійснення додаткового терапевтичного засіб проти раку являє собою засіб для диференціювання. Такий засіб для диференціювання включає ретиноїди (як, наприклад, політрансретиноева кислота (ATRA), 9-цис-ретиноева кислота, 13-цис-ретиноева кислота (13-cRA) та 4-гідрокси-фенретиномід (4-HPR)); триоксид миш'яку; інгібітори гістондеацетилази HDAC (як, наприклад, азацитидин (Vidaza) та бутирати (наприклад, фенілбутират натрію)); гібридні полярні сполуки (як, наприклад, гексаметилена бісацетамід ((HMBAA)); вітамін D і цитокіни (як, наприклад, колонієстимулювальні фактори, у тому числі G-CSF, та GM-CSF, та інтерферони). У деяких варіантах здійснення додаткового терапевтичного засіб проти раку являє собою засіб націленої терапії. Націлена терапія являє собою застосування засобів, специфічних щодо дерегульованих білків ракових клітин. Низькомолекулярні лікарські засоби для націленої терапії, як правило, являють собою інгібітори ферментативних доменів на мутованих, надекспресованих або по-іншому важливих білків у раковій клітині. Відомі приклади являють собою інгібітори тирозинкінази, такі як акситиніб, босутиніб, цедираніб, дазатиніб, ерлотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестауртиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб і вандетаніб, а також інгібітори циклін-залежної кінази, такі як альвотиди і селіцикліб. Терапія моноклональними антитілами являє собою іншу стратегію, за якої терапевтичний засіб являє собою антитіло, яке специфічно зв'язується з білком на поверхні ракових клітин. Приклади включають антитіло трастузумаб до HER2/neu (HERCEPTIN®), яке застосовують, як правило, під час раку молочної залози, та антитіла ритуксимаб і тозитумомаб до CD20, які застосовують, як правило, під час ряду В-клітинних злоякісних новоутворень. Інші ілюстративні антитіла включають цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Ілюстративні гібридні білки включають афліберцепт і денілейкін-дифтитокс. У деяких варіантах здійснення націлену терапію можна застосовувати в комбінації зі сполукою, описаною у даному документі, наприклад, бігуанідом, таким як метформін або фенформін, переважно фенформін.

Націлена терапія може також передбачати малі пептиди як "пристрої для наведення", які можуть зв'язуватися з рецепторами клітинної поверхні або зміненним позаклітинним матриксом, що оточує пухлину. Радіонукліди, що прикріплені до цих пептидів (наприклад, RGD), зрештою руйнують ракову клітину, якщо нуклід розпадається поблизу клітини. Приклад такої терапії включає BEXXAR®.

У деяких варіантах здійснення додаткового терапевтичного засіб проти раку являє собою імунотерапевтичний засіб. Імунотерапією раку називають різноманітний набір терапевтичних стратегій, розроблених для стимуляції власної імунної системи суб'єкта на боротьбу з пухлиною. Сучасні способи для викликання імунної відповіді проти пухлин включають внутрішньоміхурову імунотерапію BCG для поверхневого раку сечового міхура та застосування інтерферонів та інших цитокінів для стимуляції імунної відповіді у суб'єктів з раком нирки та меланою.

Алогенна трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин можна вважати формою імунотерапії, тому що імунні клітини донора часто атакують пухлину у вигляді ефекту трансплантат-проти-пухлини. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичних засобів можна застосовувати у комбінації зі сполукою або композицією, описаними у даному документі.

У деяких варіантах здійснення додаткового терапевтичного засіб проти раку являє собою засіб гормональної терапії. Ріст деяких видів раку можна інгібувати шляхом забезпечення або блокування визначених гормонів. Типові приклади гормон-чутливих пухлин включають визначені типи раку молочної залози та передміхурової залози. Видалення або блокування естрогену або тестостерону часто являє собою важливе додаткове лікування. У разі визначених видів раку введення агоністів гормонів, таких як прогестогени, може бути сприятливим з терапевтичної точки зору. У деяких варіантах здійснення засоби

гормональної терапії можна застосовувати у комбінації зі сполукою або композицією, описаними у даному документі.

Інші можливі додаткові терапевтичні впливи включають іматиніб, генну терапію, вакцини на основі пептидів і дендритних клітин, синтетичні хлоротоксини та мічені радіоактивним ізотопом лікарські засоби та антитіла.

ПРИКЛАДИ

Загальні пояснення до експериментів

У наступних прикладах реагенти (хімічні речовини) купували у комерційних постачальників (таких як Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI та Shanghai Chemical Reagent Company) та застосовували без додаткового очищення. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) одержували на ЯМР-спектрометрі Bruker AMX-400 (Bruker, Швейцарія). Хімічні зсуви наведені у частинах на мільйон (ppm, δ), в бік слабкого поля від тетраметилсилану. Мас-спектри одержані за допомогою іонізації електророзпиленням (ESI) із застосуванням мас-спектрометра Waters LCT TOF (Waters, США) або мас-спектрометра Shimadzu LCMS-2020 (Shimadzu, Японія). Реакції під дією мікрохвильового випромінювання проводили на установці для синтезу із застосуванням мікрохвильового випромінювання Initiator 2.5 (Biotage, Швеція).

Для ілюстративних сполук, розкритих у даному розділі, спеціальне позначення стереоізомера (наприклад, (R) або (S) стереоізомера) вказує на одержання цієї сполуки таким чином, що сполука збагачена за вказаним стереоцентром щонайменше на приблизно 90%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99%. Хімічна назва кожної з ілюстративних сполук, описаних нижче, створена за допомогою програмного забезпечення ChemDraw.

Перелік скорочень

Загальні

безвод.	безводний
вод.	водний
хв.	хвилина(и)
год.	години
мл	мілілітр
ммоль	мілімоль(i)
моль	моль(i)
MS	мас-спектрометрія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
TLC	тонкошарова хроматографія
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
насич.	насичений

Спектр

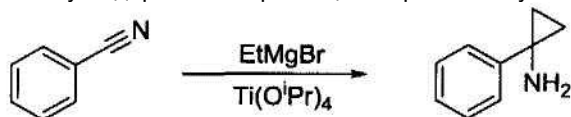
Гц	герц
δ	імічний зсув
J	константа взаємодії
s	синглет
d	дублет
t	триплет
q	квартет
m	мультиплет
br	широкий
qd	квартет дублетів
dquin	дублет квінтетів
dd	дублет дублетів
dt	дублет триплетів

Розчинники та реагенти

DAST	трифторид диметиламіносірки
CHCl ₃	хлороформ
DCM	дихлорметан
DMF	диметилформамід
Et ₂ O	діетиловий етер
EtOH	етиловий спирт
EtOAc	етилацетат
MeOH	метиловий спирт
MeCN	ацетонітрил
PE	петролейний етер
THF	тетрагідрофуран

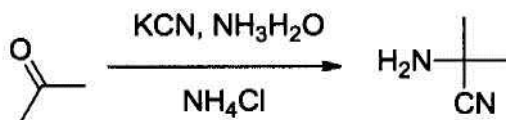
DMSO	диметилсульфоксид
AcOH	оцтова кислота
HCl	хлористоводнева кислота
H ₂ SO ₄	сірчана кислота
NH ₄ Cl	хлорид амонію
KOH	гідроксид калію
NaOH	гідроксид натрію
K ₂ CO ₃	карбонат калію
Na ₂ CO ₃	карбонат натрію
TFA	трифтороцтова кислота
Na ₂ SO ₄	сульфат натрію
NaBH ₄	борогідрид натрію
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
NaHMDS	гексаметилдисиламід натрію
LiHMDS	гексаметилдисиламід літію
LAH	літійалюмінійгідрид
NaBH ₄	борогідрид натрію
LDA	діізопропіламід літію
Et ₃ N	триетиламін
Py	піридин
DMAP	4-(диметиламіно)піридин
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
Xphos	2-дициклогексилфосфіно-2,4,6-триізопропілбіфеніл
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфаніл)-1,1'-бінафтил
drpf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
TBTU	2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній тетрафторборат
DPPA	дифенілфосфорилазид
NH ₄ OH	гідроксид амонію
EDCI	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
HOBT	1-гідроксибензотриазол
Py	піридин
Drpf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N''-тетра-метилуроній
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфаніл)-1,1'-бінафтил

Одержання проміжних сполук Одержання 1-феніл циклопропанаміну



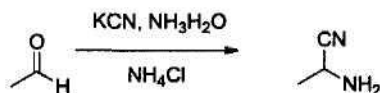
- 5 Етилмагнійбромід (48,5 мл, 146 ммоль) краплями додавали протягом 30 хв. до розчину бензонітрилу (5 г, 48 ммоль, 3 екв.) і тетраізопропаноліату титану (21,5 мл, 73 ммоль, 1,5 екв.) у сухому THF (140 мл) при -70°C. Розчин перемішували при к.т. протягом 1,5 год. з наступним додаванням краплями етерату трифтористого бору (15 мл, 121 ммоль, 2,5 екв.) протягом 15 хв. Суміш перемішували при к.т. протягом ще 1,5 год. з наступним додаванням 1Н вод. HCl та Et₂O. Одержану суміш виливали у 10% вод. NaOH та екстрагували за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням PE/EtO/NH₃H₂O (4:1:0,1%) з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 134,1 (M+H)⁺.
- 10

Одержання 2-аміно-2-метилпропаннітрилу



- 15 До суміші NH₄Cl (4,9 г, 92,3 ммоль) і ацетону (7 мл, 92,3 ммоль) у гідроксиді амонію (40 мл, 230,7 ммоль) додавали KCN (5 г, 76,9 ммоль) при к.т. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 днів. Суміш екстрагували за допомогою DCM (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували з одержанням потрібного продукту, який безпосередньо застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.
- 20

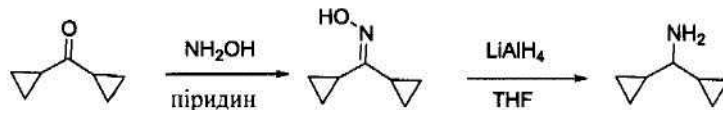
Одержання 2-амінопропаннітрилу



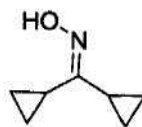
До суміші NH_4Cl (981 мг, 18,5 ммоль), ацетальдегіду (1 мл, 18,5 ммоль) у гідроксиді амонію (3 мл) додавали KCN (1 г, 15,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 днів. Суміш екстрагували за допомогою DCM (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали

5 сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували з одержанням потрібного продукту, який безпосередньо застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

Одержання дициклопропілметанаміну

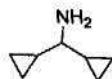


10 Стадія 1. Одержання дициклопропілметаноксиму. До суміші дициклопропілметанону (500 мг, 4,5 ммоль) в піридині (5 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (469 мг, 6,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 4 год. та охолоджували до к.т. з наступним додаванням EtOAc. Одержану суміш промивали 1Н вод. HCl і сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту, який безпосередньо застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

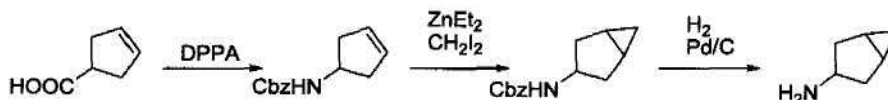


15 LC-MS: маса/заряд 124,1 (M-H)

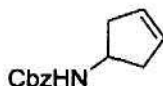
20 Стадія 2. Одержання дициклопропілметанаміну. До охолодженого розчину дициклопропілметаноксиму (550 мг, 4,4 ммоль) в THF (5 мл) додавали LiAlH_4 (200 мг, 5,3 ммоль). Суміш потім перемішували при 80 °C протягом 6 год. та охолоджували до кімнатної температури. Суміш гасили за допомогою 1Н вод. NaOH до припинення виділення газу та потім фільтрували. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту, який безпосередньо застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.



25 LC-MS: маса/заряд 112,1 (M+H)⁺. Одержання біцикло[3.1.0]гексан-3-аміну

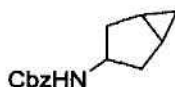


30 Стадія 1. Одержання бензил-циклопент-3-енілкарбамату. До розчину циклопент-3-енкарбонової кислоти (5 г, 44,6 ммоль, 1 екв.) і DPPA (13,5 г, 49 ммоль, 1,1 екв.) у толуолі (80 мл) додавали Et_3N (7,4 мл, 53,5 ммоль, 1,2 екв.) при к.т. Суміш потім перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год., протягом цього періоду виділялась основна кількість азоту. Після цього додавали BnOH (7 мл, 66,9 ммоль, 1,5 екв.), одержану суміш перемішували при 100 °C протягом ночі та охолоджували до кімнатної температури. Після гасили насиченим водним NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням PE/EtOAc (5:1) у якості елюента з одержанням потрібного продукту.



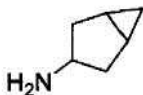
LC-MS: маса/заряд 218,0 (M+H)⁺.

40 Стадія 2. Одержання бензил-біцикло[3.1.0]гексан-3-ілкарбамату. До розчину бензил-циклопент-3-енілкарбамату (1г, 4,6 ммоль, 1 екв.) у безводному DCM при 0 °C в атмосфері азоту додавали ZnEt_2 (9,7 мл, 9,7 ммоль, 2,1 екв.) з наступним додаванням краплями CH_2I_2 (0,78 мл, 9,7 ммоль, 2,1 екв.). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 4 год. Одержану реакційну суміш гасили сольовим розчином та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням PE/EtOAc (5:1) у ролі елюента з одержанням потрібного продукту.



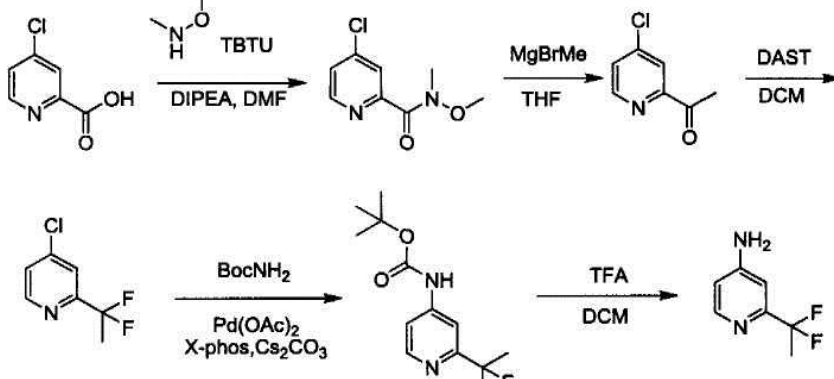
LC-MS: маса/заряд 232,1 (M+H)⁺.

- 5 Стадія 3. Одержання біцикло[3.1.0]гексан-3-аміну. До розчину бензил-біцикло[3.1.0]гексан-3-ілкарбамату (2 г) в MeOH (20 мл) при к.т. в атмосфері азоту додавали Pd/C (0,2 г) однією порцією. Одержану суміш потім перемішували під балоном з воднем протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту, який безпосередньо застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

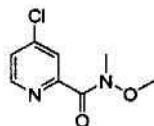


LC-MS: маса/заряд 98,1 (M+H)⁺.

- 10 Одержання 2-(1,1-дифторетил)піридин-4-аміну

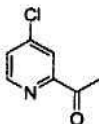


- 15 Стадія 1. Одержання 4-хлор-N-метокси-N-метилпіколінамід. До розчину 4-хлорпіколінової кислоти (10 г, 63,5 ммоль) у DMF (150 мл) додавали TBTU (30,6 г, 95,2 ммоль), N,O-диметилгідроксиамін (9,3 г, 95,2 ммоль) і DIPEA (24,6 г, 190,4 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили насиченим водним NH₄Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням потрібного продукту.



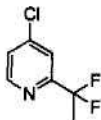
LC-MS: маса/заряд 201,0 (M+H)⁺.

- 20 Стадія 2. Одержання 1-(4-хлорпіридин-2-іл)етанону. До розчину 4-хлор-N-метокси-N-метилпіколінамід (11,25 г, 56,08 ммоль) у THF (50 мл) при 0 °С додавали MeMgBr (28,04 мл, 84,12 ммоль). Суміш потім перемішували при к.т. протягом ночі та гасили насиченим водним NH₄Cl. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням потрібного продукту.



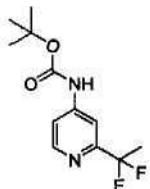
- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 58,52(d, J=5,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: маса/заряд 156,0 (M+H)⁺.

- 30 Стадія 3. 4-Хлор-2-(1,1-дифторетил)піридин. До розчину 1-(4-хлорпіридин-2-іл)етанону (6,3 г, 40,5 ммоль) у DCM (30 мл) додавали DAST (65,2 г, 405 ммоль) при 0 °С. Суміш потім перемішували при к.т. протягом ночі та гасили насиченим водним NaHCO₃. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням потрібного продукту.



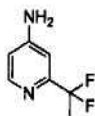
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,48 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,90-1,99 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 178,0 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання трет-бутил-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)карбамату. До розчину 4-хлор-2-(1,1-дифторетил)піридину (6,0 г, 33,8 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали BocNH₂ (4,74 г, 40,5 ммоль), X-phos (1,14 г, 1,7 ммоль), CsCO₃ (16,5 г, 50,7 ммоль) і Pd (OAc)₂ (1,32 г, 2,7 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш потім перемішували при 80 °C протягом ночі та потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили насич. вод. NH₄Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням потрібного продукту.



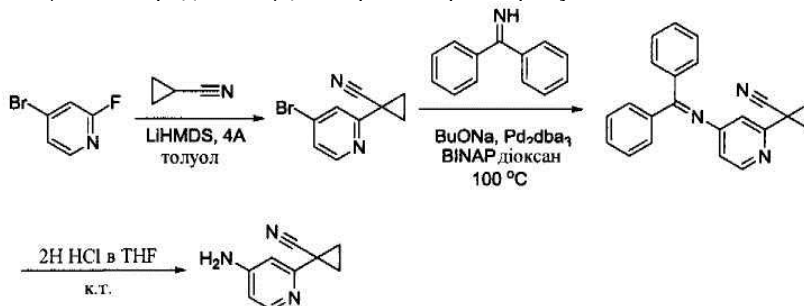
LC-MS: маса/заряд 259,1 (M+H)⁺.

Стадія 5. Одержання 2-(1,1-дифторетил)піридин-4-аміну. Розчин трет-бутил-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)карбамату (7,97 г, 30,86 ммоль) у DCM (30 мл) охолоджували на крижаній бані. Потім краплями додавали TFA (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. і відслідковували за допомогою TLC. Після завершення реакції суміш розводили водою та регулювали pH до значення >7 за допомогою насиченого водного NaHCO₃. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням потрібного продукту, який застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

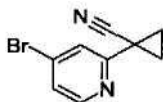


LC-MS: маса/заряд 159,1 (M+H)⁺.

Одержання 1-(4-амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу



Стадія 1. Одержання 1-(4-бромпіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. LiHMDS (1M в толуолі, 17,6 мл, 17,6 ммоль, 3,1 екв.) краплями додавали до холодної (-5 °C) суміші 4-бром-2-фторпіридину (1 г, 5,7 ммоль), циклопропанкарбонітрилу (1,25 мл, 17 ммоль, 3 екв.) і 4A MS в толуолі (20 мл). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. Після виливання її у воду, суміш фільтрували. Фільтрат розводили EtOAc і H₂O та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням PE/EtOAc (9:1) у ролі елюента з одержанням потрібного продукту.



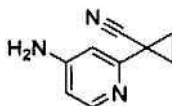
LC-MS: маса/заряд 223,0 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 1-(4-(дифенілметиламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. До суміші 1-(4-бромпіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (0,45 г, 2,1 ммоль), BINAP (0,04 г, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,019 г, 0,021 ммоль) і NaO^tBu (0,282 г, 2,94 ммоль) у толуолі (6 мл) при к.т. в атмосфері азоту додавали дифенілметанамін (0,45 г, 2,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням потрібного продукту.



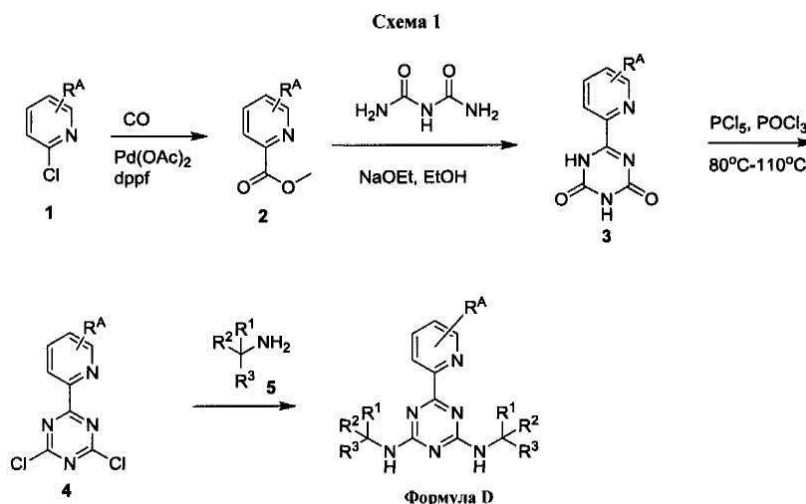
LC-MS: маса/заряд 324,1 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання 1-(4-амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. Суміш 1-(4-
 5 (дифенілметиленаміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (0,48 г, 1,49 ммоль), THF (10 мл) і вод. HCl (2Н, 2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш потім розділяли між EtOAc (15 мл) і водою (15 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням потрібного продукту.

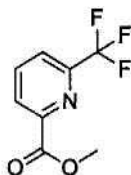


10 LC-MS: маса/заряд 160,1 (M+H)⁺.

Приклад 1. Одержання діаліфатичних сполук триазину формули D, де кільце А являє собою заміщений піридин-2-іл або феніл. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 1, наведеної нижче.

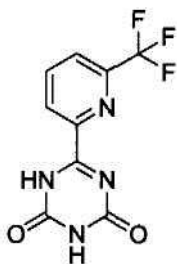


15 Стадія 1. Одержання метилового естеру 6-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти (2). До розчину 2-хлор-6-трифторметил-піридину (2 г, 11,1 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (20 мл) в атмосфері азоту додавали Pd(OAc)₂ (124 мг, 0,05 екв.) і dppf (600 мг, 0,1 екв.). В одержаний оранжевий розчин потім додавали Et₃N (2,3 мл, 1,5 екв.). Реакційний розчин потім перемішували в атмосфері монооксиду вуглецю (40 фунтів/кв. дюйм) при 60 °C протягом 22 год. Після завершення реакції суміш фільтрували та фільтрат концентрували у високому вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням потрібного продукту.



¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, J=8 Гц, 1H), 8,06 (t, J=8 Гц, 1H), 8,88 (d, J=8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H). LC-MS: маса/заряд 206 (M+H)⁺.

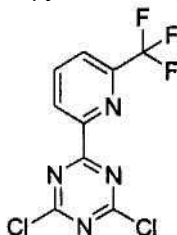
25 Стадія 2. Одержання 6-(6-трифторметилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діону. До розчину NaOEt, щойно приготованого з Na (3,84 г, 0,16 моль, 3 екв.), в етанолі (500 мл) додавали метил-6-трифторметилпіколінат (33 г, 0,16 моль, 3 екв.) і біурет (5,3 г, 0,052 моль). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. і потім концентрували. Залишок виливали в воду та обробляли насич. вод. NaHCO₃ для регулювання pH до 7. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та сушили на повітрі з одержанням потрібної сполуки.



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,88 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,28 (t, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=7,4 Гц, 1H). LC-MS: маса/заряд 259 (M+H)⁺.

5 Стадія 3. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину.

До розчину 6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону (3,37 г, 0,013 моль) в POCl₃ (48 мл) додавали PCl₅ (23 г, 0,1 моль). Суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. і потім концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і потім промивали насич. вод. NaHCO₃. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і потім концентрували з одержанням потрібного продукту.



10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,76 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,19 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Гц, 1H). LC-MS: маса/заряд 294,9 (M+H)⁺.

15 Стадія 4. Одержання N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 екв.) і гідрохлоридної солі (R)-1-циклопропілметанаміну (536 мг, 4,4 ммоль, 2,2 екв.) у THF (12 мл) при кімнатній температурі додавали CsF (1,2 г, 8,0 ммоль, 2 екв.) і DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль, 4 екв.). Суміш перемішували при 60 °С протягом ночі та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



20 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,70-8,68 (m, 1 H), 8,34-8,32 (m, 1 H), 8,16-8,14 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 2 H), 1,36-1,32 (m, 6 H), 1,06-1,01 (m, 2 H), 0,61-0,39 (m, 8 H). LC-MS: маса/заряд 393,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 1, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N²,N⁴-біс((S)-1-циклопропілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 7,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,44-5,18 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 1,27 (d, J=5,4 Гц, 6H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,52-0,27 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 393,2 (M+H)⁺.

30 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)N⁴-((S)-1-циклопропілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,46-5,19 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 6H), 0,95-0,83 (m, 2H), 0,59-0,23 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 393,2 (M+H)⁺.
Сполука- N²,N⁴-біс(циклопропілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



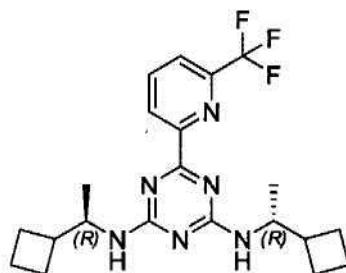
5

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,6 (m, 1H), 8,2-8,1 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 4,0-3,52 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 6H), 1,0 (m, 2H), 0,6-0,35 (m, 6H), 0,35-0,2 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 393,2 (M+H)⁺.
Сполука N²,N⁴-біс(циклобутилметил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



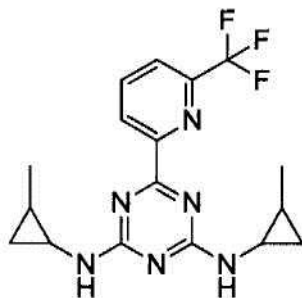
10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,69-3,32 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,84-1,62 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 393,2 (M+H)⁺.
Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклобутилметил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,71-8,41 (m, 1H), 7,99 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,34-4,84 (m, 2H), 4,30-3,96 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,93-1,78 (m, 8H), 1,14 (d, J=5,9 Гц, 6H). LC-MS: маса/заряд 421,2 (M+H)⁺.
Сполука N²,N⁴-біс(2-метилциклопропіл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 8,65-8,4 (m, 1H), 8,1-7,75 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 2H), 1,2-1,0 (m, 6H), 0,9-0,8 (m, 2H), 0,7-0,6 (m, 2H), 0,5-0,38 (m, 2H).LC-MS: маса/заряд 365,3 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(циклопропілметил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,60-8,68 (m, 1H), 8,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 3,26-3,42 (m, 4H), 1,08-1,19 (m, 2H), 0,51-0,58 (m, 4H), 0,25-0,34 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 365,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((1-метилциклопропіл)метил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 4H), 1,14 (s, 6H), 0,55-0,53 (m, 4H), 0,34-0,32 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 393,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-дициклобутил-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67-8,38 (m, 1H), 7,99 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,52 (m 2H), 4,80-4,32 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,20 (s, 1H), 2,06-1,62 (m, 8H).LC-MS: маса/заряд 365,2 (M+H)⁺.

15

Сполука N²,N⁴-ди(біцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,66-8,57 (m, 1H), 8,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,60-4,44 (m, 2H), 2,44-2,21 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 4H), 1,35 (d, J=3,4 Гц, 4H), 0,69-0,53 (m, 2H), 0,32 (d, J=4,3 Гц, 2H).LC-MS: маса/заряд 417,2 (M+H)⁺.

20

Сполука N,N'-дициклопентил-6-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,60-8,68 (m, 1H), 8,20 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,95-8,01 (m, 1H), 4,29-4,55 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 4H), 1,75-1,84 (m, 4H), 1,51-1,74 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 393,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Сполука N^2, N^4 -біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,53 (m, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 5,78-5,18 (m, 2H), 4,82-4,38 (m, 2H), 2,82-2,50 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 8H), 1,93-1,80 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 465,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Сполука N^2, N^4 -біс(4,4-дифторциклопексил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,64-8,42 (m, 1H), 8,05 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,24-5,25 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 2H), 2,43-1,48 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 493,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Сполука N, N' -біс-(тетрагідро-піран-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін



15

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,43-8,55 (m, 5H), 3,82-4,15 (m, 6H), 3,48-3,50 (m, 4H), 1,75-1,87 (m, 4H), 1,46-1,60 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 425,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Сполука N^2, N^4 -діізопропіл-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



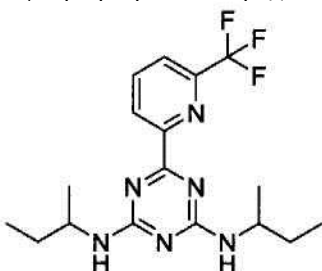
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67-8,41 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,45-4,03 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, J=4,5 Гц, 12H).LC-MS: маса/заряд 341,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-ди-трет-бутил-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,44-8,31 (m, 1 H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,16-6,77 (m, 2H), 1,35 (s, 18H).LC-MS: маса/заряд 369,2 (M+H)⁺.

Сполука N, N'N'-ди-втор-бутил-6-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін



10 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,42-8,68 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,01-4,29 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,19-1,30 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 6H).LC-MS: маса/заряд 369,5 (M+H)⁺.

Сполука N,N'-ди-втор-бутил-6-(6-трифторметил-піридин-2-іл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін



15 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1H), 4,13-4,45 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,29-1,33 (m, 6H), 1,01-1,05 (m, 6H).LC-MS: маса/заряд 369,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,R-ди-втор-бутил-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,72-8,79 (m, 1H), 8,38-8,43 (m, 1 H), 8,20-8,23 (m, 1H), 4,13-4,45 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,29-1,33 (m, 6H), 1,01-1,05 (m, 6H).LC-MS: маса/заряд 369,2 (M+H)⁺.

Сполука N²-((R)-втор-бутил)-N⁴-((S)-втор-бутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,59-8,65 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 1 H), 7,94-7,95 (m, 1H), 4,06-4,24 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 4H), 1,21-1,26 (m, 6H), 0,98-1,01 (m, 6H).LC-MS: маса/заряд 369,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(3-метилбутан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

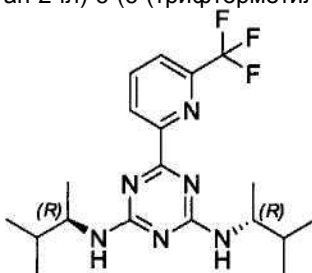
5



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,58-8,47 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,30-5,03 (m, 2H), 4,16-3,97 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,97-0,93 (m, 12H).LC-MS: маса/заряд 397,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((R)-3-метилбутан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

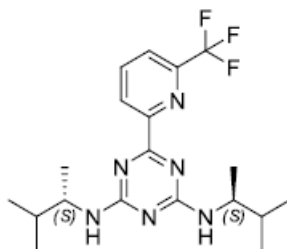
10



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,46 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,00(d, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,6 Гц, 6H), 0,87 (t, J=7,6 Гц, 12H). LC-MS: маса/заряд 397,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((S)-3-метилбутан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

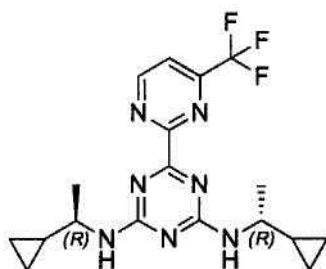
15



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,46 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,24 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,25-3,78 (m, 1H), 1,93-1,65 (m, 1H), 1,15-1,00 (m, 6H), 0,89 (t, J=7,8 Гц, 12H).LC-MS: маса/заряд 397,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(4-(трифторметил)тримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

20



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,46 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,26 (m, 8H), 0,91 (s, 2H), 0,65 - -0,27 (m, 8H).LC-MS: маса/заряд 394,2 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-((R)-1-фенілетил)-N⁴-((S)-1-фенілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,52-8,33 (m, 1H), 8,05-7,86 (m, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,52-7,18 (m, 10H), 5,82-5,40 (m, 2H), 5,37-4,92 (m, 2H), 1,65-1,39 (m, 6H).LC-MS: маса/заряд 465,2 (M+H)⁺.

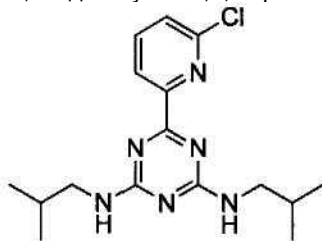
Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,37 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 1,32 (d, J= 6,6 Гц, 6H), 1,08-0,94 (m, 2H), 0,63-0,21 (m, 8H).LC-MS: маса/заряд 359,2 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-діізобутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін



15

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,5-8,38 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 4H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 12H).LC-MS: маса/заряд 335,1 (M+H)⁺.

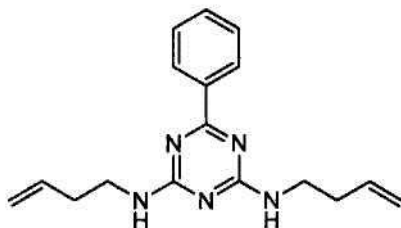
Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-діізопропіл-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20

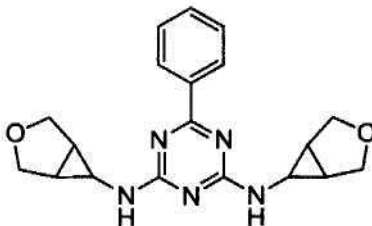
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,25-8,19 (m, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,26-4,11 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,0 Гц, 12H).LC-MS: маса/заряд 307,1 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-ди(бут-3-ен-1-іл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,19-8,13 (m, 2H), 7,77-7,61 (m, 3H), 5,95-5,85 (m, 2H), 5,20-5,11 (m, 4H), 3,72-3,59 (m, 4H), 2,49-2,44 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 296,3 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-ди(3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін



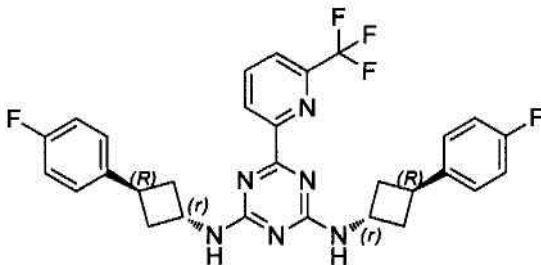
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,35-8,1 (m, 2H), 8,3-8,2 (m, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 4,1-4,0 (m, 4H), 3,85-3,7 (m, 4H), 2,9-2,55 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 352,2 (M+H)⁺.

10 Сполука N²,N⁴-біс((1S,3S)-3-(4-фторфеніл)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін. До суміші 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 екв.) і (1S,3S)-3-(4-фторфеніл)циклобутанаміну (726 мг, 4,4 ммоль, 2,2 екв.) у THF (12 мл) при к.т. додавали CsF (0,6 г, 2,0 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль, 2 екв.). Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом ночі та потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали із застосуванням стандартних методик з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (m, 1H), 7,95 (ra, 1H), 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,16-7,04 (m, 4H), 6,93 (t, J=8,5 Гц, 4H), 6,46-5,32 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,28-3,02 (m, 2H), 2,81 (d, J=7,6 Гц, 4H), 2,01 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 553,2 (M+H)⁺.

20 Сполука N²,N⁴-біс((1R,3R)-3-(4-фторфеніл)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



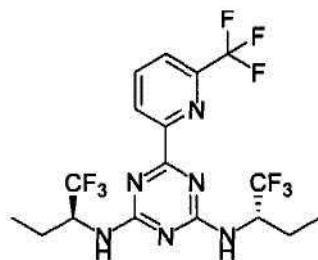
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25-6,93 (m, 8H), 5,64 (m, 2H), 4,82-4,37 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,09-1,98 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 553,2 (M+H)⁺.

25 Сполука 6-(6-трифторметил)піридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (m, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,59 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,34 (m, 3H), 1,42 (m, 6H); LC-MS: маса/заряд 449 (M+H)⁺.

5 Сполука N²,N⁴-біс((S)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



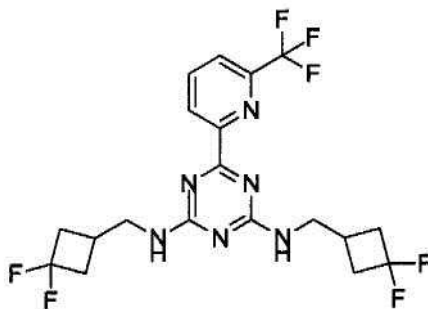
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=8 Гц, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,83 (d, J=8 Гц, 1H), 5,64-5,15 (m, 2H), 4,93-4,71 (m, 2H), 2,0-1,94 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 477 (M+H)⁺.

10 Сполука N²,N⁴-біс((2,2-дифторциклопропіл)метил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,51 (m, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,70-5,38 (m, 2H), 3,81-3,41 (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 437 (M+H)⁺.

15 Сполука N²,N⁴-біс((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



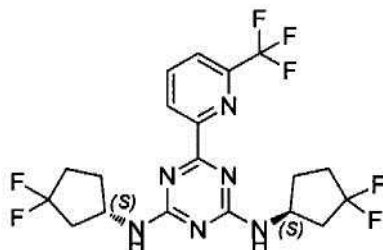
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,84-5,11 (m, 2H), 3,95-3,27 (m, 4H), 2,94-1,99 (m, 10H). LC-MS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



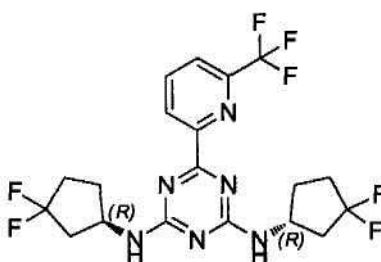
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56-8,48 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 5,76-5,41 (m, 2H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,06 (bs, 4H), 2,63-2,61 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 437,1 (M+H)⁺.

5 Сполука N²,N⁴-біс((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54-8,38 (m, 1H), 7,95 (m 1H), 7,73 (m, 1H), 5,60-5,25 (m, 2H), 4,63-4,42 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,16-1,77 (m, 10H). LCMS: маса/заряд 465,1 (M+H)⁺.

10 Сполука N²,N⁴-біс((R)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



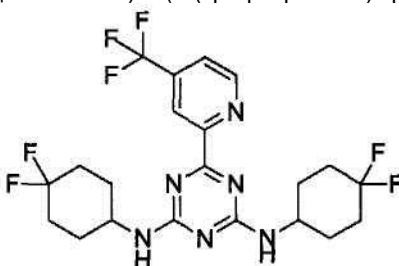
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,48 (m, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,66-5,32 (m, 2H), 4,71-4,49 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 8H), 1,86-1,79 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

15 Сполука N2-((R)-3,3-дифторциклопентил)-N4-((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



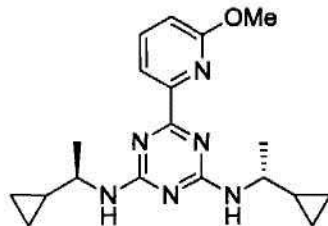
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56-8,48 (m, 1H), 8,02(d, J=8 Гц, 1H), 7,80-7,81 (m, 1H), 5,66-5,32 (m, 2H), 4,71-4,54 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 8H), 1,86-1,81 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

20 Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



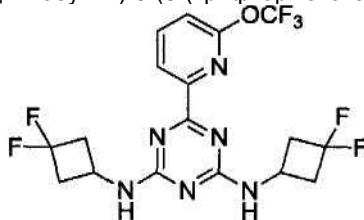
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70-8,62 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 6,70-6,43 (m, 1H), 5,22-3,95 (m, 3H), 2,11-1,69 (m, 16H). LCMS: маса/заряд 493(M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-метоксипіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-7,65 (m, 2H), 7,15-6,98 (m, 1H), 6,34-5,67 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,71-3,48 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 6H), 0,98-0,86 (m, 2H), 0,62-0,26 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 355,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметокси)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



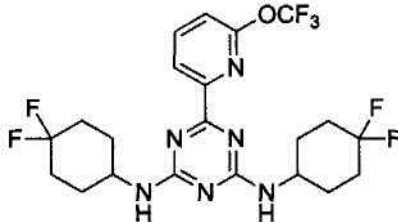
10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,22 (d, J=8 ГцДН), 5,83-5,41 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 2H), 3,05 (d, J=4 Гц, 4H), 2,63-2,54 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 453 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметокси)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33-8,26 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,22 (d, J=8 Гц, 1H), 5,65-5,28 (m, 2H), 4,67-4,52 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,30-1,79 (m, 10H). LCMS: маса/заряд 481 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметокси)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J=8 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,24 (d, J=12 Гц, 1H), 5,44-5,08 (m, 2H), 4,16-3,98 (m, 2H), 2,15-1,65 (m, 16H). LCMS: маса/заряд 509 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45-7,41 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,43-5,07 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 5H), 2,11-2,01 (m, 8H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 473(M+H)⁺.

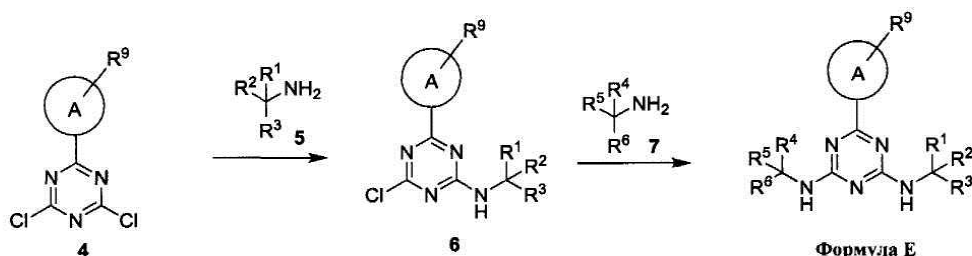
Таблиця 1

Наведені нижче сполуки одержували, здійснюючи процедуру, описану на схемі 1 вище

№ сполуки	Назва	Структура	LCMS	
			Розраховане значення MW	Одержане значення (M+1) ⁺
72	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -ди((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		386,1	387,1
73	6-(6-амінопіридин-2-іл)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -динеопентил-1,3,5-триазин-2,4-діамін		343,2	344,2
74	6-(6-амінопіридин-2-іл)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -діізобутил-1,3,5-триазин-2,4-діамін		315,2	316,2
	6-(6-амінопіридин-2-іл)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс(3-метилбутан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		343,2	344,2

Приклад 2. Одержання діаліфатичних сполук триазину формули Б, де кільце А являє собою заміщений піридин-2-іл або феніл. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 2, наведеної нижче.

Схема 2



5

Стадія 1. Одержання (R)-4-хлор-N-(циклопропілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну. До суміші 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину (600 мг, 2,0 ммоль, 1,0 екв.) і гідрохлоридної солі (R)-1-циклопропілетанаміну (268 мг, 2,2 ммоль, 1,1 екв.) у THF (6 мл) при кімнатній

температурі додавали CsF (608 мг, 4,0 ммоль, 2 екв.) і DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували при 40 °С протягом ночі та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



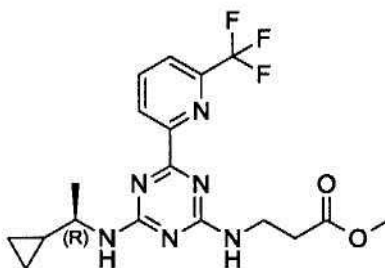
5 LC-MS: маса/заряд 344,1 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(пентан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші (R)-4-хлор-M-(1-циклопропілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну (80 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) і пентан-2-аміну (25 мг, 0,28 ммоль, 1,2 екв.) у THF (2 мл) при кімнатній температурі додавали CsF (70 мг, 0,46 ммоль, 2 екв.) і DIPEA (0,08 мл, 0,46 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували при 60 °С протягом ночі та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



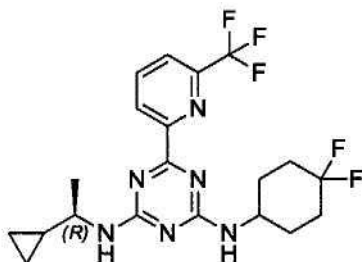
15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,54-8,42 (m, 1H), 8,23 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (t, J=9,5 Гц, 1H), 4,27-3,96 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 3H), 1,22 (d, 6,5 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,01-0,96 (m, 1H), 0,88 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,50-0,29 (m, 3H), 0,26-0,07 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 395,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 2, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.



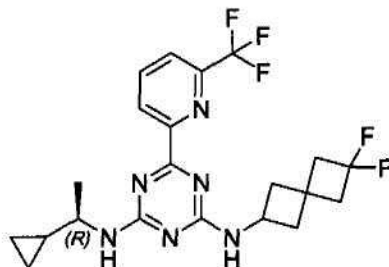
20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,52 (m, 1H), 8,00 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,63 (m, 2H), 3,73 (m, 9H), 2,66 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,01-0,79 (m, 1H), 0,60-0,17 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 411,2 (M+H)⁺.

25 Сполука (R)-N²-((1-циклопропілетил)-N⁴-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



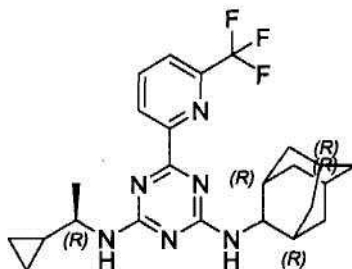
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,66-8,39 (m, 1H), 8,02 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,32-1,54 (m, 9H), 1,29 (m, 3H), 0,95 (s, 1H), 0,70-0,16 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 443,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Сполука N^2 -((R)-1-циклопропілети́л)- N^4 -(6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54-8,49 (m, 1H), 8,01 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,60-5,27 (m, 2H), 4,57-4,37 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,22-1,92 (m, 4H), 1,30 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 0,93 (s, 1H), 0,54-0,29 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 455,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Сполука N^2 -((1R,3R,5R,7R)-адамантан-2-іл)- N^4 -((R)-1-циклопропілети́л)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



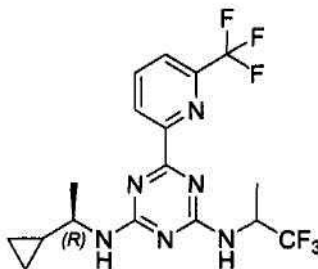
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63-8,34 (m, 1H), 8,00 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,57 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,85-3,32 (m, 1H), 2,22-1,57 (m, 15H), 1,25 (m, 4H), 0,90 (m, 1H), 0,66-0,24 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 459,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Сполука (R)- N^2 -(1-циклопропілети́л)- N^4 -(дициклопропілметил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,49 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,99 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,71-5,05 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,07-0,80 (m, 3H), 0,64-0,19 (m, 12H). LC-MS: маса/заряд 419,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Сполука N^2 -((R)-1-циклопропілети́л)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,91-4,65 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,51-1,15 (m, 6H), 0,93 (s, 1H), 0,74-0,10 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 421,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Сполука (R)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,61-8,46 (m, 1H), 7,99 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 5,75-5,30 (m, 2H), 5,11-4,75 (m, 1H), 3,78-3,54 (m, 1H), 3,46-3,31 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,24-1,19 (m, 1H), 0,98-0,86 (m, 1H), 0,52-0,43 (m, 3H), 0,29 (s, 1H). LC-MS: маса/заряд 441,2 (M+H)⁺.

Сполука (R)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴-(проп-2-ін-1-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55 (m, 1H), 8,01 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,94-5,12 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,59-0,16 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 363,1 (M+H)⁺.

15 Сполука (R)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴-(2-(феноксіетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



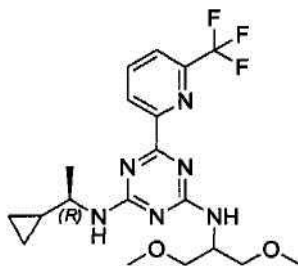
20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 7,00-6,69 (m, 3H), 6,03-5,08 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94-3,71 (m, 2H), 3,53 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,34-1,04 (m, 4H), 0,35 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 445,2 (M+H)⁺.

Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-метоксипропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



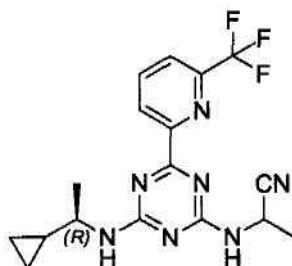
25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,55-5,33 (m, 2H), 4,45-4,29 (m, 2H), 3,68-3,39 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,28-0,93 (m, 6H), 0,60-0,27 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 397,2 (M+H)⁺.

Сполука (R)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴-(1,3-диметоксипропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



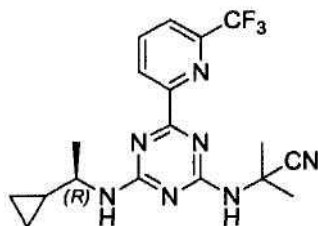
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,47 (m, 1H), 8,05-7,80 (m, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,90-5,06 (m, 2H), 4,57-4,05 (m, 1H), 3,65-3,38 (m, 4H), 3,33 (m, 6H), 1,23 (m, 4H), 0,84 (m, 1H), 0,61-0,05 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 427,2 (M+H)⁺.

Сполука 2-((4-(((R)-1-циклопропілети́л)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)пропанні́трил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,56 (m, 1H), 8,03 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,52 (m, 2H), 5,16-4,85 (m, 1H), 3,76-3,44 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,39-1,21 (m, 3H), 0,95 (s, 1H), 0,65-0,16 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 378,2 (M+H)⁺.

Сполука (R)-2-(4-(1-циклопропілети́ламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)-2-метилпропанні́трил



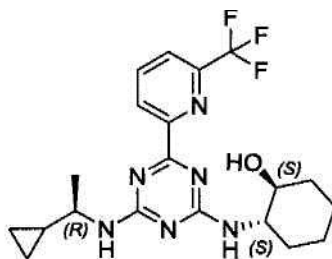
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,03 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,71-5,54 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 1,82 (s, 6H), 1,36-1,25 (m, 4H), 0,97 (d, J=7,7 Гц, 1H), 0,62-0,26 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 392 (M+H)⁺.

Сполука N²-((R)-1-циклопропілети́л)-N⁴-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



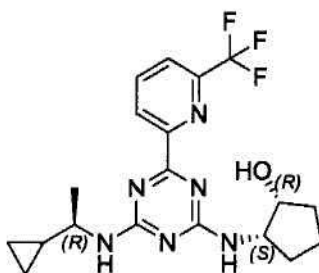
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57-8,47 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,73-5,32 (m, 2H), 4,79-4,60 (m, 1H), 3,99-3,49 (m, 5H), 2,29 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 0,56-0,23 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 395,2 (M+H)⁺.

Сполука (1S,2S)-2-(4-((R)-1-циклопропілети́ламіно)-6-(6-(трифтор-метил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)циклогекса́нол



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,48 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,01 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,67-5,28 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,47-1,23 (m, 8H), 0,92 (s, 1H), 0,62-0,40 (m, 3H), 0,30 (s, 1H). LC-MS: маса/заряд 423,2 (M+H)⁺.

5 Сполука (1R, 2S)-2-(4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)циклопентанол



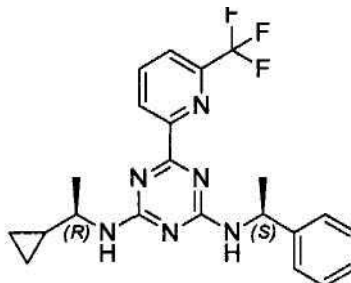
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (m, 1H), 8,01 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (t, J=6,4 Гц, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,95-1,55 (m, 7H), 1,29 (d, J=6,0 Гц, 2H), 0,93 (d, J=7,5 Гц, 1H), 0,66-0,16 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 409,2 (M+H)⁺.

10 Сполука (R)-N²-бензил-N⁴-(1-циклопропілетиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



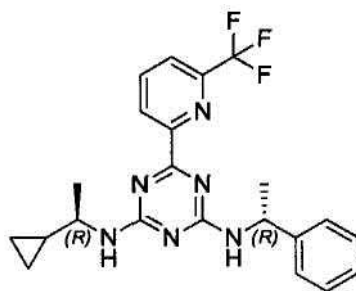
15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,31 (m, 5H), 5,51 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 1,27 (m, 3H), 0,91 (s, 1H), 0,38 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 415,2 (M+H)⁺.

Сполука N²-((R)-1-циклопропілетиламіно)-N⁴-((S)-1-фенілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,45 (t, J=10,4 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,54-7,03 (m, 5H), 5,70 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,28 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,64-0,18 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 429,2 (M+H)⁺.

Сполука N²-((R)-1-циклопропілетиламіно)-N⁴-((R)-1-фенілетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,50-7,02 (m, 5H), 5,78-5,07 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,97 (m, 3H), 0,58-0,15 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 429,2 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-(3-фторфеніл)етил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



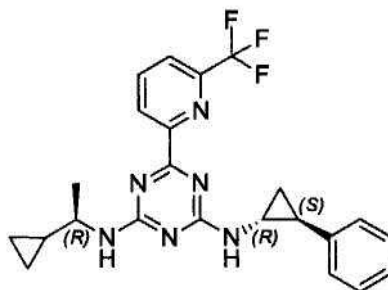
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,55-8,36 (m, 1H), 8,00 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,18-6,90 (m, 3H), 5,71-5,06 (m, 3H), 3,78-3,32 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,34-1,22 (m, 3H), 1,00 (d, J=6,3 Гц, 1H), 0,94-0,72 (m, 1H), 0,54-0,37 (m, 2H), 0,31-0,20 (m, 1H).LC-MS: маса/заряд 447,2 (M+H)⁺.

10 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-(3-(трифторметил)феніл)етил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,42 (m, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,67-7,38 (m, 4H), 5,84-5,49 (m, 1H), 5,49-5,03 (m, 2H), 3,72-3,16 (m, 1H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 1H), 0,73 (m, 1H), 0,53-0,41 (m, 1H), 0,37 (m, 1H), 0,25 (m, 1H).LC-MS: маса/заряд 497,2 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-((1R, 2S)-2-фенілциклопропіл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 5,81-5,05 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,56 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,97 (m, 3H), 0,63-0,18 (m, 4H).LC-MS: маса/заряд 441,2 (M+H)⁺.

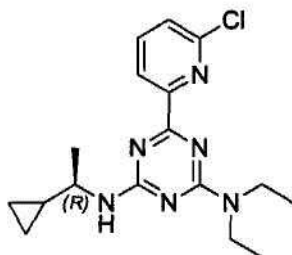
20
25 Сполука (R)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴-(1-фенілциклопропіл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53-8,13 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45-7,04 (m, 5H), 3,30-3,19 (m, 1H), 1,38-1,09 (m, 5H), 1,07-0,75 (m, 3H), 0,43 - -0,09 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 441,2 (M+H)⁺.

Сполука (R)-6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴,N⁴-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін

5



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,62 (m, 5H), 1,42-1,03 (m, 9H), 0,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 0,63-0,17 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 347,2 (M+H)⁺.

Сполука (R)-метил-3-((4-((1-циклопропілетил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)пропаноат

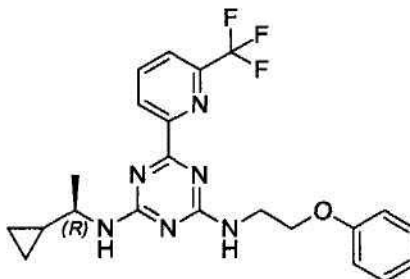
10



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,52 (m, 1H), 8,00 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,63 (m, 2H), 3,73 (m, 9H), 2,66 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,01-0,79 (m, 1H), 0,60-0,17 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 411,2 (M+H)⁺.

Сполука (R)-N²-(1-циклопропілетил)-N⁴-(2-феноксіетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

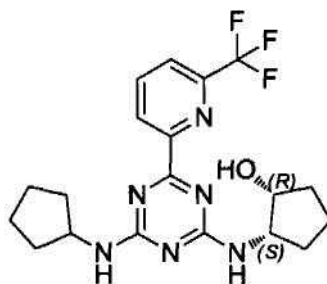
15



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 7,00-6,69 (m, 3H), 6,03-5,08 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94-3,71 (m, 2H), 3,53 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,34-1,04 (m, 4H), 0,35 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 445,2 (M+H)⁺.

Сполука (1R, 2S)-2-((4-((1-циклопентиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)циклопентанол

20



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,63-8,57 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 4,48-4,23 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 9H). LC-MS: маса/заряд 409,3 (M+H).

5 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(тетрагідрофуран-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



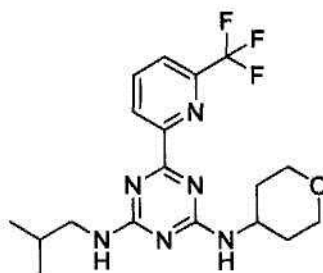
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,68-8,56 (m, 1H), 8,15 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,81-4,43 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 2,74-2,50 (m, 1H), 2,38-1,75 (m, 7H). LC-MS: маса/заряд 431,2 (M+H)⁺.

10 Сполука трет-бутил-3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піролідин-1-карбоксилат



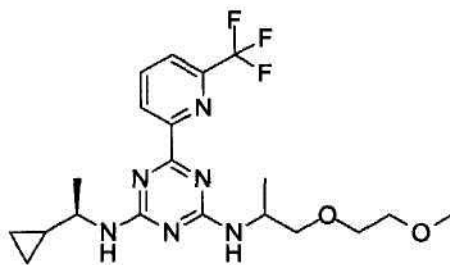
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,62-8,46 (m, 1H), 8,03 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,91-5,19 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,82-3,59 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,43-2,06 (m, 5H), 1,97 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: маса/заряд 530,2 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-ізобутил-N⁴-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



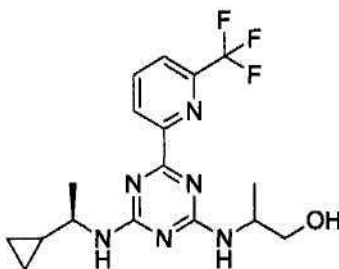
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,7-8,6 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 4,4-4,1 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 3H), 1,63-1,5 (m, 2H), 1,05-0,9 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 397,3 (M+H)⁺.

20 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-(2-метоксіетокси)пропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61-8,42 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,78-5,37 (m, 2H), 4,52-4,22 (m, 1H), 3,79-3,47 (m, 7H), 3,40 (s, 3H), 1,29 (d, J=5,7 Гц, 6H), 0,99-0,80 (m, 1H), 0,61-0,21 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 441 (M+H)⁺.

5 Сполука 2-((4-(((R)-1-циклопропілетил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)пропан-1-ол



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,47 (m, 1H), 8,01 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,62-5,20 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,82-3,49 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 6H), 0,93 (m, 1H), 0,58-0,29 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 383,2 (M+H)⁺.

10 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-ізопропоксипропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,42 (m, 1H), 7,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,92-5,08 (m, 2H), 4,44-4,13 (m, 1H), 3,73-3,27 (m, 4H), 1,27 (m, 6H), 1,17 (d, J=6,1 Гц, 6H), 1,04-0,84 (m, 1H), 0,63-0,16 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 425 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(4-метоксибутан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63-8,48 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,54-5,25 (m, 2H), 4,44-4,22 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 3H), 3,33 (d, J=2,4 Гц, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 5H), 0,93-0,83 (m, 2H), 0,53-0,28 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 411 (M+H)⁺.

20 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-фенілпропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,92 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 5H), 5,50-4,92 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,68-3,39 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,26-1,06 (m, 8H), 0,52-0,28 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-морфолінопропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



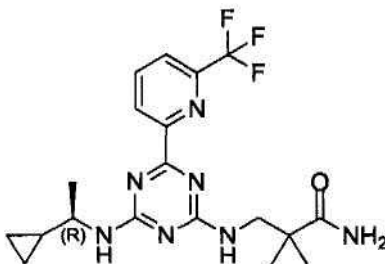
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51-8,50 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 6,39-5,86 (m, 2H), 4,44 (m, 7H), 3,79-3,52 (m, 5H), 3,25-2,53 (m, 5H), 0,95 (s, 1H), 0,54-0,26 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 452 (M+H)⁺.

10 Сполука N²-((R)-1-циклопропілетил)-N⁴-(1-піперидин-1-іл)пропан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54-8,51 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,66-6,17 (m, 1H), 5,72-5,54 (m, 1H), 4,84-4,44 (m, 1H), 4,21 (s, 5H), 3,67-2,63 (m, 7H), 1,77 (d, J=5,2 Гц, 4H), 1,53 (s, 2H), 0,93(d, J=4 Гц, 1H), 0,52-0,27 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 450 (M+H)⁺.

15 Сполука (R)-3-((4-((1-циклопропілетил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2,2-диметилпропанамід



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52-8,37 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,87-7,75 (m, 1H), 6,01-5,22 (m, 2H), 4,26-3,53 (m, 3H), 2,32-1,45 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 8H), 1,23-1,21 (m, 1H), 0,97-0,28 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 424 (M+H)⁺.

20 Сполука 3-((4-((R)-1-циклопропілетил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)бутаннітрил

25



- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7. 80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,64-5,17 (m, 2H), 4,55-4,32 (m, 1H), 3,70-3,51 (m, 1H), 2,87-2,69 (m, 2H), 1,46 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,33-1,25 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,55-0,30 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 392 (M+H)⁺.
Сполука (R)-3-((4-((1-циклопропіл)етил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2,2-диметилпропаннітрил



- 10 ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J=8 Гц, 1H), 3,73-3,62 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 7H), 1,37-1,35 (m, 3H), 0,75-0,69 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,40-0,34 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 406 (M+H)⁺.
Сполука 1-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол



- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,68 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,83-3,03 (m, 3H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,19-1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,30 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 433 (M+H)⁺.
Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(4-фторфеніл)азетидин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,05-8,37 (m, 1H), 8,31-7,54 (m, 2H), 7,60-6,68 (m, 4H), 5,49-4,41 (m, 4H), 3,80-3,35 (m, 2H), 2,55-2,12 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 510 (M+H)⁺.
Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(піридин-2-іл)азетидин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,26 (m, 2H), 5,77 (m, 1H), 4,99-4,34 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 2,42-1,71 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 493 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)- N⁴-(1-(піридин-3-іл)азетидин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,50 (d, J=8 Гц, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J=8 Гц, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,80-6,79 (m, 1H), 6,15-5,34 (m, 2H), 5,14-4,51 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,30-2,11 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 493 (M+H)⁺.

10 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-((1r,3r)-3-(4-фторфеніл)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,21-8,01 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,04 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,89-4,35 (m, 2H), 3,88-3,40 (m, 1H), 3,00-1,75 (m, 11H). LC-MS: маса/заряд 509 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-((1s,3s)-3-(4-фторфеніл)циклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,42 (m, 1H), 8,02 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,01 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5,82-5,20 (m, 2H), 4,83-4,37 (m, 2H), 3,40-3,11 (m, 1H), 3,00-1,75 (m, 10H). LC-MS: маса/заряд 509 (M+H)⁺.

20 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3-фенілциклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



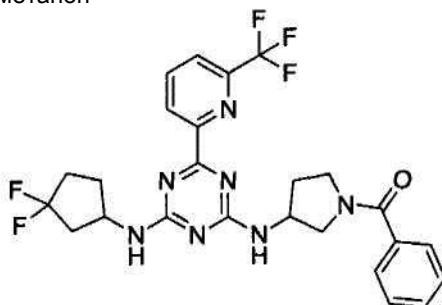
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,42 (m, 1H), 8,01 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,23 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,07-5,20 (m, 2H), 4,90-4,40 (m, 2H), 4,13-3,56 (m, 1H), 2,75-1,75 (m, 10H). LC-MS: маса/заряд 491 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-метилпіролідін-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62-8,48 (m, 1H), 8,09-7,94 (m, 1H), 7,80 (t, J=7,4 Гц, 1H), 4,91-4,27 (m, 2H), 3,42-2,56 (m, 9H), 2,44-2,22 (m, 4H), 2,00-1,57 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 444 (M+H)⁺

10 Сполука 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піролідін-1-іл)(феніл)метанон



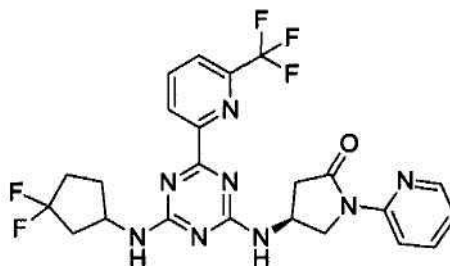
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76-8,35 (m, 1H), 8,10-7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,43 (d, J=6,5 Гц, 3H), 5,75-5,29 (m, 2H), 4,86-3,77 (m, 4H), 3,70-3,23 (m, 2H), 2,79-1,74 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 534 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-(1-бетилпіролідін-3-іл)-N⁴ -((3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



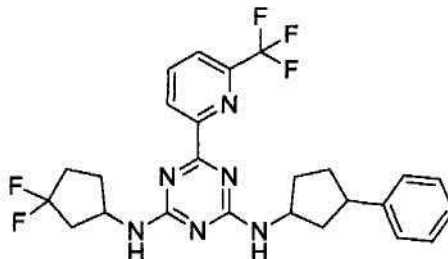
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,62-8,40 (m, 1H), 8,12-7,93 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,57-7,28 (m, 5H), 6,23-5,45 (m, 2H), 5,07-3,75 (m, 4H), 3,06-2,40 (m, 4H), 2,38-1,60 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 520 (M+H)⁺.

20 Сполука (4S)-4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-он



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66-8,29 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 1H), 5,73 (m, 2H), 5,00-4,40 (m, 3H), 4,24-4,05 (m, 1H), 3,15 (m, 6,3 Гц, 1H), 2,85-2,51 (m, 2H), 2,21 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 521 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3-фенілциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



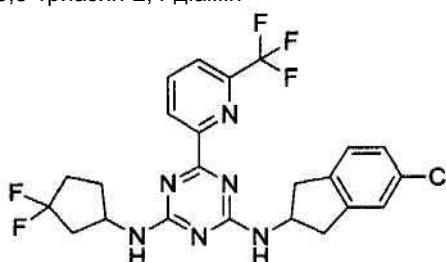
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,48 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,80 (d, J=4 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 2H), 5,63-5,31 (m, 2H), 4,70-4,56 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,65-2,04 (m, 9H), 1,81 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 505 (M+H)⁺.

10 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



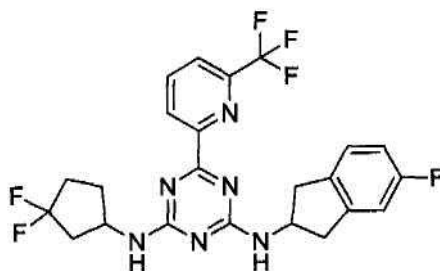
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,64-8,46 (m, 1H), 8,01 (d, J=12,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (m, 3H), 5,76-5,31 (m, 2H), 5,02-4,44 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,68-2,58(m, 1H), 2,31-2,09 (m, 4H), 1,85-1,84 (m, 1H), 1,25 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 477(M+H)⁺.

15 Сполука N²-(5-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

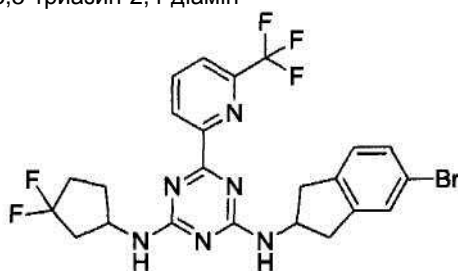


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,48 (m, 1H), 8,01 (d, J=8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,02-5,36 (m, 2H), 5,05-4,43(m, 2H), 3,48-3,32 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,36-2,10 (m, 4H), 1,99-1,82 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 511 (M+H)⁺.

20 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,47 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 2H), 5,75-5,30 (m, 2H), 5,06-4,44 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,95-2,62 (m, 3H), 2,33-2,05 (m, 4H), 1,87-1,82 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 495 (M+H)⁺.
Сполука N²-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,47 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,52-7,29 (m, 2H), 7,18-7,00 (m, 1H), 5,70-5,30 (m, 2H), 5,03-4,48 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,96-2,63 (m, 3H), 2,35-2,07 (m, 4H), 1,87-1,25 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 556 (M+H)⁺.
Сполука 2-((4-(3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл) аміно)-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбонітрил



- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,47 (m, 1H), 8,01 (d, J=8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=4 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 5,77-5,34 (m, 2H), 5,07-4,56 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,32-2,04 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 502 (M+H)⁺.
Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(5-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69-8,46 (m, 1H), 8,00 (d, J=8 Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 5,76-5,33 (m, 2H), 5,02-4,78 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,93-2,62 (m, 4H), 2,31-2,10 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 507 (M+H)⁺.
Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-6-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,64-8,35 (m, 2H), 8,07-7,76 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,86-5,30 (m, 2H), 5,01-4,54 (m, 2H), 3,62-2,60 (m, 5H), 2,40-1,86 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 478,2 (M+H)⁺.

5 Сполука N²-(4,6-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55-8,46 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,80 (d, J=8 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,03-5,38 (m, 2H), 5,03-4,43 (m, 2H), 3,48-3,25 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,31-2,29 (d, J=8 Гц, 2H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 635 (M+H)⁺.

10 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-фенілпіролідін-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61-8,49 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,74-6,70 (t, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,73-5,33 (m, 2H), 4,91-4,48 (m, 2H), 3,75-3,28 (m, 4H), 2,62-1,87 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(піридин-2-іл)піролідін-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

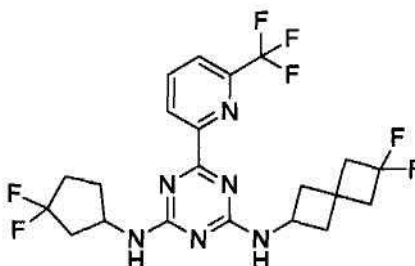


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,44 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,59 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,84-4,30 (m, 4H), 4,07-3,51 (m, 4H), 2,83-1,97 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 507 (M+H)⁺.

20 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(піримідин-2-іл)піролідін-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,64-8,48 (m, 1H), 8,34-8,33 (m, 2H), 8,04-7,38 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 5,73-5,35 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,79-3,58 (m, 3H), 2,90-2,61 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 6H), 1,88-1,82 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 508 (M+H)⁺.
 Spoluка N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,66-8,39 (m, 1H), 8,02 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,73-5,20 (m, 2H), 4,80-4,30 (m, 2H), 2,83-1,78 (m, 14H). LC-MS: маса/заряд 491 (M+H)⁺.
 Spoluка 1-((4-(4,4-дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол



- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63-8,45 (m, 1H), 8,24 (t, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,57-7,10 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,03-4,04 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,93-1,85 (m, 4H), 1,62 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,12 (s, 6H). LC-MS: маса/заряд 447 (M+H)⁺.
 Spoluка N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55-8,48 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,44-5,12 (m, 2H), 4,26-4,01 (m, 4H), 3,74-3,52 (m, 2H), 2,20-1,83 (m, 8H), 1,73-1,50 (m, 4H); LCMS: маса/заряд 459,2 (M+H)⁺.
 Spoluка трет-бутил-4-((4-(4,4-дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піперидин-1-карбоксилат



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48-8,40 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 5,56-5,15 (m, 2H), 4,18-3,85 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,10-1,54 (m, 9H), 1,40 (m, 12H). LCMS: маса/заряд 558,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Сполука 1-(4((4-(4,4-дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піперидин-1-іл)етанон



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,57-5,14 (m, 2H), 4,54-3,83 (m, 4H), 3,25-2,83 (m, 4H), 2,24-2,05 (m, 7H), 1,77-1,44 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 500,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Сполука N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,58-8,48 (m, 1H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,80 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,56-5,18 (m 2H), 4,25-3,95 (m, 4H), 3,64-3,45 (m, 2H), 2,26-1,55 (m, 15H). LCMS: маса/заряд 536,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Сполука N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,66-8,39 (m, 1H), 8,14-7,94 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,04-5,01 (m, 2H), 4,74-3,74 (m, 2H), 2,79-2,42 (m, 6H), 2,31-1,96 (m, 6H), 1,85-1,50 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Сполука N^2 -(3,3-дифторциклобутил)- N^4 -(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 8,02 (d, J=8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=4Гц, 1H), 5,77-5,14 (m, 2H), 4,53-3,96 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,69 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 465 (M+H)⁺

5 Сполука N²-(4,4-дифторциклогексил)- N⁴-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48-8,56 (m, 1H), 8,01 (d, J=4Гц, 1H), 7,80 (d, J=4Гц, 1H), 5,63-5,13 (m, 2H), 4,72-3,97 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,14-1,86 (m, 9H), 1,74 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 479 (M+H)⁺.

10 Сполука (R)-6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N³-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-іл)- N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін




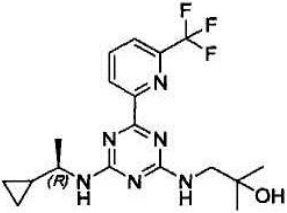


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40-8,34 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,53 (d, J=8 Гц, 1H), -6,15-5,83 (m, 1H), 5,77-5,31 (m, 2H), 5,17-4,76 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 3H); LC-MS: маса/заряд 469 (M+H)⁺.

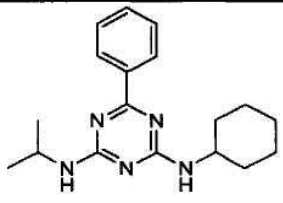
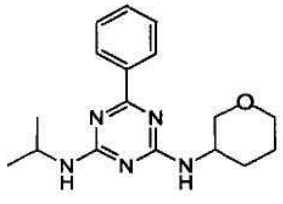
15 Сполука (R)-6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N²-(4,4-дифторциклогексил)- N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (m, 2H), 8,13-7,92 (m, 2H), 7,78-7,59 (m, 1H), 5,21-4,76 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,23-1,45 (m, 8H), 1,42-1,25 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 437 (M+H)⁺.

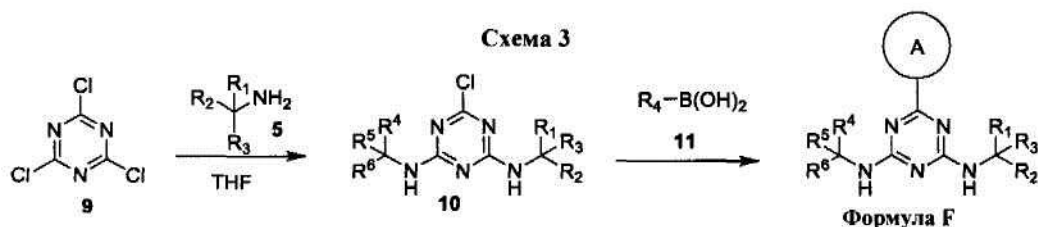
20 Таблиця 2. Наступні цільові сполуки одержували за допомогою процедури, описаної у схемі 2 вище.

ID сполуки	Назва	Структура	LCMS	
			Розрахова не значення MW	Одержана не значення я (M+1) ⁺
12	1-(4-((R)-1-циклопропілетиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)пропан-2-ол		382,2	383,2
10	1-(4-(1-циклопропілетиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)-2-метилпропан-2-ол		396,2	397,2
24	(R)-N ² -(1-циклопропілетил)-N ⁴ -(піридин-2-ілметил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		415,2	416,2
25	N ² -((R)-1-циклопропілетил)-N ⁴ -(1-(піридин-2-іл)етил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		429,2	430,2

	<i>N</i> ² -циклогексил- <i>N</i> ⁴ -ізопропіл-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін		311,2	312,2
69	<i>N</i> ² -ізопропіл-6-феніл- <i>N</i> ⁴ -(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		313,2	314,2

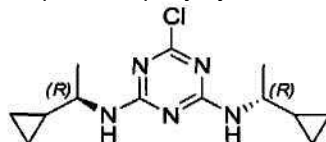
Приклад 3. Одержання діаліфатичних сполук триазину формули F. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 3, наведеної нижче.

5



Стадія 1. Одержання 6-хлор- *N*², *N*⁴-біс((*R*)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (2 г, 10,9 ммоль, 1 екв.) і гідрохлориду (*R*)-1-циклопропілетанаміну (2,7 г, 22,8 ммоль, 2,1 екв.) в ацетоні (50 мл) додавали DIPEA (4,5 мл, 27,3 ммоль, 2,5 екв.) і CsF (3,3 г, 21,8 ммоль, 2,0 екв.). Суміш перемішували при 40 °C протягом 3 год. І потім при 50 °C протягом додаткових 3 год. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.

10

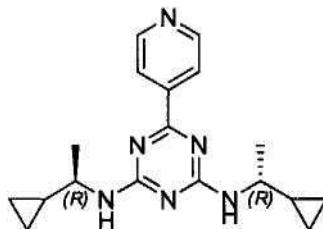


15

LC-MS: маса/заряд 282,1 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання *N*²,*N*⁴-біс((*R*)-1-циклопропілетил)-6-(піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші 6-хлор-*N*²,*N*⁴-біс((*R*)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (100 мг, 0,36 ммоль), піридин-4-ілборонової кислоти (66 мг, 0,52 ммоль) і K₂CO₃ (99 мг, 0,72 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл) і воді (1 мл), перемішану при к.т. в атмосфері азоту, як одну порцію додавали Pd(PPh₃)₄ (42 мг, 0,036 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш розділяли між водою та EtOAc. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.

20

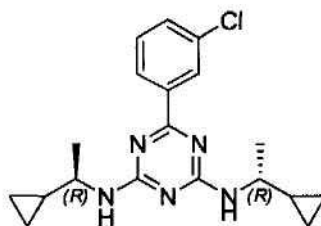


25

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,61-7,28 (m, 6H), 3,58-3,39 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 3H), 1,02-0,89 (m, 2H), 0,48-0,26 (m, 6H), 0,20-0,10 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 325,2 (M+H)⁺.

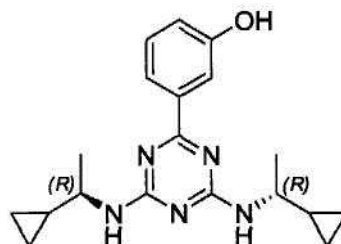
Процедуру, наведену вище, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука 6-(3- хлорфеніл)-*N*²,*N*⁴-біс((*R*)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5 8,30-8,14 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 3,70-3,43 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 6H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,49-0,30 (m, 6H), 0,26-0,11 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 358,2 (M+H)⁺.

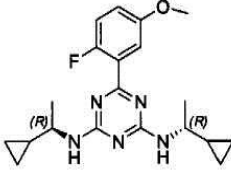
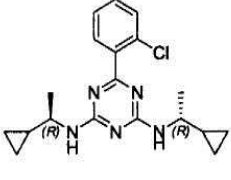
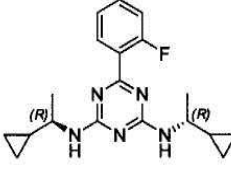
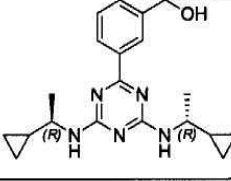
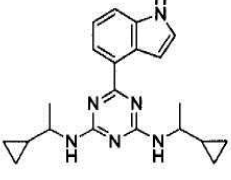
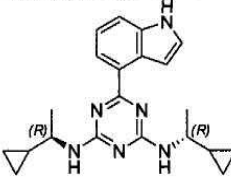
5 Сполука 3-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)фенол



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99-7,64 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,78-5,04 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,27 (d, J=4,3 Гц, 6H), 0,89 (d, J-3,6 Гц, 2H), 0,43 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 340,2 (M+H)⁺.

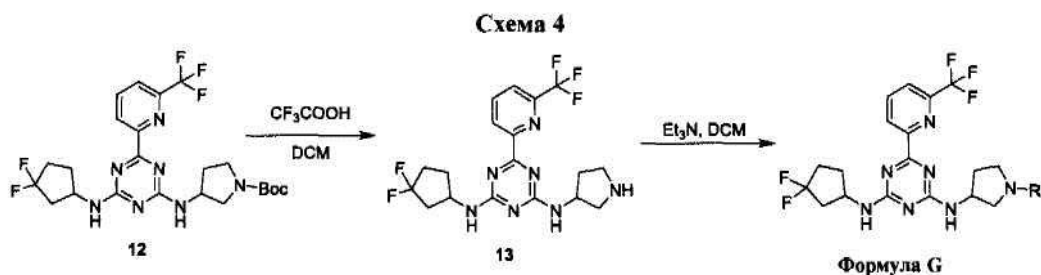
10 Таблиця 3. Наступні цільові сполуки одержували за допомогою процедури, описаної у схемі 3 вище.

ID сполуки	Назва	Структура	LCMS	
			Розрахована не значення MW	Одержана не значення (M+1) ⁺
92	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс((<i>R</i>)-1-циклопропілетиламіно)-6-(піридин-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		324,2	325,2

78	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс((<i>R</i>)-1-циклопропілетил)-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		371,2	372,2
66	6-(2-хлорфеніл)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс((<i>R</i>)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		357,2	358,2
77	6-(2-фторфеніл)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс((<i>R</i>)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		341,2	342,2
82	(3-(4,6-біс((<i>R</i>)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)феніл)метанол		353,2	354,2
	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс(1-циклопропілетил)-6-(1 <i>H</i> -індол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		362,2	363,2
	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁴ -біс((<i>R</i>)-1-циклопропілетил)-6-(1 <i>H</i> -індол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін		362,2	363,2

Приклад 4. Одержання діаліфатичних сполук триазину формули G. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 4, наведеної нижче.

5



- Стадія 1. Одержання N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(піролідин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину трет-бутил-3-(4-(3,3-дифторциклопентиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (160 мг, 0,3 ммоль) у DCM (3 мл) при 0 °C додавали TFA (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім концентрували. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним NaHCO₃ і сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і потім концентрували з одержанням потрібного продукту, який застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.



10

LC-MS: маса/заряд 430,2 (M+H)⁺.

- Стадія 2. Одержання N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Суміш N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(піролідин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (20 мг, 0,05 ммоль), Et₃N (9,4 мг, 0,09 ммоль), MsCl (6 мг, 0,06 ммоль) у DCM (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували та залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,62-8,46 (m, 1H), 8,04 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,79-5,38 (m, 2H), 4,80-4,53 (m, 2H), 3,76-3,52 (m, 2H), 3,39-3,23 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,22-1,18 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 508,1 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену вище, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідного вихідного матеріалу.

- Сполука метил-3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піролідин-1-карбоксилат



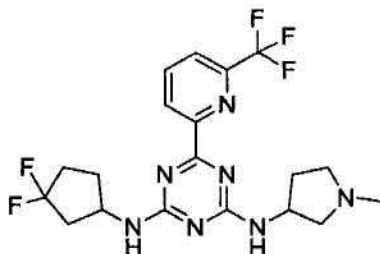
- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,58-8,48 (m, 1H), 8,02 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,94-5,18 (m, 2H), 4,72-4,47 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,44-3,28 (m, 1H), 2,45-1,80 (m, 7H). LC-MS: маса/заряд 488,2 (M+H)⁺.

- Сполука 1-(3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піролідин-1-іл)етанон



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (m, 1H), 8,07 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,85 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,84-4,30 (m, 2H), 3,97-3,52 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,50-2,22 (m, 3H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,25 (s, 3H). LC-MS: маса/заряд 472,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

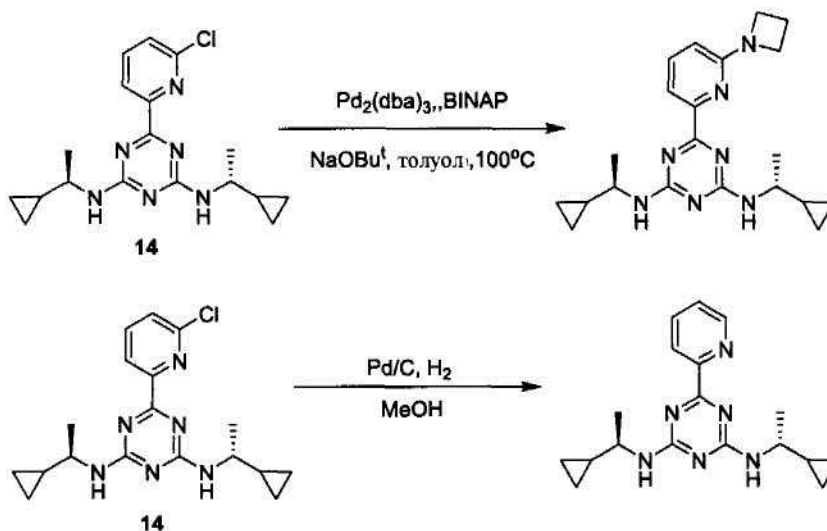
- 5 Сполука N^2 -(3,3-дифторциклопентил)- N^4 -(1-метилпіролідин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін. До розчину трет-бутил-3-(4-(3,3-дифторциклопентиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піролідин-1-карбоксилату (25 мг, 0,05 ммоль) у THF (3 мл) при 0 °С додавали LiAlH_4 (5 мг, 0,14 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., потім при к.т. протягом 30 хв. і, нарешті, при 60 °С протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,55 (m, 1H), 8,08-7,93 (m, 1H), 7,80 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,47-2,87 (m, 3H), 2,69 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,84 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 444,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 5. Одержання діаліфатичних сполук триазину. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 5, наведеної нижче.

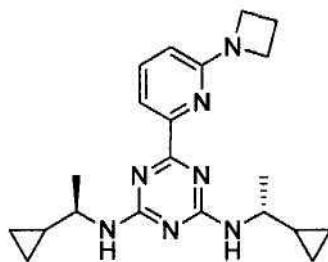
Схема 5



20

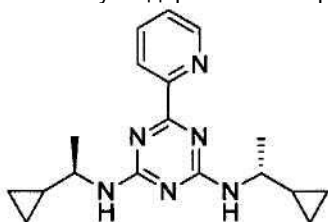
- Стадія 1. Одержання 6-(6-(азетидин-1-іл)піридин-2-іл)- N^2 , N^4 -біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Суміш 6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N^2 , N^4 -біс((R)-1 -циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (40 мг, 0,11 ммоль), азетидину (7,6 мг, 0,13 ммоль), 2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (6,9 мг, 0,01 ммоль), трет-бутоксиду натрію (15 мг, 0,16 ммоль) і трис(добензиліденацетон)-дипаладію (10,2 мг, 0,01 ммоль) у толуолі (3 мл) перемішували при 100 °С в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.

25



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,49 (s, 1H), 7,72-7,53 (m, 2H), 6,56 (d, J=7,4, 1H), 4,11 (t, J=7,4, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,42 (p, J=7,4, 2H), 1,30 (d, J=6,5, 6H), 0,98 (s, 2H), 0,67-0,13 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 380,2 (M+H)⁺.

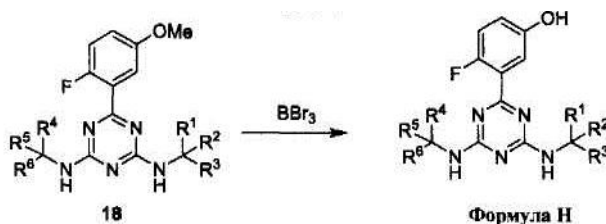
Стадія 2. Одержання N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (20 мг, 0,05 ммоль) у метанолі (2 мл) в атмосфері азоту додавали Pd/C (2 мг). Суміш потім перемішували при кімнатній температурі під балоном з воднем протягом ночі. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



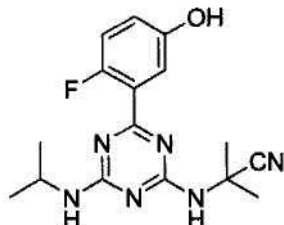
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,82-8,03 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 3,79-3,45 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,3 Гц, 6H), 1,07-0,84 (m, 2H), 0,55-0,05 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 325,2 (M+H)⁺.

Приклад 6. Одержання діаліфатичних сполук триазину формули Н. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 6, наведеної нижче.

Схема 6



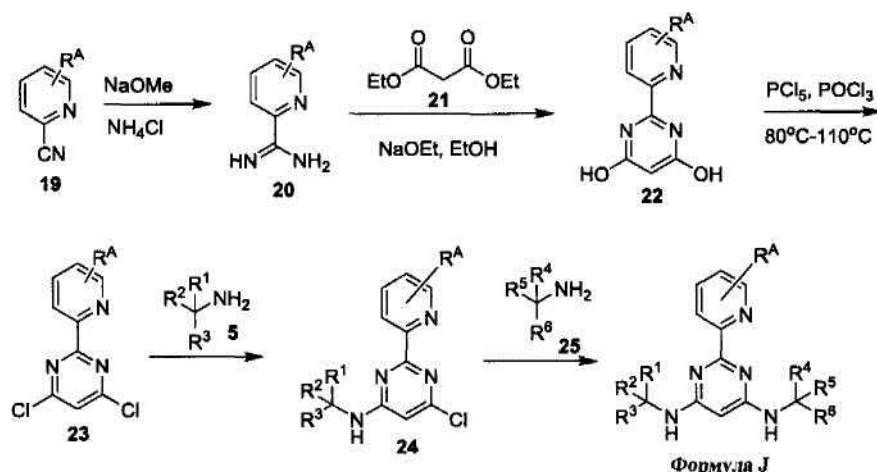
Стадія 1. Одержання 2-((4-(2-фтор-5-гідроксифеніл)-6-(ізопропіламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропаннітрилу. До розчину 2-((4-(2-фтор-5-метоксифеніл)-6-(ізопропіламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропаннітрилу (200 мг, 0,6 ммоль) у безводному DCM (3 мл) при -65 °С краплями додавали BBr₃ (0,6 мл) і реакційну суміш перемішували при даній температурі протягом 20 хв. Суміш повільно нагрівали до 0 °С, і перемішували протягом 10 хв., і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили крижаним насич. вод. NaHCO₃ до значення pH=8. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 6,96 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,72 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,26 (d, J=6,1 Гц, 6H). LC-MS: маса/заряд 331,2 (M+H)⁺.

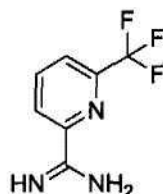
Приклад 7. Одержання діаліфатичних сполук піримідину формули J. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 7, наведеної нижче.

Схема 7



Стадія 1. Одержання 6-(трифторметил)піколінімідаміду. До розчину 6-(трифторметил)піколінонітрилу (50 мг, 0,3 ммоль, 1 екв.) в EtOH (3 мл) при 0 °C додавали NaOMe (1,6 мг, 0,03 ммоль, 0,1 екв.). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. з наступним додаванням NH₄Cl (21 мг, 0,39 ммоль, 13 екв.).

5 Одержану суміш перемішували при 90 °C протягом 1 год. і охолоджували до кімнатної температури. pH суміші регулювали до 9 насиченим водним NaHCO₃ і потім екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



10 LC-MS: маса/заряд 190,1 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4,6-діолу. До розчину натрію (366 мг, 15,9 ммоль, 5,0 екв.) у безводному EtOH (6 мл) краплями додавали розчин 6-(трифторметил)піколінімідаміду (600 мг, 3,2 ммоль) в EtOH. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. з наступним додаванням діетилмалонату (1 мл, 6,4 ммоль, 2,0 екв.). Суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі та потім охолоджували до кімнатної температури.

15 pH одержаної суміші регулювали до 7 за допомогою 1N вод. розчину HCl. Суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали водою. Тверду речовину суспендували в MeOH і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту, який безпосередньо застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.



20

LC-MS: маса/заряд 256,0 (M-H)⁻.

Стадія 3. Одержання 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідину.

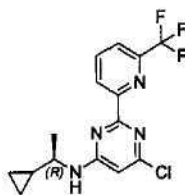
Розчин 2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4,6-діолу (1 г, 3,9 ммоль) в POCl₃ (6 мл) перемішували при 90 °C протягом ночі та потім концентрували для видалення леткої речовини. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.

25



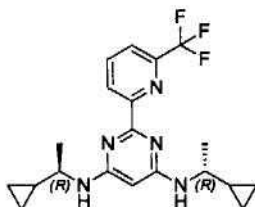
LC-MS: маса/заряд 294,0 (M+H)⁺.

- Стадія 4. Одержання (R)-6-хлор-N(1-циклопропілетил)-2-(6-(трифторметил)-піридин-2-іл)піримідин-4-аміну. До розчину 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідину (80 мг, 0,27 ммоль, 1 екв.) у THF (3 мл) додавали (R)-1-циклопропілетанамін (0,06 мл, 0,6 ммоль, 2,2 екв.) та Et₃N (0,07 мл, 0,54 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



LC-MS: маса/заряд 343,1 (M+H)⁺.

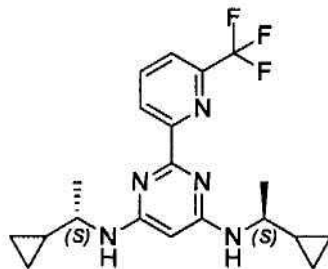
- Стадія 5. Одержання N₄,N₆-біс((R)-1-циклопропілетил)-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4,6-діаміну. До розчину (R)-6-хлор-N(1-циклопропілетил)-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4-аміну (50 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) у DMSO (2 мл) додавали гідроклорид (R)-1-циклопропілетанаміну (22 мг, 0,18 ммоль, 1,2 екв.) і DIPEA (0,08 мл, 0,45 ммоль, 3 екв.). Суміш опромінювали у мікрохвильовій печі при 160 °C протягом 1,5 год. Після додавання (R)-1-циклопропілетанаміну (0,18 ммоль, 1,2 екв.) одержану суміш перемішували та опромінювали в мікрохвильовій печі при 160 °C протягом додаткових 2 год. Суміш охолоджували до к.т. і потім розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали за допомогою стандартного способу з одержанням потрібного продукту.



- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,19 (m, 3H), 3,13 (d, J=6,3 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0,96-0,72 (m, 2H), 0,52-0,33 (m, 4H), 0,33-0,10 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

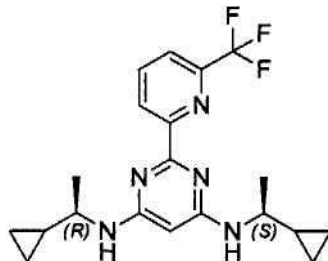
Процедуру, наведену вище, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N⁴,N⁶-біс((S)-1-циклопропілетил)-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4,6-діамін



- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 (m, 3H), 3,22 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,40-1,15 (m, 6H), 0,95 (m, 2H), 0,61-0,44 (m, 4H), 0,31 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

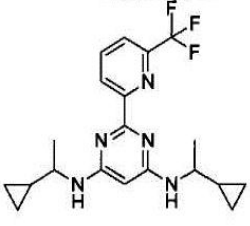
Сполука N⁴-((R)-1-циклопропілетил)-N⁶-((S)-1-циклопропілетил)-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4,6-діамін



- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,49 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 (m, 3H), 3,22 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,68-1,25 (m, 6H), 0,97 (m, 2H), 0,61-0,44 (m, 4H), 0,31 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 392,2 (M+H)⁺.

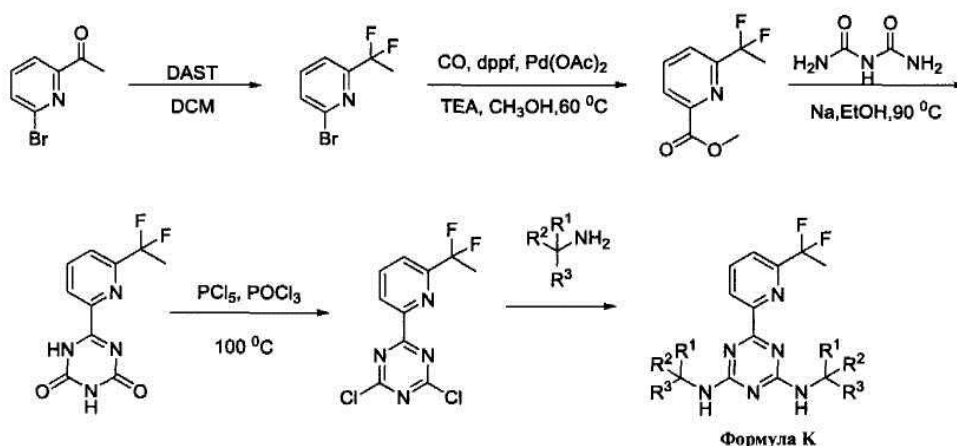
Таблиця 7

Наступні сполуки одержували за допомогою процедури, описаної на схемі 7 вище

ID сполуки	Назва	Структура	LCMS	
			Розраховане значення MW	Одержане значення (M+1) ⁺
	<i>N^d,N^b-біс(-1-циклопропілетил)-2-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піримідин-4,6-діамін</i>		391,2	392,2

Приклад 9. Одержання симетричних діаліфатичних сполук триазину формули К.
Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 9, наведеної нижче.

Схема 9



5

Стадія 1. Одержання 2-бром-6-(1,1-дифторетил)піридину.

До розчину 1-(6-бромпіридин-2-іл)етанону (26 г, 130 ммоль) у сухому DCM (150 мл) при 0 °C краплями додавали DAST (84 мл, 650 ммоль) протягом 30 хв. Потім забезпечували повільне нагрівання реакційної суміші до к.т. і перемішували до завершення реакції. Одержану суміш повільно виливали на лід (300 г) і екстрагували за допомогою DCM (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 2-бром-6-(1,1-дифторетил)піридину. LC-MS: маса/заряд 222,0 (M+H)⁺.

10

Стадія 2. Одержання метил-6-(1,1-дифторетил)піколінату.

До розчину 2-бром-6-(1,1-дифторетил)піридину (30,2 г, 136 ммоль) в MeOH (300 мл) додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен (7,5 г, 13,6 ммоль), триетиламін (28,4 мл, 204 ммоль) і Pd(OAc)₂ (1,52 г, 6,7 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері CO (60 фунтів/кв. дюйм) протягом 16 год. Одержану суміш фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-6-(1,1-дифторетил)піколінату. LC-MS: маса/заряд 202,2 (M+H)⁺.

15

Стадія 3. Одержання 6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-(1H, 3H)-діону. До розчину NaOEt в EtOH (щойно приготований з натрію (1,9 г, 82,6 ммоль) та EtOH (150 мл)) додавали метил-6-(1,1-дифторетил)піколінат (2,8 г, 28 ммоль) і біурет (14,0 г, 70 ммоль). Суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. і концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду (50 мл). pH одержаної суміші регулювали до 7 за допомогою 1N HCl і потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою та сушили

20

під високим вакуумом з одержанням 6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону. LC-MS: маса/заряд 255,1 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину.

До розчину 6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-(1H, 3H)-діону (6 г, 25 ммоль) у POCl₃ (60 мл) додавали PCl₅ (26 г, 125 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 2,16 (q, 3H).

LC-MS: маса/заряд 292,1 (M+H)⁺.

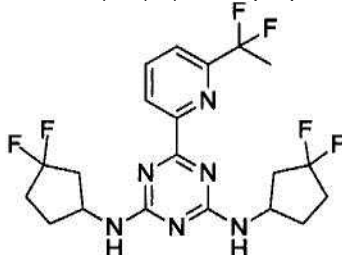
Стадія 5. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину (582 мг, 2,0 ммоль, 1,0 екв.) і гідрохлориду 4,4-дифторциклогексанаміну (752 мг, 4,4 ммоль, 2,2 екв.) у THF (12 мл) при к.т. додавали CsF (1,2 г, 8,0 ммоль, 2 екв.) і DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль, 4 екв.). Суміш перемішували при 60 °C протягом ночі та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32-8,40 (m, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 5,07-5,46 (m, 2H), 3,99-4,18 (m, 2H), 1,71-2,17 (m, 19H). LC-MS: маса/заряд 489,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 9, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32-8,43 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,78 (bs, 1H), 5,28-5,70 (m, 2H), 4,54-4,71 (m, 2H), 1,72-2,65 (m, 15H). LC-MS: маса/заряд 461,2 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

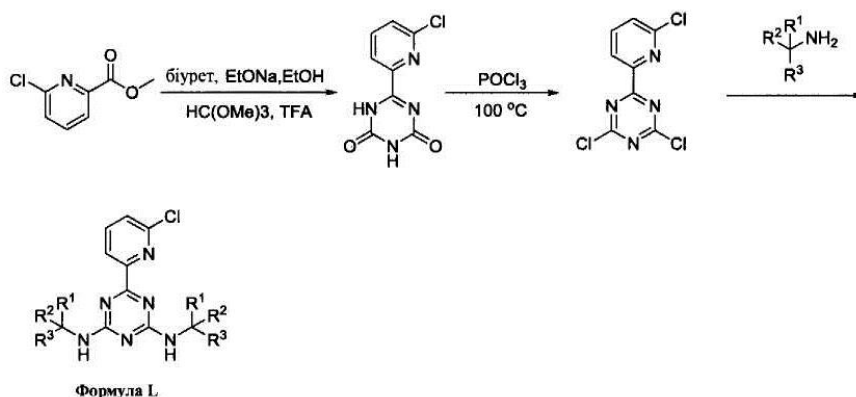


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35-8,42 (m, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 5,42-5,85 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 2H), 3,04 (bs, 4H), 2,62 (bs, 4H), 2,04-2,16 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 433,2 (M+H)⁺.

Приклад 10. Одержання симетричних діаліфатичних сполук триазину формули L.

Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 10, наведеної нижче.

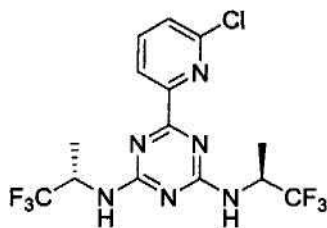
Схема 10



Стадія 1. Одержання 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону. До сухої тригорлої круглодонної колби додавали біурет (14,8 г, 0,14 моль), метил-6-хлорпіколінат (21 г, 0,12 моль) та EtOH (250 мл). Суміш дегазували за допомогою N₂ трічі та потім перемішували при 25 °C протягом 20 хв. Потім забезпечували підвищення температури до 50 °C з наступним додаванням HC(OMe)₃ (17 мл, 0,14 моль) і TFA (1,37 г, 0,01 моль). Реакційну суміш (блідо-жовта завись) перемішували при цій температурі протягом 30 хв. з наступним додаванням краплями розчину NaOEt в EtOH (20 ваг. %, 163 г, 0,48 моль). Одержану жовтувату згущену завись кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. до завершення реакції. Суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли водою (200 мл) і концентрували при зниженому тиску для видалення залишку етанолу. Потім до залишку (при помішуванні) додавали воду (300 мл) з одержанням прозорого коричневого розчину. Розчин охолоджували до 10 °C і pH повільно регулювали до 1 за допомогою 6N HCl. Одержану суміш перемішували протягом ще 2 год. і фільтрували. Осад на фільтрі промивали за допомогою вод. HCl (pH=1), збирали та суспендували в DCM (300 мл). Суспензію перемішували при к.т. протягом 2 год., фільтрували та сушили з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 225,0 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину. Процедура була такою самою, як на стадії 3 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 260,9 (M+H)⁺.

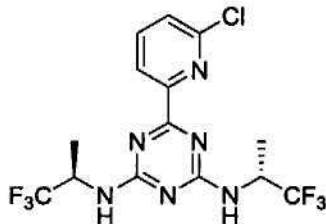
Стадія 3. Одержання 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R),-1,1,1,і-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Суміш 2,4-дихлор-6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазину (0,27 г, 1,04 моль), гідрохлориду (R)-1,1,1-трифторпропан-2-аміну (0,39 г, 2,6 моль) і карбонату калію (0,43 г, 3,1 моль) у сухому 1,4-діоксані (2,5 мл) перемішували в атмосфері N₂ при 50 °C протягом 36 год., потім при 100 °C протягом додаткових 36 год. до завершення реакції. Одержану суміш фільтрували через целіт і осад промивали EtOAc. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (m, 1,5H), 5,25 (m, 0,5H), 5,09 (m, 0,5H), 4,88 (m, 1,5H), 1,54-1,26 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 415(M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 10, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



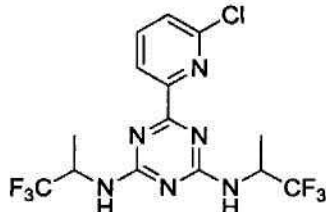
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29-8,16 (m, 1H), 7,72 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,70-5,13 (m, 2H), 5,09-4,71 (m, 2H), 1,34 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 415 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41-8,23 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,68-5,20 (m, 2H), 5,18-4,81 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 415 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29-8,16 (m, 1H), 7,72 (d, J-7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,70-5,13 (m, 2H), 5,09-4,71 (m, 2H), 1,34 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 415 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(1,1,1-трифторбутан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39-8,31 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,67-5,12 (m, 2H), 4,98-4,65 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,06 (dd, J=8,6, 6,0 Гц, 6H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

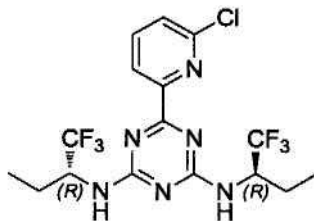
Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((S)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30-8,35 (t, 1H), 7,78-7,82 (t, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 5,49-5,63 (m, 2H), 4,72-4,89 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,02-1,08 (t, 6H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

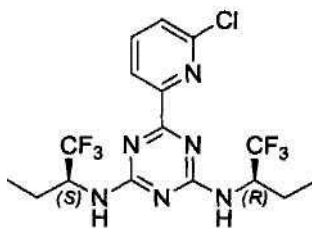


- 279 -

20

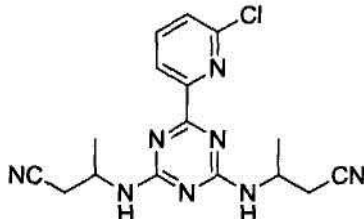
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31-8,35 (t, 1H), 7,78-7,82 (t, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 5,16-5,71 (m, 2H), 4,72-4,74 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 2H), 1,02-1,08 (t, 6H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²-((R)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-N⁴-((S)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30-8,35 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47-7,49 (d, 1H), 5,35-5,66 (m, 2H), 4,91-5,13 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,00-2,23 (d, 3H), 1,31-1,42 (d, 1H), 1,03-1,07 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

Сполука 3,3'-((6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(азандііл))дибутаннітрил



5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,73 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,61-5,18 (m, 2H), 4,59-4,20 (m, 2H), 2,85-2,60 (m, 4H), 1,44-1,36 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 357 (M+H)⁺.

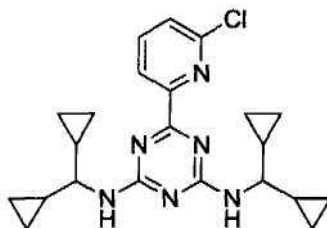
Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(1-циклопропілпропіл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,76 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,37-5,08 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 4H), 0,98 (t, J=7,3 Гц, 6H), 0,92-0,80 (m, 2H), 0,66-0,20 (m, 8H). LC-MS (маса/заряд): 387,2 (M+H)⁺.

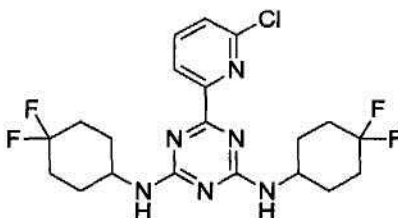
Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(дициклопропілметил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,50-5,01 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 0,89 (m, 4H), 0,50-0,21 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 411,2 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,64-6,12 (m, 2H), 4,17-3,98 (m, 2H), 2,17-1,70 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 459 (M+H)⁺.

Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41-8,25 (m, 1H), 7,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,78-5,37 (m, 2H), 4,69-4,53 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,51-1,98 (m, 8H), 1,85-1,76 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 431,1 (M+H)⁺.

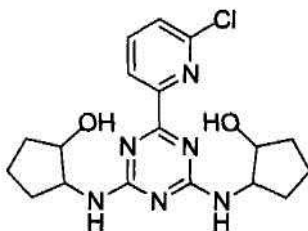
5 Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N²,N⁴-біс(2,2-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48-8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,63 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 2,41-2,08 (m, 6H), 1,83 (m, 4H), 1,66 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 431(M+H)⁺...

Сполука 2,2'-((6-(6-хлорпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-дііл)біс(азандііл))дициклопентанол

10



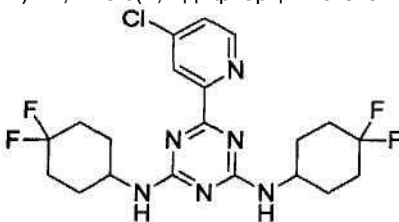
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27-8,17 (m, 1H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,30-5,83 (m, 1H), 5,52 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,88-1,65 (m, 6H), 1,51 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 391(M+H)⁺.

15 Сполука 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-7,78 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 4,45-4,24 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 483(M+H)⁺.

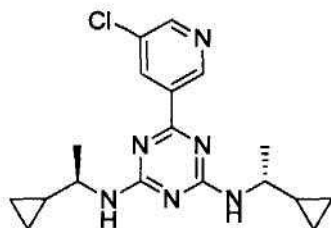
Сполука 6-(4-хлорпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,28 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,20-4,02 (т, 2H), 1,98-1,61 (т, 16H). LC-MS: маса/заряд 459,1 (M+H)⁺.

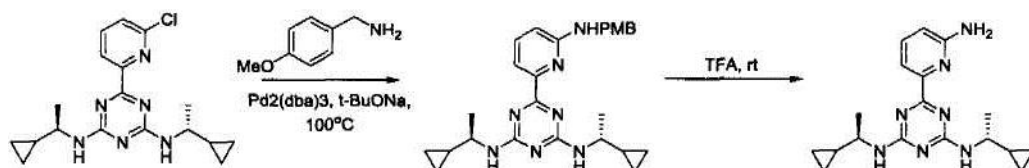
Сполука 6-(5-хлорпіридин-3-іл)- N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



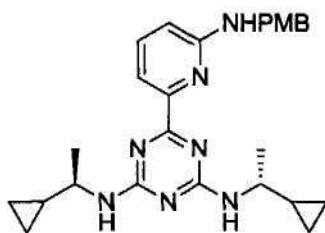
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,36 (m, 1H), 8,65 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,54 (t, J=1,9 Гц, 1H), 5,46-5,06 (m, 2H), 3,78-3,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,95-0,87 (m, 2H), 0,56-0,38 (m, 6H), 0,29 (s, 2H). LC-MS: маса/заряд 359 (M+H)⁺.

5 Приклад 11. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 11, наведеної нижче.

Схема 11

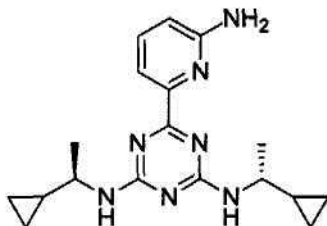


10 Стадія 1. Одержання N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-((4-метоксифеніл)аміно)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (120 мг, 0,33 ммоль), (4-метоксифеніл)метанаміну (69 мг, 0,51 ммоль), BINAP (42 мг, 0,66 ммоль) і трет-BuONa (63 мг, 0,66 ммоль) у безводному діоксані (2 мл) при к.т. в атмосфері N₂ як одну порцію додавали Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,033 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 100 °С протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту.



15 LCMS: маса/заряд 460 (M+H)⁺.

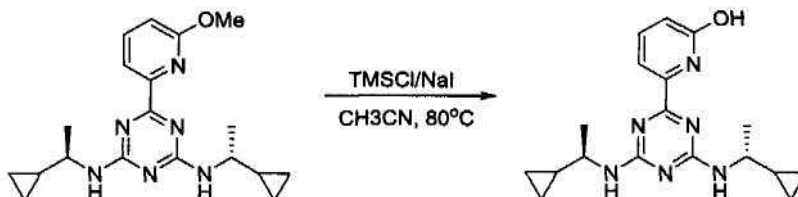
20 Стадія 2. Одержання 6-(6-амінопіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-(4-метоксифеніламіно)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін (80 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в TFA (0,5 мл) в атмосфері N₂. Суміш розчину потім перемішували при к.т. протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71-7,54 (m, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,24-5,30 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,58-0,26 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 340,2 (M+H)⁺.

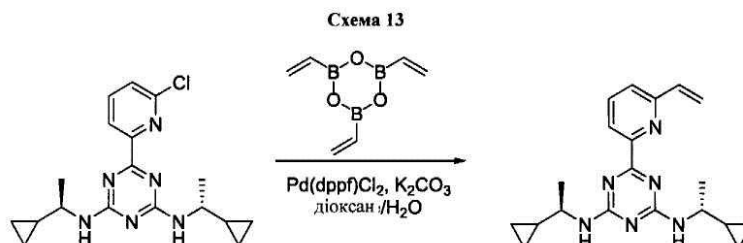
Приклад 12. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 12, наведеної нижче.

Схема 12



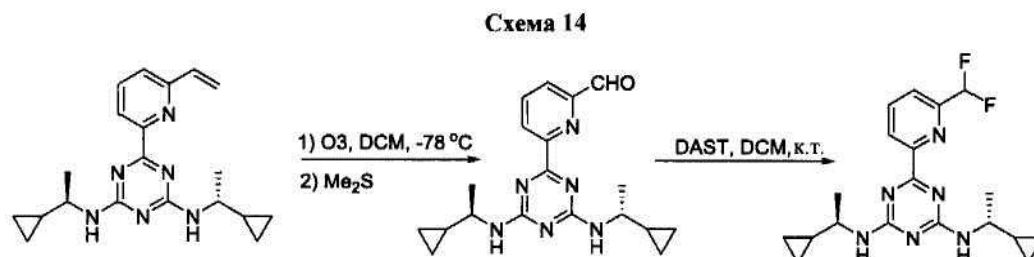
Стадія 1. Одержання 6-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піридин-2-олу. До суміші N^2,N^4 -біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-метоксипіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (50 мг, 0,14 ммоль) і NaI (63 мг, 0,42 ммоль) у безводному CH_3CN (1 мл) при к.т. як одну порцію додавали TMSCl (46 мг, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 6 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,24 (br s, 1H), 7,51 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,42-5,31 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 6H), 0,98-0,87 (m, 2H), 0,62-0,21 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 341,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 13. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 13, наведеної нижче.



Стадія 1. Одержання N^2,N^4 -біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-вінілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суспензії 6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N^2,N^4 -біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (200 мг, 0,56 ммоль), 2,4,6-тривініл-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинану (135 мг, 0,84 ммоль) і K_2CO_3 (154 мг, 1,11 ммоль) в діоксані (2 мл) і H_2O (0,8 мл) в атмосфері N_2 як одну порцію додавали Pd(dppf)Cl₂ (41 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом ночі, потім охолоджували до к.т. і гасили водою. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28-8,15 (m, 1H), 7,77 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,15 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,42 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,44-5,16 (m, 2H), 3,72-3,52 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 6H), 0,98-0,86 (m, 2H), 0,58-0,21 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 351,1 ($M+H$)⁺.

Приклад 14. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 14, наведеної нижче.



Стадія 1. Одержання 6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетил)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінальдегіду. Розчин N^2,N^4 -біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-вінілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (120 мг, 0,34 ммоль) у DCM (2 мл) барботували за допомогою озону при -78 °C протягом 1 год. Потім за допомогою N_2 видаляли надлишок озону, у реакційну суміш при 0 °C додавали Me_2S (0,2 мл). Одержану суміш концентрували та залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LCMS: маса/заряд 353 ($M+H$)⁺.

Стадія 2. Одержання N^2,N^4 -біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(6-(дифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 6-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінальдегіду (50 мг, 0,14 ммоль) у безводному DCM (2 мл) при 0 °C краплями додавали DAST (68 мг, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Одержану суміш повільно гасили насич. вод. $NaHCO_3$ (5 мл) при 0 °C, потім екстрагували за допомогою DCM (40 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-6,70 (m, 1H), 5,47-5,21 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 6H), 0,92-0,86 (m, 2H), 0,58-0,21 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 375 ($M+H$)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 14, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N^2,N^4 -біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(дифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (1H), 8,01 (br s., 1H), 7,81 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,67-7,01 (m, 1H), 5,02-5,55 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,86-1,98 (m, 4H), 1,77 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Сполука N^2,N^4 -біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(дифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

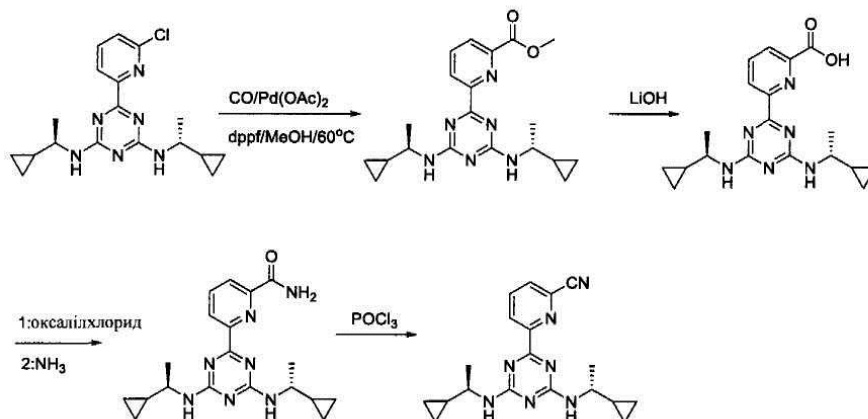


5

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64-8,35 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,98-5,29 (m, 2H), 4,70-4,16 (m, 2H), 3,24-2,92 (m, 4H), 2,79-2,44 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 15. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 15, наведеної нижче.

Схема 15



10

Стадія 1. Одержання метил-6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінату. До суміші 6-(6-хлорпіридин-2-іл)- N^2,N^4 -біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (0,25 г, 0,7 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали dppe (80 мг, 0,15 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 мг, 0,27 ммоль) та Et_3N (150 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш дегазували та повторно насичували CO тричі та потім перемішували в атмосфері CO (60 фунтів/кв. дюйм) при 70 °C протягом 12 год. Одержану суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали на порошок з EtOAc (100 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінату. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (m, 1H), 8,24-8,22 (dd, 1H), 7,99-7,95 (t, 1H), 5,49 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 0,96-0,87 (m, 2H), 0,52-0,26 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

20

Стадія 2. Одержання 6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінової кислоти. До суміші метил-6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінату (150 мг, 0,40 ммоль) у воді (2,0 мл) і THF (3,0 мл) додавали гідроксид літію (47 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім підкислювали вод. HCl (1H) до pH 5-6 та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту. LCMS: маса/заряд 367 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

25

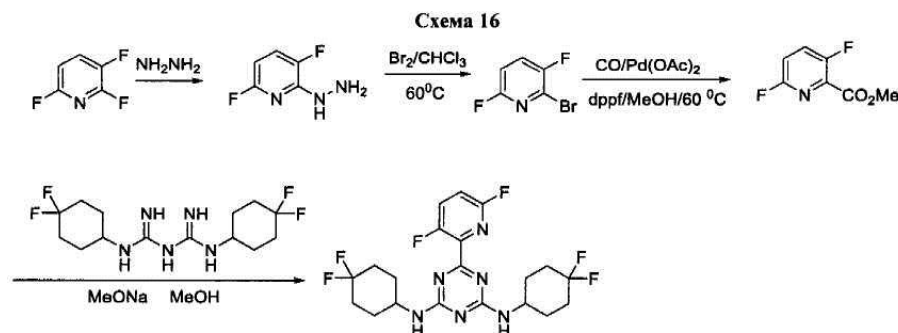
Стадія 3. Одержання 6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінаміді. В крижану суміш 6-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінової кислоти (120 мг, 0,32 ммоль) у сухому DCM (5,0 мл) і DMF (0,1 мл) краплями додавали оксалілхлорид (65 мг, 0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год., потім обробляли аміаком. Одержану суміш перемішували протягом

30

10 хв. при 0 °C і потім концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 6-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінамід. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,59 (s, 1H), 9,30-9,14 (m, 3H), 8,58-8,30 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 3,77-3,54 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,02 (m, 2H), 0,50-0,30 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 368 (M+H)⁺.

5 Стадія 4. Одержання 6-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінонітрилу. До суміші 6-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінамід (36 мг, 0,1 ммоль) у сухому піридині (3,0 мл) додавали трихлорид фосфору (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 6-(4,6-біс((R)-1-циклопропілетиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)піколінонітрилу. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50-8,48 (m, 1H), 8,24-8,22 (t, 1H), 7,73-7,71 (dd, 1H), 5,46-5,14 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 6H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,46-0,20 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 350 (M+H)⁺.

10 Приклад 16. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 16, наведеної нижче.



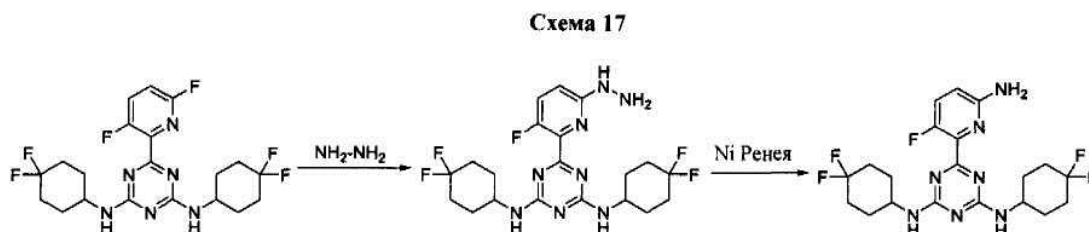
15 Стадія 1. Одержання 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину. В крижаний розчин 2,3,6-трифторпіридину (1,0 г, 7,5 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали гідразингідрат (0,75 г, 15,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до к.т. і потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Потім її охолоджували до к.т., реакційну суміш розводили водою (10 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину. LC-MS (маса/заряд): 146 (M+H)⁺.

20 Стадія 2. Одержання 2-бром-3,6-дифторпіридину. В перемішаний розчин 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину (1,1 г, 7,0 ммоль) у хлороформі (20 мл) при к.т. краплями додавали бром (1,8 г, 11,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 1,5 год. Одержану суміш охолоджували до к.т., гасили насич. вод. NaHCU3 та екстрагували за допомогою дихлорметану (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 2-бром-3,6-дифторпіридину. LC-MS: маса/заряд 194 (M+H).

25 Стадія 3. Одержання метил-3,6-дифторпіколінату. До розчину 2-бром-3,6-дифторпіридину (0,8 г, 4,1 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали dppe (0,3 г, 0,56 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,1 г, 0,45 ммоль) та Et₃N (1,6 мл, 8,2 ммоль). Суспензію дегазували та повторно насичували атмосферою CO трічі. Одержану суміш перемішували в атмосфері CO (60 фунтів/кв. дюйм) при 70 °C протягом 12 год., потім охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали на порошок з EtOAc (150 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-3,6-дифторпіколінату. LC-MS: маса/заряд 174 (M+H)⁺.

35 Стадія 4. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. В суспензію N²,N⁵-біс(4,4-дифторциклогексил)бігуаніду (167 мг, 0,50 ммоль) і метил-3,6-дифторпіколінату (130 мг, 0,75 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали NaOMe (81 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67-7,61 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,46-5,10 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 8H), 1,96-1,83 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 461 (M+H)⁺.

40 Приклад 17. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 17, наведеної нижче.



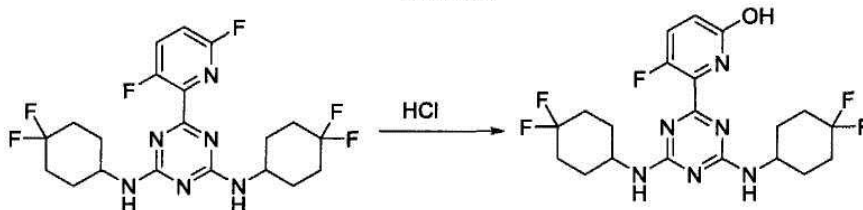
45 Стадія 1. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-

триазин-2,4-діаміну (230 мг, 0,50 ммоль) у THF (20 мл) додавали гідразингідрат (150 мг, 3,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2,5 год. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розводили DCM і промивали водою. Органічну фазу відділяли, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту. LC-MS (маса/заряд): 473,2 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 6-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (47 мг, 0,1 ммоль) у метанолі (5,0 мл) додавали Ni Ренея (100 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом ночі при к.т., потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,39 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 12H), 1,76-1,68 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 458,2 (M+H)⁺.

Приклад 18. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 18, наведеної нижче.

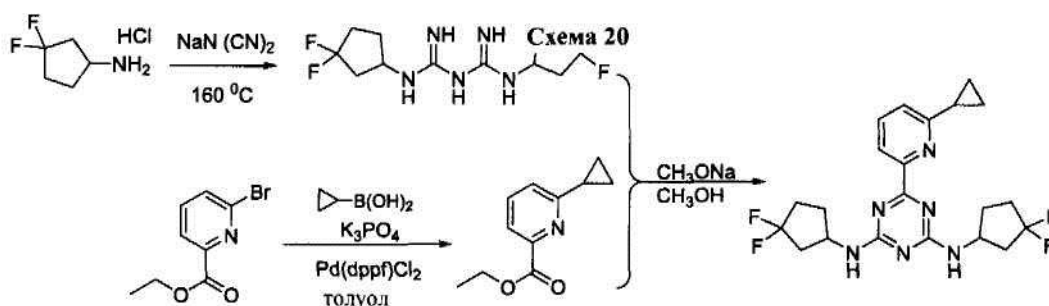
Схема 18



Стадія 1. Одержання 6-(4,6-біс((4,4-дифторциклогексил)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)-5-фторпіридин-2-олу. Суміш N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (100 мг, 0,22 ммоль) в конц. HCl (5,0 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Одержану суміш концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 5,47-5,17 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 2,11-1,66 (m, 16H). LCMS: маса/заряд 459 (M+H)⁺.

Приклад 19. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 19, наведеної нижче.

Схема 19



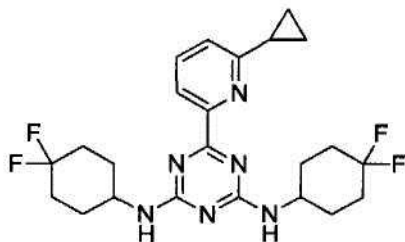
Стадія 1. Одержання N¹,N⁵-біс(3,3-дифторциклопентил)-бігуаніду. Суміш гідрохлориду 3,3-дифторциклопентанаміну (3 г, 19,1 ммоль) і диціанаміду натрію (1,7 г, 19,1 ммоль) нагрівали при 160 °С протягом 1 год. Одержаний продукт розчиняли в MeOH і потім фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 310,2 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання етил-6-циклопропілпіколінату. До суміші етил-6-бромпіколінату (200 мг, 0,87 ммоль) і циклопропілборонової кислоти (149 мг, 1,74 ммоль) у толуолі (15 мл) додавали K_3PO_4 (369 мг, 1,74 ммоль) і дихлор(дифенілфосфінофероцен)паладій (11 мг, 0,017 ммоль). Одержану суміш перемішували в атмосфері N_2 при 100 °С протягом ночі, потім охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 192,1 (M+H)⁺.

Стадія 3. 6-((6-циклопропілпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін. До суміші N¹,N⁵-біс(3,3-дифторциклопентил)-бігуаніду (50 мг, 0,16 ммоль) та етил-6-циклопропілпіколінату (62 мг, 0,33 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали NaOMe (44 мг, 0,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином і сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43-8,33 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,25-7,23 (d, J=8 Гц, 1H), 6,66-6,52 (m, 1H), 5,90-5,79 (m, 1H), 4,74-4,45 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,38-2,16 (m, 8H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 1H), 1,25-1,01 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 437,2 (M+H)⁺.

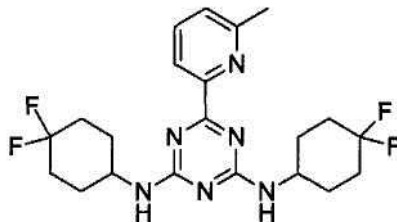
Процедуру, наведену в прикладі 19, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука 6-(6-циклопропілпіридин-2-іл)-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,16-1,74 (m, 16H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,87 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-метилпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



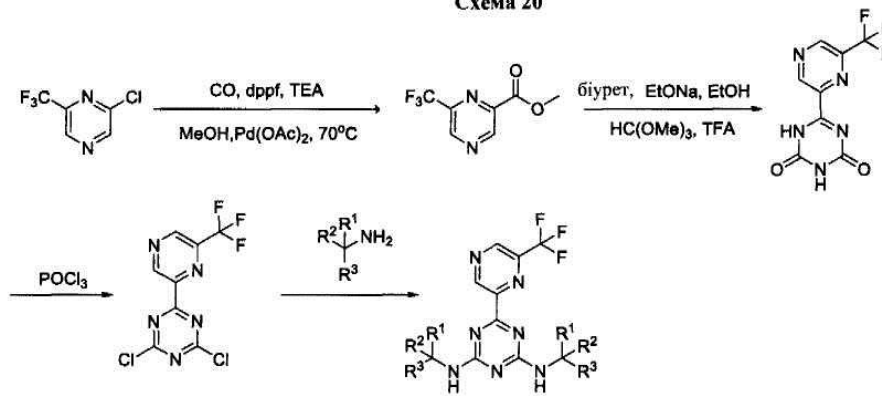
5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,181-8,11 (m, 1 H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,46-5,07 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 9H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 439 (M+H)⁺.

Приклад 20. Одержання симетричних діаліфатичних сполук триазину формули М.

Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 20, наведеної нижче.

Схема 20



Формула М

10

Стадія 1. Одержання метил-6-(трифторметил)піразин-2-карбоксилату. До суміші 2-хлор-6-(трифторметил)піразину (1 г, 5,5 моль) у MeOH (5,5 мл) додавали dppf (0,16 г, 0,29 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,1 г, 0,44 ммоль) та Et₃N (0,12 мл, 8,2 ммоль). Суспензію дегазували під вакуумом і потім повторно насичували CO тричі. Одержану суміш перемішували в атмосфері CO (80 фунтів/кв. дюйм) при 70 °C протягом 2 днів до завершення реакції. Суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску при 30 °C. До залишку додавали EtOAc (150 мл). Суспензію фільтрували та фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 207 (M+H)⁺.

15

Стадія 2. Одержання 6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону. Процедура була такою самою, як на стадії 2 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 260 (M+H)⁺.

20

Стадія 3. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазину. До розчину 6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону (2,8 г, 0,011 моль) в POCl₃ (30 мл) додавали Et₃N (0,3 мл). Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. до завершення реакції. Одержану суміш концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 296 (M+H)⁺.

25

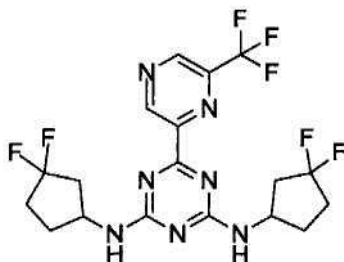
Стадія 4. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Процедура була такою самою, як на стадії 4 прикладу 1.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 5,49-5,15 (m, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 2,17-1,58 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 494 (M+H)⁺.

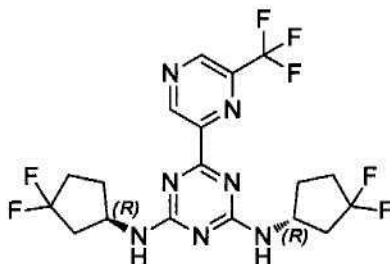
Процедуру, наведену в прикладі 20 вище, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



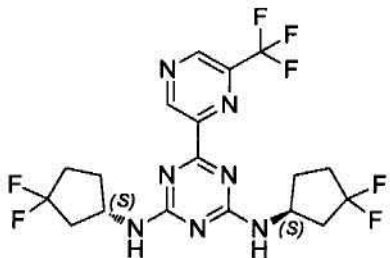
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (m, 1H), 9,07 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,68-5,37 (m, 2H), 4,71-4,53 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,32-1,85 (m, 10H). LC-MS: маса/заряд 466 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс((R)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,77-9,71 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 5,68-5,37 (m, 2H), 5,54-4,72 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,17-2,13 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 466 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (m, 1H), 9,07 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,70-5,38 (m, 2H), 4,83-4,38 (m, 2H), 2,80-1,76 (m, 12H). LC-MS: маса/заряд 466 (M+H)⁺.

N²-((R)-3,3-дифторциклопентил)-N⁴-((S)-3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (m, 1H), 9,07 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,68-5,37 (m, 2H), 4,81-4,40 (m, 2H), 2,79-1,73 (m, 12H). LC-MS: маса/заряд 466 (M+H)⁺.

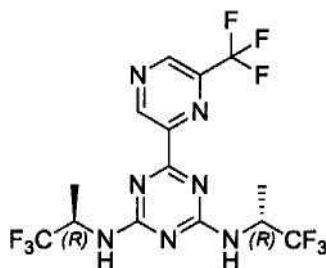
N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 5,84-5,49 (m, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 4H), 2,70-2,57 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 438 (M+H)⁺.

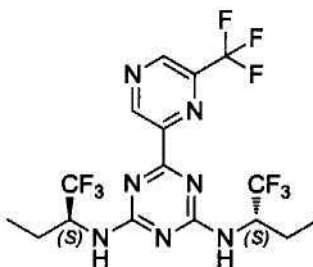
6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 5,22-4,88 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 450,1 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс((S)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



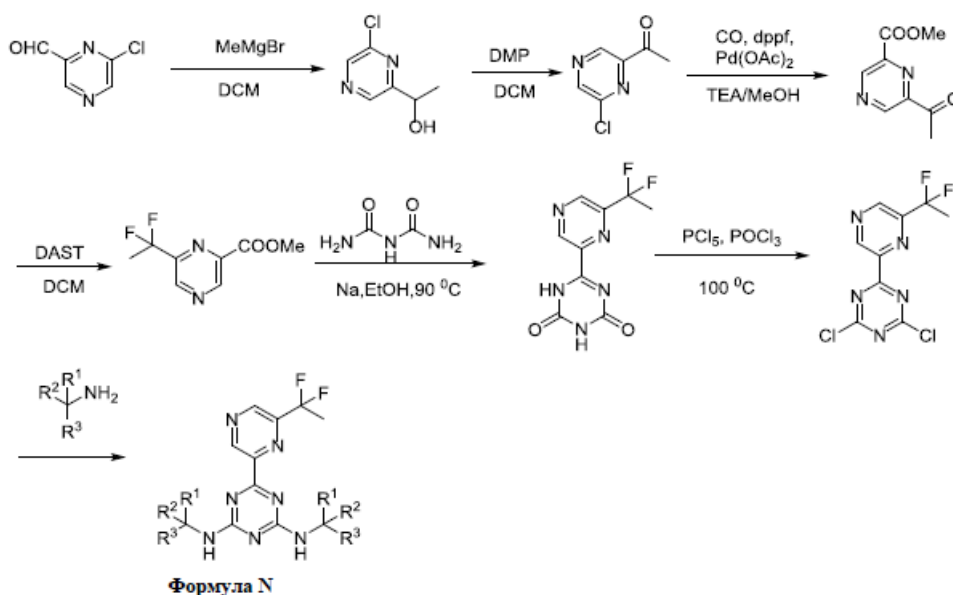
15

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,86-9,69 (m, 1H), 9,37 (d, 1H), 8,68-8,28 (m, 2H), 5,04-4,71 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 4H), 0,97-0,90, 6H). LC-MS: маса/заряд 478,1 (M+H)⁺.

Приклад 21. Одержання симетричних діаліфатичних сполук триазину формули N.

Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 21, наведеної нижче.

Схема 21



Стадія 1. Одержання 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанолу. До розчину метил-6-формілпіразин-2-карбоксилату (590 мг, 4,15 ммоль) у безводному THF (5 мл) при -5 °С краплями додавали CH₃MgBr (2,1 мл, 6,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 год., потім гасили насич. вод. NH₄Cl при 0 °С та екстрагували за допомогою DCM (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 159,0 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанолу. До розчину 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанолу (370 мг, 2,3 ммоль) у DCM (5 мл) при к.т. додавали DMP (1,5 г, 3,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 год., потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: маса/заряд 157,1 (M+H)⁺. Формула O

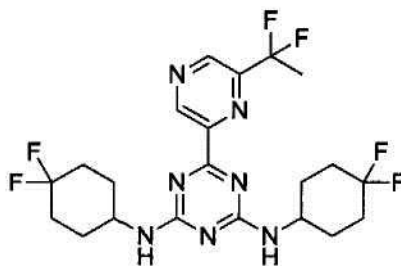
Стадія 3. Одержання метил-6-ацетилпіразин-2-карбоксилату. До розчину 1-(6-хлорпіразин-2-іл)етанолу (260,0 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали dppf (94,0 мг, 0,17 ммоль), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,1 ммоль) та Et₃N (0,4 мл, 2,6 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері CO (60 фунтів/кв. дюйм) при 60 °С протягом ночі. Одержану суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 181,0 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання метил-6-(1,1-дифторетил)піразин-2-карбоксилату. До розчину метил-6-ацетилпіразин-2-карбоксилату (240 мг, 1,3 ммоль) у безводному DCM (3 мл) при 0 °С повільно додавали DAST (0,86 мл, 6,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 год., потім гасили холодним насич. вод. NaHCO₃ при 0 °С та екстрагували за допомогою DCM (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 203,1 (M+H)⁺.

Стадія 5. Одержання 6-(6-(1,1-дифторетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4 (1H, 3H)-діону. Процедура була такою самою, як на стадії 2 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 256,1 (M+H)⁺.

Стадія 6. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-(1,1-дифторетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазину. Процедура була такою самою, як на стадії 3 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 292,0 (M+H)⁺.

Стадія 7. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(1,1-дифторетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Процедура була такою самою, як на стадії 4 прикладу 1, описаній вище.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,79-1,55 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 490,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 21, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(1,1-дифторетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,60 (m, 1H), 9,04 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,66-5,34 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,32-2,08 (m, 10H), 1,90-1,74 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 462,2 (M+H)⁺.

5 N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(1,1-дифторетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

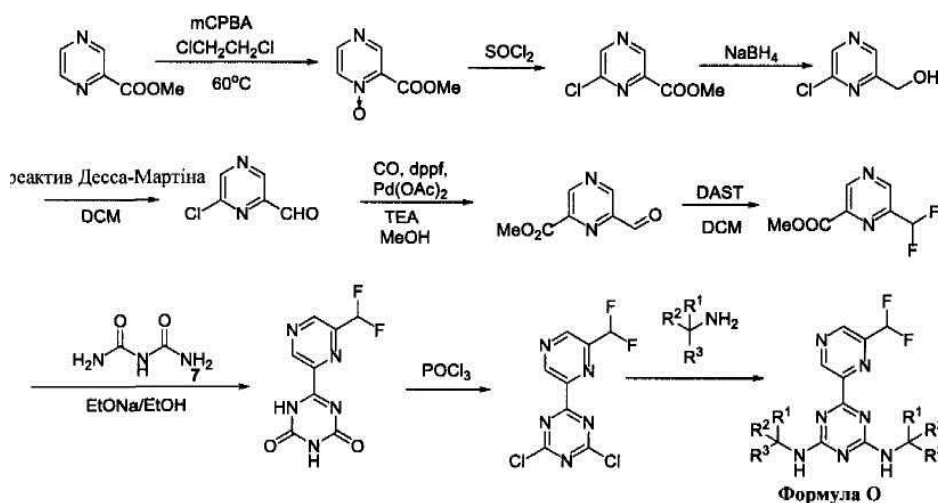


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,62-9,57 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 5,75-5,44 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 434,2 (M+H)⁺.

Приклад 22. Одержання симетричних діаліфатичних сполук триазину формули О.

Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 22, наведеної нижче.

Схема 22



Формула О

Стадія 1. Одержання 2-(метоксикарбоніл)піразин-1-оксиду. До розчину метилпіразин-2-карбоксилату (10,0 г, 70 ммоль) у 1,2-дихлоретані (120 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (25,0 г, 140 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Одержану суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат сушили над безводним K₂CO₃ та концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали на порошок з гексаном, і фільтрували, і сушили з одержанням 2-(метоксикарбоніл)піразин-1-оксиду. LC-MS: маса/заряд 155,0 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання метил-6-хлорпіразин-2-карбоксилату. Суміш 2-(метоксикарбоніл)піразин-1-оксиду (4,8 г, 30 ммоль) в SOCl₂ (50 мл) перемішували при 85 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок нейтралізували за допомогою насич. вод. NaHCO₃ та екстрагували за допомогою DCM (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-6-хлорпіразин-2-карбоксилату. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,01 (s, 1H). LC-MS: маса/заряд 173,0 (M+H)⁺. Стадія 3. Одержання (6-хлорпіразин-2-іл)метанолу. До розчину метил-6-хлорпіразин-2-карбоксилату (2,0 г, 11,6 ммоль) у воді (20 мл) при 0 °С порціями додавали NaBH₄ (2,3 г, 58,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до к.т. і перемішували протягом 30 хв. з наступним додаванням насич. вод. K₂CO₃ (40 мл) та EtOH (20 мл). Одержану суміш перемішували протягом ще 1 год. та екстрагували за допомогою EA (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням (6-хлорпіразин-2-іл)метанолу. LC-MS: маса/заряд 145,0 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання 6-хлорпіразин-2-карбальдегіду. До розчину (6-хлорпіразин-2-іл)метанолу (600 мг, 4,2 ммоль) в DCM (10 мл) додавали реактив Десса-Мартіна (2,6 г, 6,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 год. і потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 6-хлорпіразин-2-карбальдегіду. LC-MS: маса/заряд 143,0 (M+H)⁺.

Стадія 5. Одержання метил-6-формілпіразин-2-карбоксилату. До суміші 6-хлорпіразин-2-карбальдегіду (1,0 г, 7,0 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали dppf (388 мг, 0,7 ммоль), Pd(OAc)₂ (90 мг, 0,4 ммоль) та Et₃N (1,5 мл, 10,5 ммоль). Суспензію перемішували в атмосфері CO (60 фунтів/кв. дюйм) при 60 °C протягом ночі. Одержану суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-6-формілпіразин-2-карбоксилату. LC-MS: маса/заряд 167,0 (M+H)⁺.

Стадія 6. Одержання метил-6-(диформетил)піразин-2-карбоксилату. До суміші метил-6-формілпіразин-2-карбоксилату (4,1 г, 24,7 ммоль) у безводному DCM (40 мл) при 0 °C повільно додавали DAST (16,3 мл, 123,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 год., потім гасили холодним насич. вод. NaHCO₃ при 0 °C та екстрагували за допомогою DCM (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 189,0 (M+H)⁺.

Стадія 7. Одержання 6-(6-(диформетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-(1H, 3H)-діону. До висушеної полум'ям тригорлої круглодонної колби додавали біурет (659 мг, 6,4 ммоль) і метил-6-(диформетил)піразин-2-карбоксилат (1,0 г, 5,3 ммоль) з наступним додаванням EtOH (12 мл). Суміш дегазували та повторно насичували N₂ тричі. Суміш перемішували при 25 °C протягом 20 хв. і потім нагрівали до 50 °C. Потім до вищевказаної суміші додавали HC(OMe)₃ (0,7 мл, 6,4 ммоль) і TFA (0,04 мл, 0,53 ммоль). Суміш (блідо-жовта завись) перемішували при цій температурі протягом 30 хв. з наступним додаванням краплями розчину NaOEt в EtOH (20 ваг. %, 7,2 г, 21,2 ммоль). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год., потім охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли водою (10 мл) і знову концентрували для видалення залишку етанолу. Кінцевий залишок суспендували у воді (30 мл), охолоджували до 10 °C, потім кислотність доводили до pH=1 шляхом повільного додавання 6N HCl (тверда речовина осідала) та потім перемішували протягом 2 год. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали вод. HCl (pH=1). Тверду речовину збирали та суспендували у DCM (30 мл). Суспензію перемішували при к.т. протягом 2 год. і потім знову фільтрували. Осад на фільтрі збирали та сушили з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 242,0 (M+H)⁺.

Стадія 8. Одержання 2,4-дихлор-6-(6-(диформетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазину. Процедура була такою самою, як на стадії 3 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 2782,0 (M+H)⁺.

Стадія 8. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(диформетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Процедура була такою самою, як на стадії 4 прикладу 1, описаній вище.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,69 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,53-5,12 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,23-1,67 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 476,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 22, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(диформетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,73-9,67 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,03-6,76 (m, 1H), 5,63-5,35 (m, 2H), 4,73-4,55 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,32 (s, 4H), 2,13-1,57 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 448,2 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(диформетил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

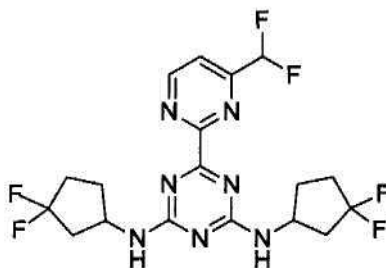


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72-9,67 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,76-5,48 (m, 2H), 4,54-4,38 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,66-2,61 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 420,1 (M+H)⁺.
N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(дифформетил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



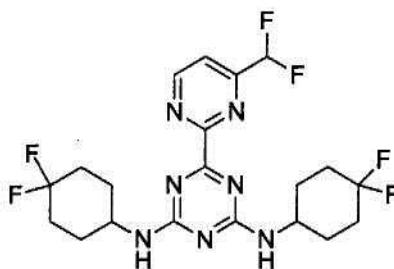
5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,17 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,76 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,61 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 420 (M+H)⁺.
N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(дифформетил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 9H), 1,83 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 448 (M+H)⁺.
N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(дифформетил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

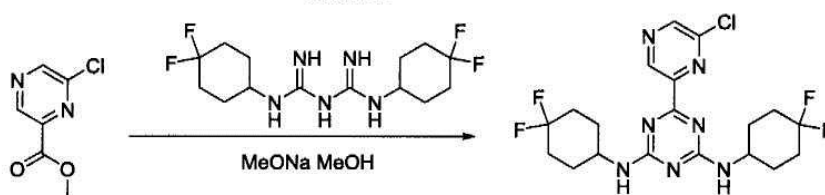


15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 6,91-6,64 (m, 1H), 5,72-5,20 (m, 2H), 4,26-4,02 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 8H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 476 (M+H)⁺.

Приклад 23. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 23, наведеної нижче.

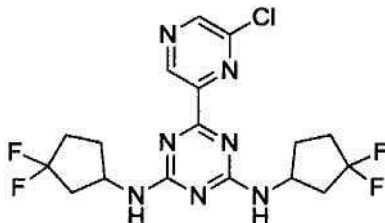
Схема 23



Стадія 1. Одержання 6-(6-хлорпіразин-2-іл)-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші метил-6-хлорпіразин-2-карбоксилату (300 мг, 1,74 ммоль) і N¹,N⁵-ди-(4,4-дифторциклогексанамін)-бігуаніду (700 мг, 2,10 ммоль) у MeOH (8 мл) додавали MeONa (340 мг, 6,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі та потім розділяли між EtOAc (30 мл) і H₂O (30 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48-9,32 (m, 1H), 8,93 (d, J=8 Гц, 1H), 7,92-7,59 (m, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 2,08-1,60 (m, 16H). LCMS: маса/заряд 460 (M+H)⁺.

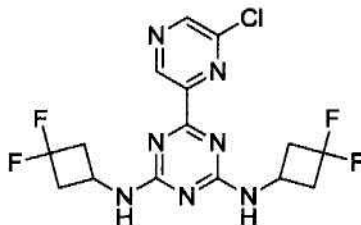
Процедуру, наведену в прикладі 23, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

6-(6-хлорпіразин-2-іл)-N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



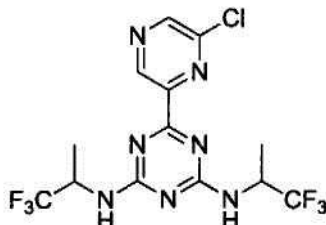
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 5,65 (d, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,07-2,60 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 432 (M+H)⁺.

6-(6-хлорпіразин-2-іл)-N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 5,69-5,36 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 2H), 2,65-2,05 (m, 12H). LC-MS: маса/заряд 404 (M+H)⁺.

6-(6-хлорпіразин-2-іл)-N²,N⁴-біс(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

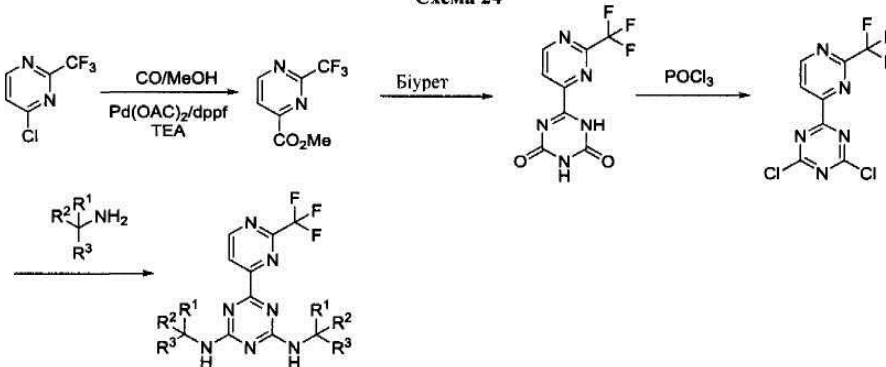


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 5,61-5,24 (m, 2H), 5,01-4,78 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 416(M+H)⁺.

Приклад 24. Одержання симетричних діаліфатичних сполук триазину формули Р.

Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 24, наведеної нижче.

Схема 24



Формула Р

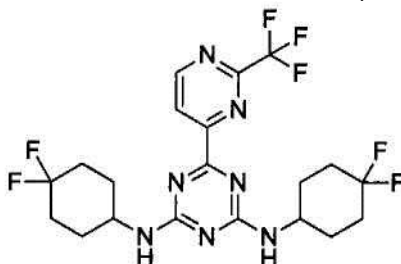
Стадія 1. Одержання метил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату. До розчину 4-хлор-2-(трифторметил)піримідину (10 г, 54,9 ммоль) у MeOH (60 мл) додавали dppf (3,0 г, 5,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (630 мг, 2,8 ммоль) та Et_3N (11,4 мл, 41,2 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері CO (60 фунтів/кв. дюйм) при 60 °C протягом ночі. Одержану суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 207,0 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4(1H, 3H)-діону. Процедура була такою самою, як на стадії 2 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 260,0 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання 2,4-дихлор-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазину.

Процедура була такою самою, як на стадії 3 прикладу 1, описаній вище. LC-MS: маса/заряд 296,0 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання N²N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. Процедура була такою самою, як на стадії 4 прикладу 1, описаній вище.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,08 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 5,54-5,19 (m, 2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,29-1,73 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 494,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 24, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



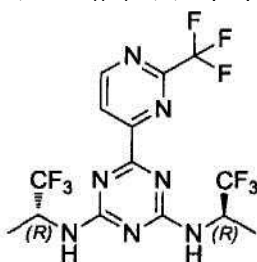
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,06-9,10 (m, 1H), 8,39-8,45 (m, 1H), 5,66-5,68 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,52-4,70 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 8H), 1,67-1,87 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 466,2 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



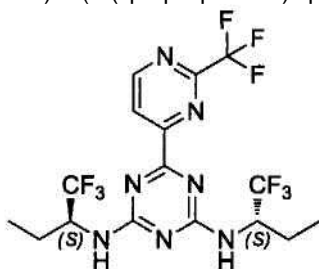
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,10 (m, 1H), 8,51-8,37 (m, 1H), 5,93-5,48 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75-2,49 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 438,1 (M+H)⁺.

6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,11 (m, 1H), 8,45 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,74-5,32 (m, 2H), 5,16-4,79 (m, 2H), 1,43 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 450,1 (M+H)⁺.

N²N⁴-біс((8)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,11 (m, 1H), 8,46 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,78-5,22 (m, 2H), 4,97-4,63 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 6H). LC-MS: маса/заряд 478,1 (M+H)⁺.

N²N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,64-5,16 (m, 2H), 4,21-4,01 (m, 2H), 2,28-1,52 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 494,2 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



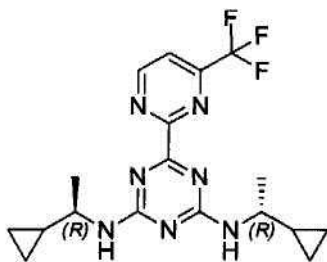
15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,22 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,58-4,53 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 466,2 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



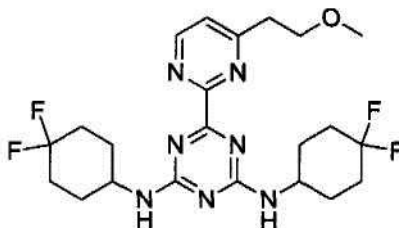
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (m, 1H), 8,64-8,00 (m, 3H), 4,46-4,10 (m, 2H), 3,07-2,83 (m, 4H), 2,74-2,62 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 438,1 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 0,6H), 7,74-7,73 (m, 0,6H), 5,63-5,43 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 2H), 1,27-1,26 (m, 8H), 0,90 (m, 2H), 0,50-0,26 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 394 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(2-метоксietил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

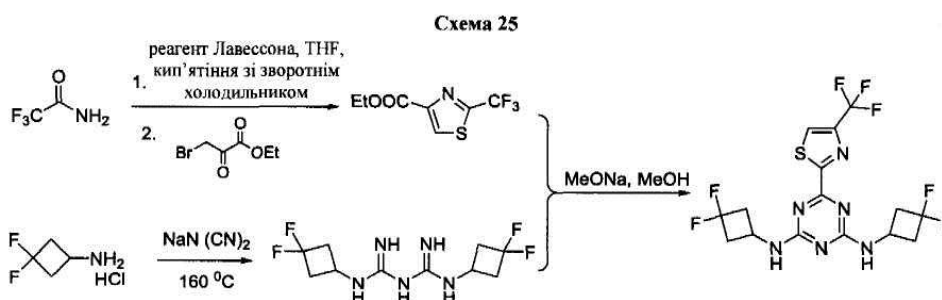


5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83-8,82 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 5,60-5,58 (m, 2H), 4,26-4,01 (m, 2H), 3,81-3,77 (t, J=8 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, J=8 Гц, 2H), 2,11-2,05 (m, 8H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 484 (M+H)⁺.

Приклад 25. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 25, наведеної нижче.

10



Стадія 1. Одержання етил-2-(трифторметил)тіазол-4-карбоксилату. До розчину 2,2,2-трифторацетаміду (1,42 г, 12,6 ммоль) у сухому THF (60 мл) додавали реагент Лавессона (3,06 г, 7,56 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 год. і потім охолоджували з наступним додаванням етил-3-бром-2-оксoproпаноату (1,6 мл, 12,6 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ще 18 год. і потім охолоджували до к.т. Одержану суміш розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар відділяли, сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням етил-2-(трифторметил)тіазол-4-карбоксилату. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H) 4,47 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,45 (t, J=7,2 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 226 (M+H)⁺.

15

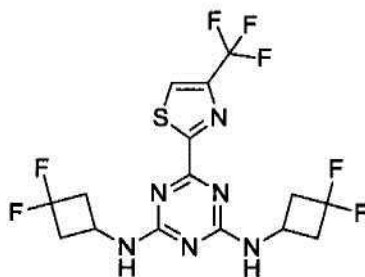
Стадія 2. Одержання N¹,N⁵-біс(3,3-дифторциклобутил)-бігуаніду. Суміш гідрохлориду 3,3-дифторциклобутанаміну (3,024 г, 0,021 моль) і NaN(CN)₂ (890 мг, 0,01 моль) інтенсивно перемішували при 160 °C протягом 2 год., потім охолоджували до к.т. Одержану суміш розчиняли в MeOH і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 282 (M+H)⁺.

20

Стадія 3. Одержання N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші N¹,N⁵-біс(3,3-дифторциклобутил)-бігуаніду (60 мг, 0,22 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали етил-2-(трифторметил)тіазол-4-карбоксилат (58,5 мг, 0,26 ммоль) і NaOMe (23,7 мг, 0,44 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при к.т. протягом 48 год., потім розділяли між EtOAc і H₂O. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.

25

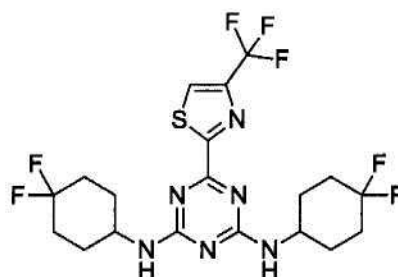
30



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,01-6,74 (m, 1H), 5,74-5,43 (m, 2 H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,63-2,48 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 25, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



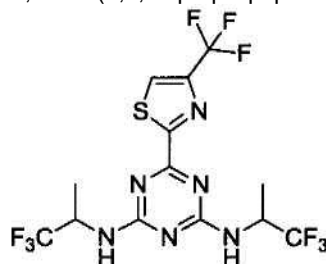
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 5,42-5,07 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 2,06-1,79 (m, 13H), 1,67-1,57 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 499 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



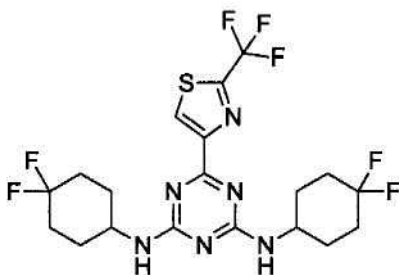
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (d, J=4 Гц, 1H), 5,66-5,34 (m, 2H), 4,64-4,51 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,31-2,04 (m, 8H), 1,86-1,80 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 471 (M+H)⁺.

6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)- N²,N⁴-біс(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 5,81-5,31 (m, 2H), 5,01-4,83 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 455 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (m, 1H), 5,41-5,09 (m, 2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 2,28-1,66 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 499 (M+H)⁺.

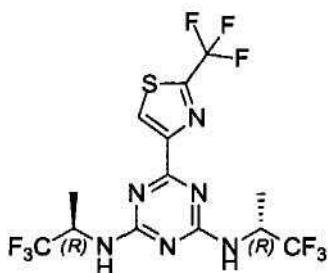
N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (m, 1H), 6,73-6,38 (m, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,61 (s, 4H). LC-MS: маса/заряд 443 (M+H)⁺.

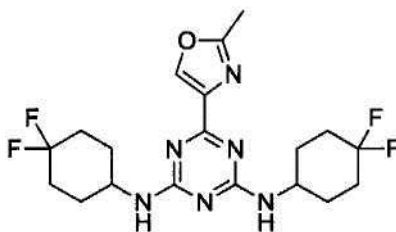
6-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)- N²,N⁴-біс((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (d, 1H), 5,57-5,12 (m, 2H), 4,97-4,49 (m, 2H), 1,36-1,25(m, 6H). LCMS: маса/заряд 455 (M+H)⁺.

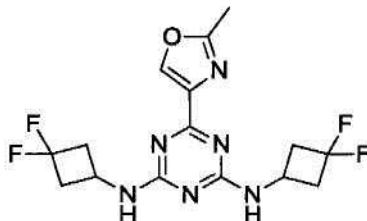
N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-метилоксазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 5,27-4,92 (m, 2H), 4,02-3,81 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03-1,79 (m, 12H), 1,63-1,54 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 429 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-метилоксазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (m, 1H), 5,66 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,13-2,95 (m, 4H), 2,60 (m, 7H).LC-MS: маса/заряд 373 (M+H)⁺.

20

N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(5-метилізоксазол-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 6,52-6,48 (m, 1H), 5,44-5,09 (m, 2H), 4,15-3,96 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,11-1,89 (m, 13H), 1,70-1,63 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 429 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(5-метилізоксазол-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

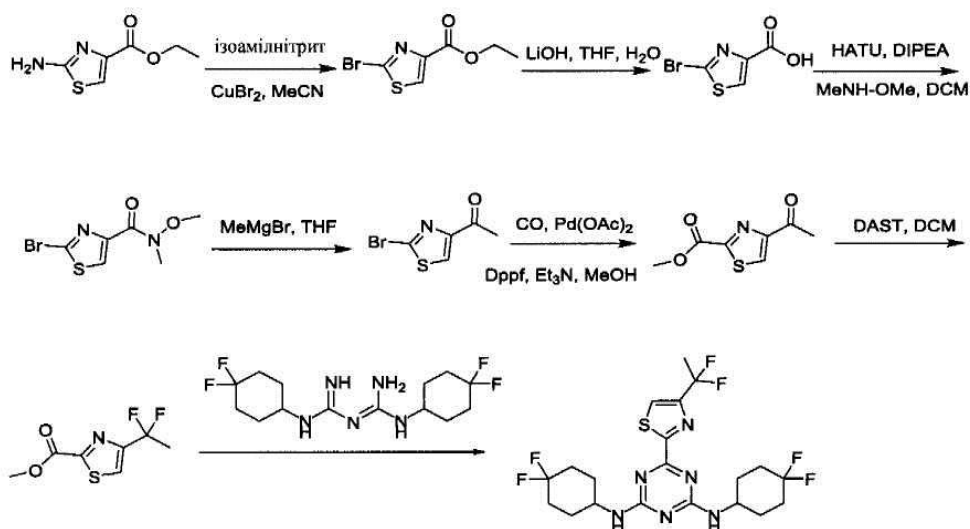


5

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,51 (m, 1H), 5,86-5,33 (m, 2H), 4,65-4,13 (m, 2H), 3,04 (dd, J=6,2, 5,4 Гц, 4H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). LC-MS: маса/заряд 373 (M+H)⁺.

Приклад 26. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 26, наведеної нижче.

Схема 26



10

Стадія 1. Одержання етил-2-бромтіазол-4-карбоксилату. До розчину етил-2-амінотіазол-4-карбоксилату (15,0 г, 87,1 ммоль) у MeCN (100 мл) додавали ізоамілітрит (24,5 г, 209 ммоль) і CuBr₂ (27,5 г, 122 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом ночі, потім охолоджували до к.т., розводили водою (200 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням етил-2-бромтіазол-4-карбоксилату. LC-MS: маса/заряд 236 (M+H)⁺.

15

Стадія 2. Одержання 2-бромтіазол-4-карбонової кислоти. До розчину етил-2-бромтіазол-4-карбоксилату (18,0 г, 76,0 ммоль) у THF (90 мл) і H₂O (90 мл) додавали LiOH (4,8 г, 114 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 3 год. та екстрагували за допомогою EtOAc (2×150 мл). Водний шар відділяли, регулювали до pH 2-3 із застосуванням насич. вод. NH₄Cl і фільтрували. Тверду речовину збирали та сушили під високим вакуумом з одержанням 2-бромтіазол-4-карбонової кислоти. LC-MS: маса/заряд 206 (M-H)⁻.

20

Стадія 3. Одержання 2-бром-N-метокси-N-метилтіазол-4-карбоксаміду. До розчину 2-бромтіазол-4-карбонової кислоти (11,4 г, 55,0 ммоль) у DCM (100 мл) додавали N,O-диметилгідроксиамін (6,9 г, 71,0 ммоль), HATU (27,0 г, 71,0 ммоль) і DIPEA (21,2 г, 164,0 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім гасили водою (200 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 2-бром-N-метокси-N-метилтіазол-4-карбоксаміду. LC-MS: маса/заряд 251 (M+H)⁺.

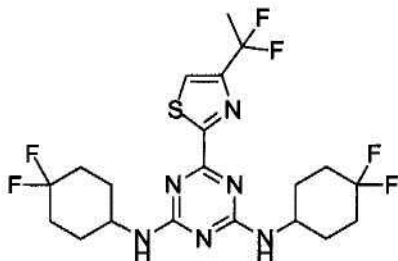
25

Стадія 4. Одержання 1-(2-бромтіазол-4-іл)етанону. До розчину 2-бром-N-метокси-N-метилтіазол-4-карбоксаміду (6,8 г, 27,0 ммоль) у THF (60 мл) в атмосфері N₂ при 0 °C повільно додавали краплями MeMgBr (9,9 мл, 29,7 ммоль, 3M у THF). Суміш повільно нагрівали до к.т. і перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили насич. вод. NH₄Cl (100 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 1-(2-бромтіазол-4-іл)етанону. LC-MS: маса/заряд 206 (M+H)⁺.

Стадія 5. Одержання метил-4-ацетилтіазол-2-карбоксилату. До розчину 1-(2-бромтіазол-4-іл)етанону (340 мг, 1,65 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали Pd(OAc)₂ (20,0 мг, 0,08 ммоль), dppf (95,0 мг, 0,16 ммоль) та Et₃N (250 мг, 2,5 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C в атмосфері CO (0,4 мПа) протягом ночі. Одержану суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-4-ацетилтіазол-2-карбоксилату. LC-MS: маса/заряд 186 (M+H)⁺.

Стадія 6. Одержання метил-4-(1,1-дифторетил)тіазол-2-карбоксилату. До розчину 4-ацетилтіазол-2-карбоксилату (200 мг, 1,07 ммоль) у DCM (10 мл) при 0 °C повільно додавали краплями DAST (1,64 г, 10,2 ммоль). Суміш потім нагрівали до к.т. і перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш повільно гасили насич. вод. NaHCO₃ (20 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-4-(1,1-дифторетил)тіазол-2-карбоксилату. LC-MS: маса/заряд 208 (M+H)⁺.

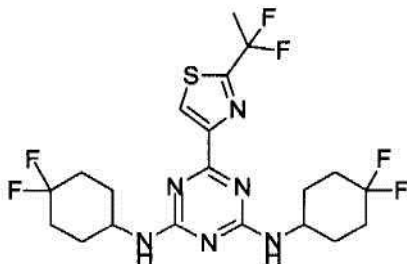
Стадія 7. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(1,1-дифторетил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші N¹,N⁵-біс(3,3-дифторциклобутил)-бігуаніду (60 мг, 0,22 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали етил-4-(1,1-дифторетил)тіазол-2-карбоксилат (50 мг, 0,26 ммоль) і NaOMe (23,7 мг, 0,44 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при к.т. протягом 48 год. і потім розділяли між EtOAc і H₂O. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(1,1-дифторетил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,05 (d, J=49,4 Гц, 2H), 2,30-2,01 (m, 1H), 1,94 (d, J=9,2 Гц, 4H), 1,81-1,68 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 495 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 26, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-(1,1-дифторетил)тіазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,58 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 494 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-(1,1-дифторетил)тіазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44-8,36 (m, 1H), 5,54-5,24 (m, 2H), 4,67-4,53 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,31-2,02 (m, 11H), 1,82-1,75 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N^2, N^4 -біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-(1,1-дифторетил)тіазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

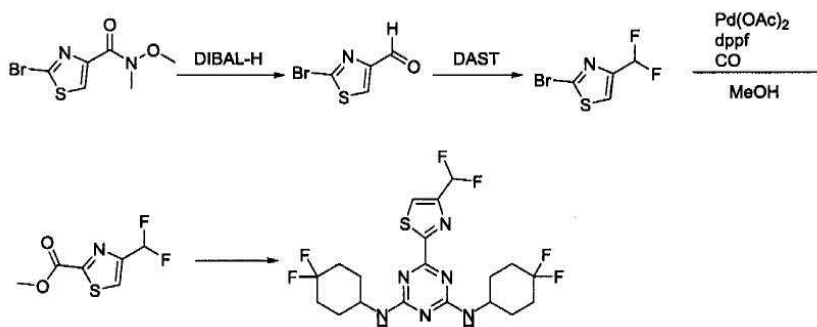


5

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,45-8,36 (m, 1H), 5,71-5,36 (m, 2H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 3,6 1(s, 4H), 2,24-2,03 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 27. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 27, наведеної нижче.

Схема 27



10

Стадія 1. Одержання 2-бромтіазол-4-карбальдегіду. До суміші 2-бром-N-метокси-N-метилтіазол-4-карбоксаміду (10 г, 0,04 моль) у THF (80 мл) при -78°C повільно додавали DIBAL-H (7,35 г, 0,052 моль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2 год., потім регулювали pH до 5-6. Суміш розділяли між EtOAc (80 мл) і H_2O (60 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином (40 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 192 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Стадія 2. Одержання 2-бром-4-(дифторметил)тіазолу. До суміші 2-бромтіазол-4-карбальдегіду (0,764 г, 0,004 моль) у DCM (7 мл) при 0°C краплями додавали DAST (3,22 г, 0,02 моль). Суміш перемішували при 25°C протягом 48 год., потім гасили насич. вод. NaHCO_3 і регулювали pH до 8-10. Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM (2×40 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 214 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

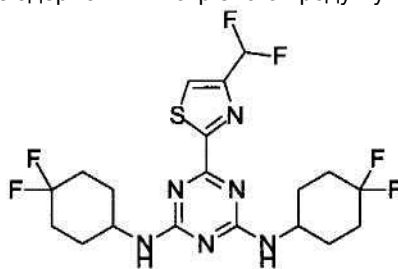
Стадія 3. Одержання метил-4-(диформетил)тіазол-2-карбоксилату. Суміш 2-бром-4-(диформетил)тіазолу (0,6 г, 2,82 ммоль), dppf (0,14 г, 0,28 ммоль), Et_3N (0,43 г, 4,23 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,13 г, 0,56 ммоль) у MeOH (10 мл) перемішували при 60°C в атмосфері CO протягом 16 год. Одержану суміш фільтрували, фільтрат концентрували та залишок розділяли між DCM (30 мл) і H_2O . Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 194 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

30

Стадія 4. Одержання N^2, N^4 -біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-(диформетил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суспензії N^1, N^5 -біс(3,3-дифторциклобутил)-бігуаніду (45 мг, 13,3 ммоль) і метил-4-(диформетил)тіазол-2-карбоксилату (40 мг, 20,7 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали NaOMe (20 мг, 37,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували за

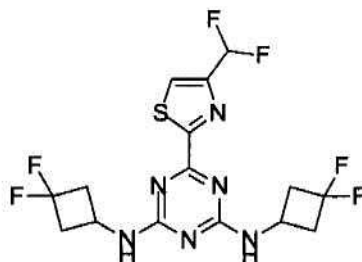
допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 6,94-6,67 (t, 1H), 5,40-5,08 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 8H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 481 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 27, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(4-(дифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (d, J=8 Гц, 1H), 7,02-6,74 (m, 1H), 5,74-5,44 (m, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 3,06 (d, J=8 Гц, 4H), 2,63-2,59 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 425 (M+H)⁺.

N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(4-(дифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

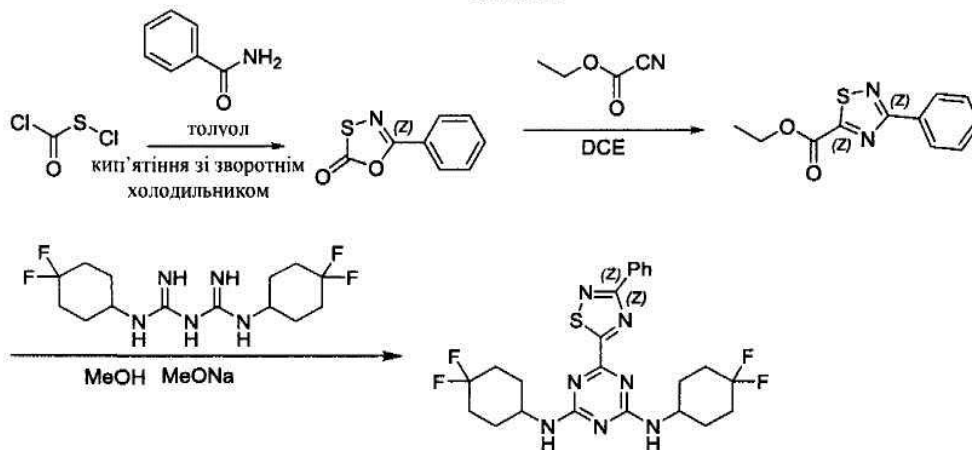


15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,04-6,76 (m, 1H), 5,65-5,36 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 2H), 2,66-1,85 (m, 12H). LCMS: маса/заряд 453 (M+H)⁺.

Приклад 28. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 28, наведеної нижче.

Схема 28



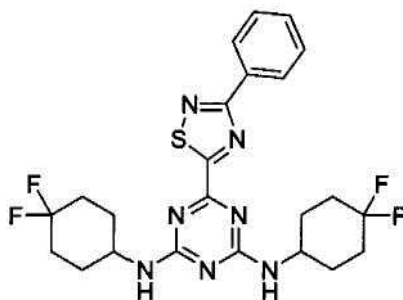
20

Стадія 1. Одержання 5-феніл-1,3,4-оксатіазол-2-ону. До розчину бензаміду (200 мг, 1,65 ммоль) у толуолі (2 мл) в атмосфері N₂ додавали тіогіпохлорит карбонілхлориду (0,16мл, 1,98 ммоль). Суміш

перемішували при 120 °С протягом 3 год. Одержану суміш охолоджували до к.т., потім гасили H₂O та екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 180 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 3-феніл-1,2,4-тіадіазол-5-карбоксилату. Суміш 5-феніл-1,3,4-оксатіазол-2-ону (270 мг, 1,5 ммоль) та етил-ціаноформіату (790 мг, 6,0 ммоль) у DCE (2 мл) перемішували у герметичній посудині під мікрохвильовим випромінюванням при 160 °С протягом 0,5 год. Одержану суміш концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 235 (M+H)⁺.

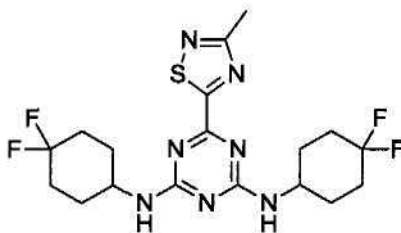
Стадія 3. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-феніл-1,2,4-тіадіазол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші N¹,N⁵-біс(4,4-дифторциклогексил)-бігуаніду (90 мг, 0,27 ммоль) та етил-3-феніл-1,2,4-тіадіазол-5-карбоксилату (75 мг, 0,32 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали NaOMe (43 мг, 0,8 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при к.т. протягом ночі. Одержану суміш виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (d, J=3,3 Гц, 2H), 7,48 (s, 3H), 5,68-5,01 (m, 2H), 4,27-3,87 (m, 2H), 2,26-1,63 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 508,2 (M+H)⁺.

Процедуру, наведену в прикладі 28, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

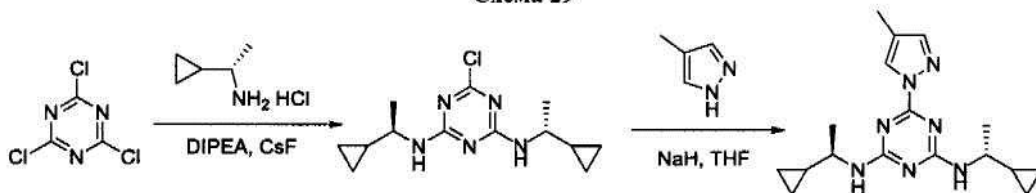
N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,58-5,10 (m, 2H), 4,20-3,84 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23-1,63 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 446 (M+H)⁺.

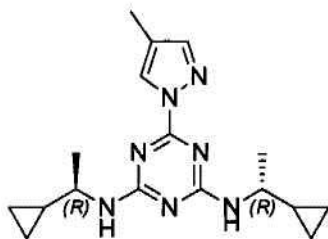
Приклад 29. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 29, наведеної нижче.

Схема 29



Стадія 1. Одержання 6-хлор-N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (2 г, 10,9 ммоль) в ацетоні (35 мл) додавали гідрохлорид (S)-1-циклопропілетанаміну (2,7 мг, 22,8 ммоль), DIPEA (3,5 мг, 27 ммоль) і CsF (3,3 мг, 21,8 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С протягом ночі та потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 282 (M+H)⁺.

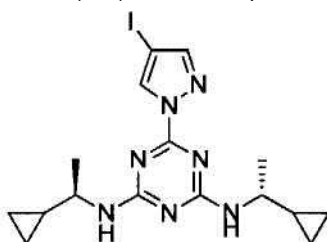
Стадія В. Одержання N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. В крижаний розчин 4-метил-1H-піразолу (207 мг, 1,07 ммоль) у сухому THF (5 мл) повільно додавали NaH (34 мг, 1,42 ммоль) протягом 30 хв. з наступним додаванням розчину 6-хлор N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (200 мг, 0,71 ммоль) у THF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, а потім концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(4-метил-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,50-5,12 (m, 2H), 3,56 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,54-0,32 (m, 6H), 0,26 (d, J=4,1 Гц, 2H). LC-MS: маса/заряд 328 (M+H)⁺.

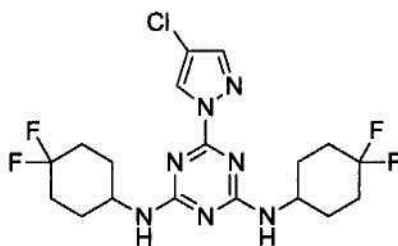
Процедуру, наведену в прикладі 29, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(4-йод-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



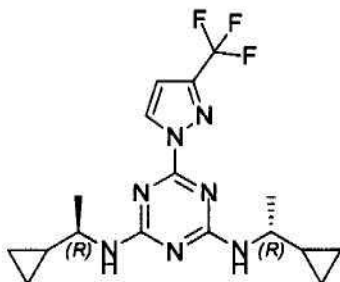
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,49-5,20 (m, 2H), 3,56 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,90 (s, 2H), 0,55-0,24 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 440 (M+H)⁺.

Сполука 6-(4-хлор-1H-піразол-1-іл)-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



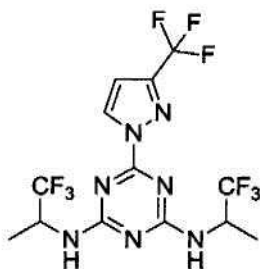
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43-8,38 (m, 1H), 7,68 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,41-5,18 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 2,14-1,91 (m, 13H), 1,86-1,73 (m, 1,2H), 1,68-1,61 (m, 1,8H). LCMS: маса/заряд 448 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



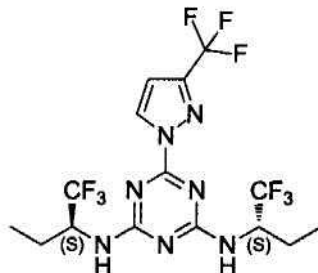
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,63-5,23 (m, 2H), 3,63-3,45 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,91 (d, J=7,6 Гц, 2H), 0,58-0,26 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 382 (M+H)⁺.

Сполука 6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N²,N⁴-біс(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (m, 1H), 6,70 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,77-5,30 (m, 2H), 5,05-4,78 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 438,1(M+H)⁺.

5 Сполука N²,N⁴-біс((S)-1,1,1-трифторбутан-2-іл)-6-(3-трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60-8,57 (m, 1H), 7,80-5,29 (m, 3H), 4,76-4,69 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 466 (M+H)⁺.

10 Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,50 (m, 1H), 6,68 (d, J=4 Гц, 1H), 5,74-5,44 (m, 2H), 4,76-4,47 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,08-2,31 (m, 8H), 1,81-1,86 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 454 (M+H)⁺.

15 Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86-8,50 (m, 1H), 8,13-7,76 (m, 2H), 7,00 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 4,18-3,92 (m, 2H), 2,14-1,82 (m, 12H), 1,62 (s, 4H). LC-MS: маса/заряд 482 (M+H)⁺.

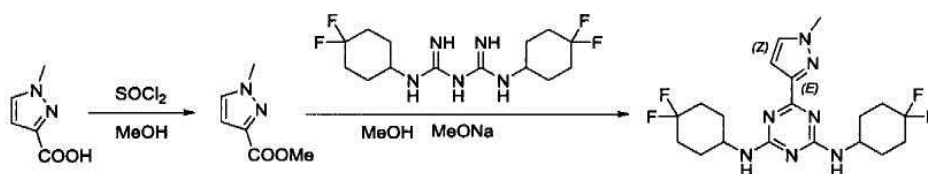
20 Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56-8,50 (m, 1H), 6,69 (d, $J=6$ Гц, 1H), 5,85-5,52 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 4H), 2,50-2,67 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

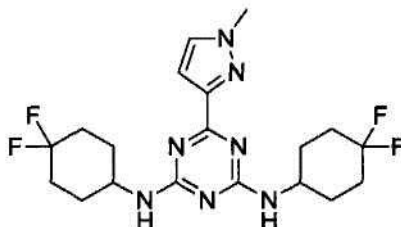
Приклад 30. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 30, наведеної нижче.

Схема 30



Стадія 1. Одержання метил-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилату. До розчину 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти (504 мг, 4 ммоль) у MeOH (5 мл) при 0 °C додавали SOCl_2 (1,4 мл, 20 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали насич. вод. NaHCO_3 і концентрували з одержанням метил-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилату. LC-MS: маса/заряд 141 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 2. Одержання N^2, N^4 -біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину N^1, N^5 -біс(4,4-дифторциклогексил)-бігуаніду (120 мг, 0,36 ммоль) і метил-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилату (60 мг, 0,43 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали NaOMe (28 мг, 1,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N^2, N^4 -біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,75-4,94 (m, 2H), 4,28-3,85 (m, 5H), 2,26-1,54 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, наведену в прикладі 30, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N^2, N^4 -біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(1H-піразол-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



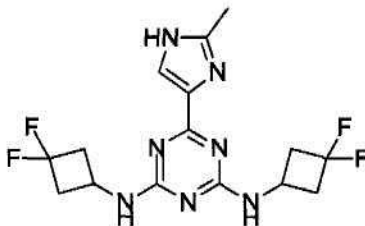
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,55-4,84 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 2H), 2,05-1,56 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Сполука N^2, N^4 -біс(3,3-дифторциклопентил)-6-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 5,65-5,07 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 3H), 2,29(s, 3H), 2,09-1,92 (m, 9H). LC-MS: маса/заряд 400,1 (M+H)⁺.

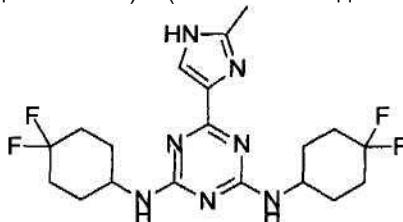
Сполука N²,N⁴-біс(3,3-дифторциклобутил)-6-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 6,49-6,34 (m, 2H), 4,36-4,33 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,69-2,49 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 372 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

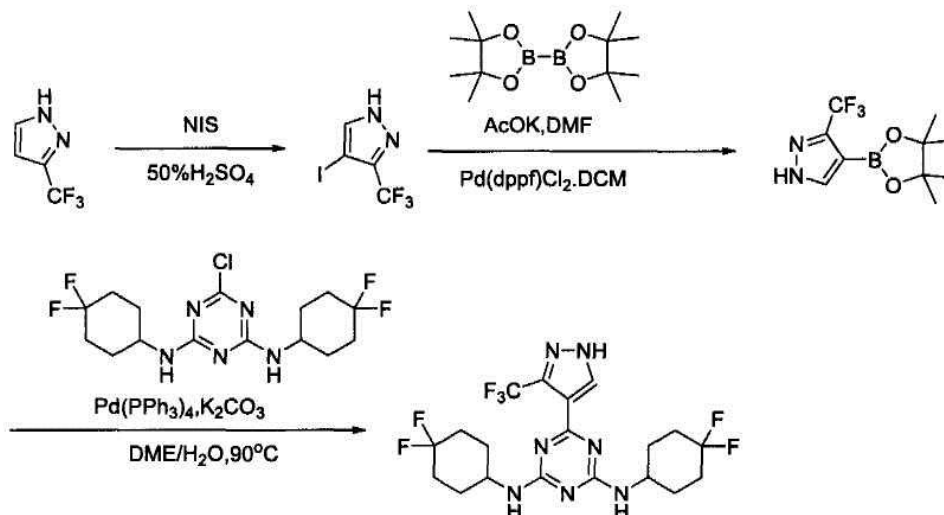


10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-7,66 (m, 1H), 6,26-5,84 (m, 1H), 5,11-4,81 (m, 1H), 3,49-3,11(m, 7H), 2,48 (s, 2H), 2,10-1,66 (m, 12H). LC-MS: маса/заряд 428,3 (M+H)⁺.

Приклад 31. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 31, наведеної нижче.

Схема 31



15

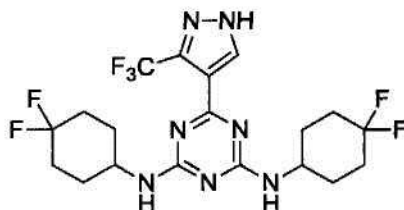
Стадія 1. Одержання 4-йод-3-(трифторметил)-1H-піразолу. До розчину 3-(трифторметил)-1H-піразолу (500 мг, 3,7 ммоль) в 50 % H₂SO₄ при 0 °C додавали NIS (992 мг, 4,4 ммоль). Суспензію перемішували при 0 °C протягом 10 хв. і потім при к.т. протягом 3 год. Одержану суміш гасили водою (50 мл) і потім перемішували протягом ночі. Осадок збирали за допомогою фільтрації та сушили з одержанням 4-йод-3-(трифторметил)-1H-піразолу. LC-MS: маса/заряд 263 (M+H)⁺.

20

Стадія 2. Одержання 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-1H-піразолу. До суміші 4-йод-3-(трифторметил)-1H-піразолу (100 мг, 0,38 ммоль) і (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану)) (397 мг, 0,57 ммоль) у DMF (3 мл) додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II)дихлориду-дихлорметану (31 мг, 0,04 ммоль) та ацетат калію (509

мг, 0,76). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год., потім гасили водою та екстрагували за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-1H-піразолу. LC-MS: маса/заряд 263 (M+H)⁺.

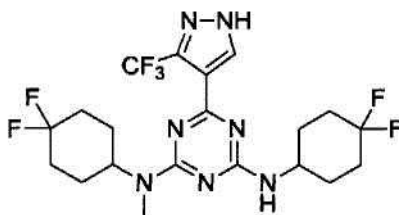
5 Стадія 3. Одержання N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 6-хлор-N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (145 мг, 0,38 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-1H-піразолу (100 мг, 0,38 ммоль) у DME (3 мл) і H₂O (1 мл) додавали K₂CO₃ (158 мг, 1,15 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (44 мг, 0,04 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. і потім фільтрували. Фільтрат розділяли між EtOAc і H₂O. Водний шар відділяли та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.



15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09-7,47 (m, 3H), 7,29-7,00 (m, 1 H), 4,11-3,76 (m, 2H), 2,19-1,46 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 482 (M+H)⁺.

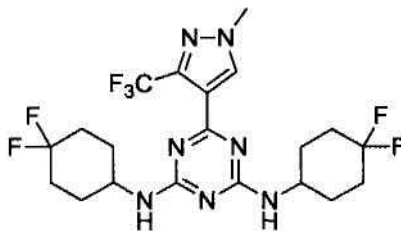
Процедуру, наведену в прикладі 31, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

20 Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-N²-метил-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



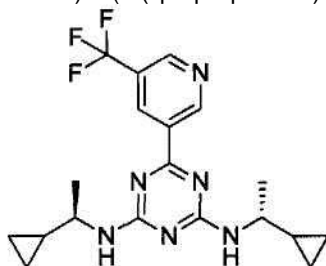
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,45 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,94-4,44 (m, 1H), 4,09-3,84 (m, 1H), 3,07 (d, J=11,0 Гц, 3H), 2,35-2,02 (m, 6H), 2,03-1,66 (m, 10H). LC-MS: маса/заряд 496 (M+H)⁺.

25 Сполука N²,N⁴-біс(4,4-дифторциклогексил)-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,37 (m, 1H), 5,18-4,88 (m, 2H), 4,01-3,79 (m, 5H), 2,21-1,46 (m, 16H). LC-MS: маса/заряд 496 (M+H)⁺.

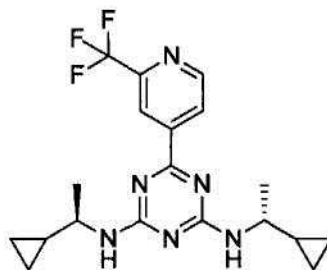
Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



30

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,64-3,50 (m, 2H), 1,21 (d, J=4 Гц, 6H), 0,96 (s, 2H), 0,43-0,33 (m, 6H), 0,14 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 393 (M+H)⁺.

Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін

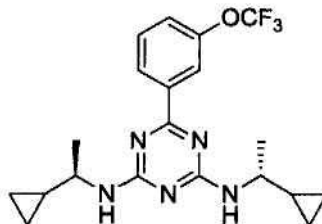


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,04-8,82 (m, 1H), 8,68-8,28 (m, 2H), 3,83-3,64 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,67-0,48 (m, 4H), 0,34 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 393 (M+H)⁺.
Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(2,5-дифторфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



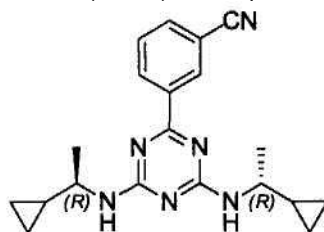
5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76-7,55 (m, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 5,8 Гц, 2H), 5,43-5,02 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,27 (d, J=5,8 Гц, 6H), 0,90 (d, J=7,4 Гц, 2H), 0,55-0,37 (m, 6H), 0,30-0,23 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 360 (M+H)⁺.
Сполука N²,N⁴-біс((R)-1-циклопропілетил)-6-(3-(трифторметокси)феніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10

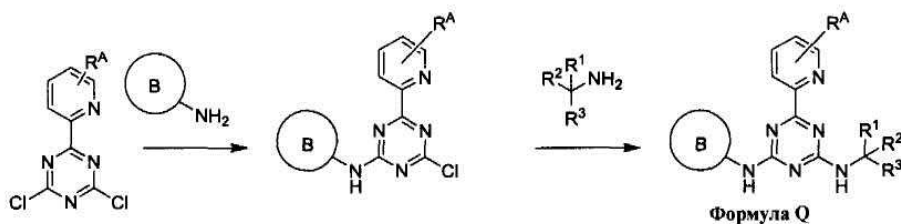
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-8,18 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 5,28-5,13 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,56-0,41 (m, 6H), 0,28 (s, 2H). LCMS: маса/заряд 408 (M+H)⁺.
Сполука 3-(4,6-біс(((R)-1-циклопропілетил)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)бензонітріл



15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63-8,55 (m, 2H), 7,75 (d, J=8 Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,53-5,21 (m, 2H), 3,69-3,55 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,90-8,86 (m, 2H), 0,57-0,30 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 349 (M+H)⁺.
Приклад 32. Одержання ароматичних-аліфатичних сполук триазину формули Q.
Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 32, наведеної нижче.

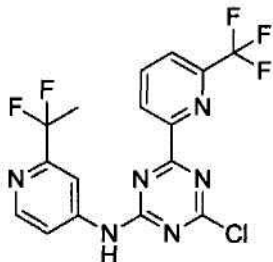
Схема 32



Формула Q

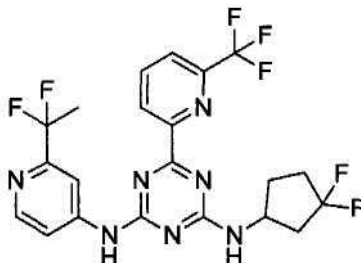
20

- Стадія 1. Одержання 4-хлор-N-(6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну. До суміші 2,4-дихлор-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазину (188 мг, 0,64 ммоль) і 2-(1,1-дифторетил)піридин-4-аміну (50 мг, 0,32 ммоль) у 1,4-діоксані (4 мл) в атмосфері азоту додавали ¹BuONa (61 мг, 0,64 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 80 °С протягом ночі та потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



LC-MS: маса/заряд 417,1 (M+H)⁺.

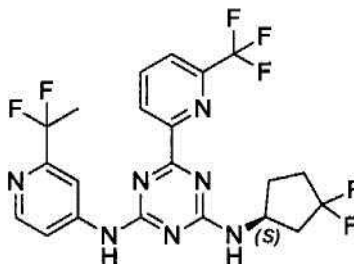
- Стадія 2. Одержання N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суміші 4-хлор-N-(6-(1,1-дифторетил)піридин-3-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну (35 мг, 0,08 ммоль) і 3,3-дифторциклопентанаміну (16 мг, 0,13 ммоль) у THF (2 мл) додавали CsF (24 мг, 0,16 ммоль) і DIPEA (0,03 мл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 50 °С протягом ночі. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (m, 1H), 8,52 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03-7,73 (m, 2H), 7,73-7,34 (m, 1H), 6,08-5,52 (m, 1H), 4,88-4,55 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,46-2,12 (m, 4H), 2,11-1,98 (m, 3H), 1,94-1,81 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 502 (M+H)⁺.

- Процедуру, наведену в прикладі 32, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

(S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



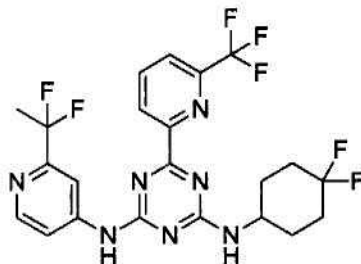
- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (m, 1H), 8,53 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,46-7,94 (m, 2H), 7,91-7,32 (m, 3H), 5,77 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 1H), 2,50-2,11 (m, 4H), 2,04 (m, 3H), 1,87 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 502 (M+H)⁺.

(R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



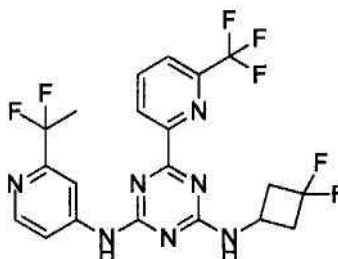
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (m, 1H), 8,53 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,47-7,94 (m, 2H), 7,93-7,33 (m, 3H), 5,90-5,60 (m, 1H), 4,96-4,46 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 4H), 2,04 (m, 3H), 1,87 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 502 (M+H)⁺.

5 N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



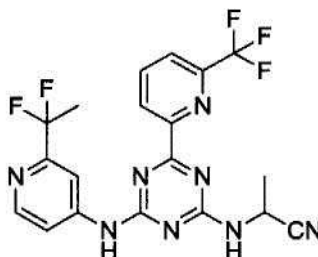
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69-8,43 (m, 3H), 8,07 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,01-7,73 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 4H), 2,12-1,93 (m, 5H), 1,76-1,65 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 516 (M+H)⁺.

10 N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



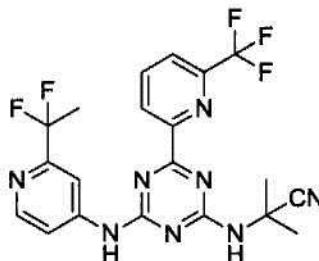
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72-8,26 (m, 3H), 8,18-7,75 (m, 3H), 7,72-7,33 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,16 (d, J=8,2 Гц, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,05 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 488 (M+H)⁺.

15 2-((4-((2-(1,1-Дифторетил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)пропаннітрил



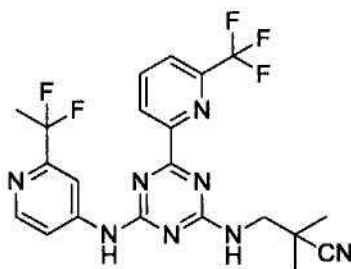
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,25-10,25 (m, 1H), 9,16-8,47 (m, 3H), 8,41-8,19 (m, 2H), 8,15-7,80 (m, 2H), 5,40-4,80 (m, 1H), 2,00 (t, J=19,0 Гц, 3H), 1,63 (d, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 451 (M+H)⁺.

20 2-((4-((2-(1,1-Дифторетил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропаннітрил



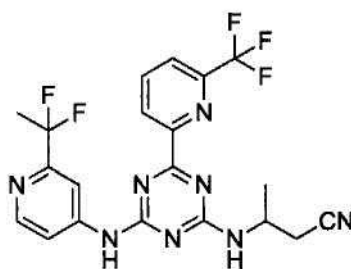
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88-8,43 (m, 2H), 8,03 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,86 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

25 3-((4-((2-(1,1-Дифторетил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2,2-диметилпропаннітрил



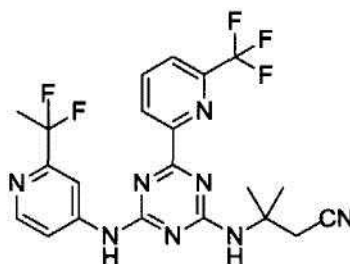
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,91-8,38 (m, 4H), 8,33 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,21-7,51 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,40 (d, J=3,9 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 479 (M+H)⁺.

5 3-((4-((2-(1,1-Дифторетил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)бутаннітрил



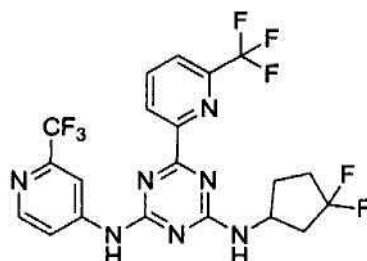
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,90-10,25 (m, 1H), 8,75-8,52 (m, 2H), 8,52-8,20 (m, 3H), 8,18-7,75 (m, 2H), 4,67-4,26 (m, 1H), 3,09-2,72 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,35 (t, J=5,5 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

10 3-((4-((2-(1,1-Дифторетил)піридин-4-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-3-метилбутаннітрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65-8,44 (m, 2H), 8,42-7,96 (m, 3H), 7,92-7,35 (m, 2H), 6,00-5,60 (m, 1H), 3,40-3,10 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,75-1,50 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 479 (M+H)⁺.

15 N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



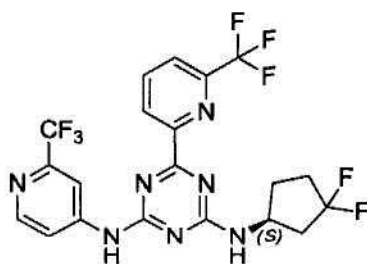
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,57 (m, 2H), 8,53 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,19-7,38 (m, 4H), 6,03-5,53 (m, 1H), 4,85-4,55 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 1H), 2,51-2,07 (m, 4H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

20 (R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



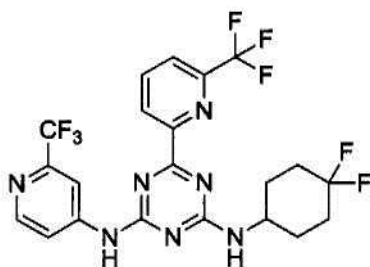
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,52 (m, 3H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 6,00-5,86 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

5 (S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



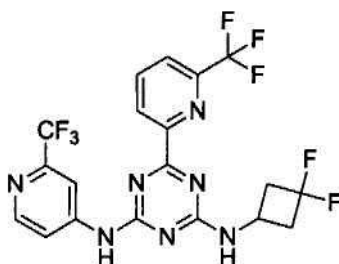
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,56 (m, 2H), 8,53 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,20-7,82 (m, 3H), 7,77-7,40 (m, 1H), 6,09-5,51 (m, 1H), 4,92-4,46 (m, 1H), 2,80-2,59 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

10 N²-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,62 (m, 3H), 7,85-8,17 (m, 3H), 7,37-7,72 (m, 1H), 5,45-5,82 (m, 1H), 4,10-4,26 (m, 1H), 2,17-2,19 (d, J=9,2 Гц, 4H), 1,88-2,04 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H); LC-MS: маса/заряд 520 (M+H)⁺.

15 N²-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



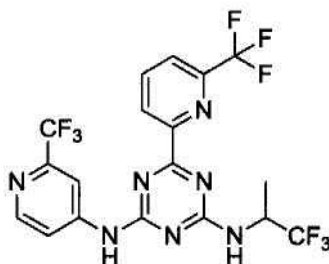
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,55 (m, 2H), 8,51-8,32 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,68-7,47 (m, 1H), 6,33-6,06 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,75-2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 492 (M+H)⁺.

20 N²-(6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



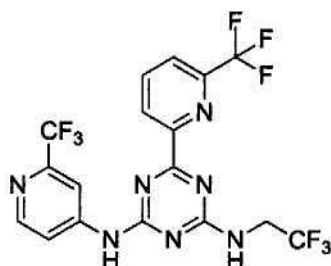
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55-8,70 (m, 3H), 7,84-8,20 (m, 3H), 7,31-7,66 (m, 1H), 5,68-6,00 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 2,57-2,76 (m, 6H), 1,83-2,27 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 532 (M+H)⁺.

5 6-(6-(Трифторметил)піридин-2-іл)-N²-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



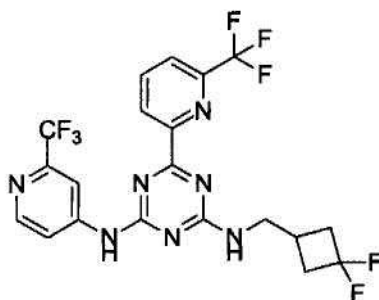
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62-8,59 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 7,87 (d, J=8 Гц, 1H), 7,75-7,50 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 498 (M+H)⁺.

10 N²-(2,2,2-трифторетил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



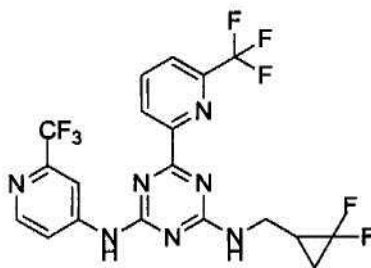
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,75-8,71 (m, 2H), 8,61-8,57 (m, 2H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,21-7,83 (m, 2H), 4,41-4,24 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 484 (M+H)⁺.

15 N²-((3,3-дифторциклобутил)метил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



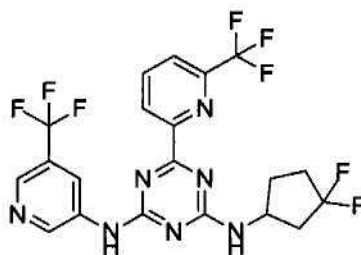
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70-8,41 (m, 3H), 7,96 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 5,95-5,58 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,77-2,13 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

20 N²-((2,2-дифторциклопропіл)метил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76-10,69 (m, 1H), 8,74-8,66 (m, 2H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,11 (d, J=8 Гц, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 3,61-3,43 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,67-1,32 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 492 (M+H)⁺.

5 N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



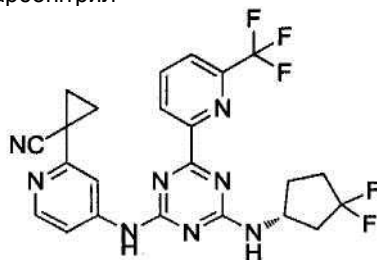
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,83-8,73 (m, 1H), 8,64-8,55 (m, 2H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 6,00-5,88 (m, 1H), 4,80-4,55 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 1H), 2,47-2,05 (m, 4H), 1,94-1,82 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

10 1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



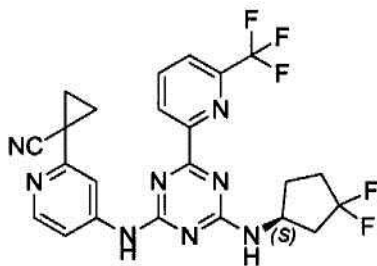
¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (s, 2H), 8,29 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,07 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,06-4,61 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,43-1,36 (m, 1H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 3H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 503 (M+H)⁺.

15 (R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,77-8,59 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,36-8,20 (m, 2H), 8,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,86-4,47 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 503 (M+H)⁺.

20 (S)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,79-8,60 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,38-8,19 (m, 2H), 8,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,80-4,54 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,37-2,06 (m, 4H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,83-8,65 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,32 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,10 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,12 (m, 6H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 1-(4-((3,3-Дифторциклобутил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



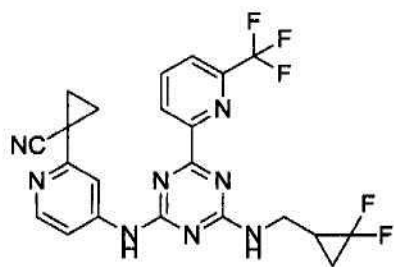
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,48 (brs, 1H), 8,89 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 8,78-8,56 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37-8,24 (m, 2H), 8,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,13-2,97 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 1-(4-((6,6-Дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



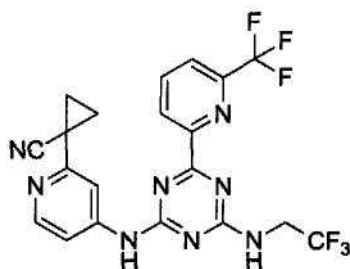
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70-8,53 (m, 2H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,85-7,83 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,66-7,52 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 5,94-5,66 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 529 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 1-(4-(((2,2-Дифторциклопропіл)метил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



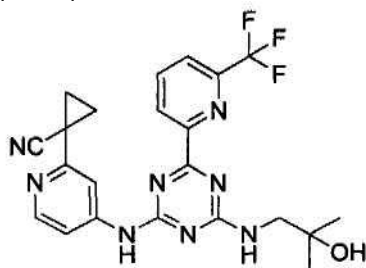
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (m, 2H), 8,31 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 489 (M+H)⁺.

5 1-(4-((4-((2,2,2-Трифторетил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклоіропанкарбонітрил



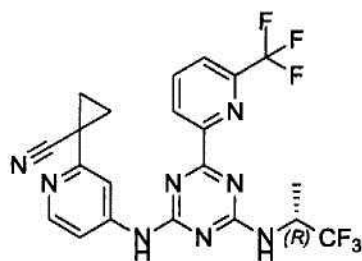
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,93-8,42 (m, 2H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,10 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,03-7,58 (m, 2H), 7,13 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,34-6,03 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 1,74 (s, 4H). LC-MS: маса/заряд 481,2 (M+H)⁺.

10 1-(4-((4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



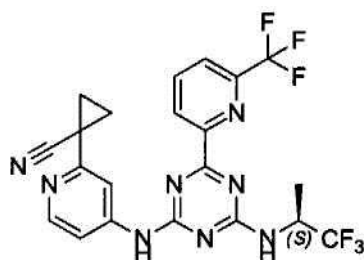
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77-8,44 (m, 2H), 8,29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,07 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,77 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,79-3,55 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,35 (s, 6H). LC-MS: маса/заряд 471 (M+H)⁺.

15 (R)-1-(4-((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



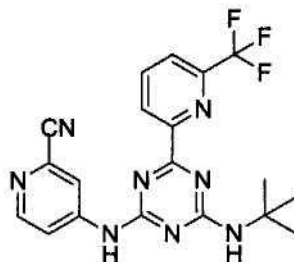
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 8,11 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,81 (m, 4H), 1,50 (m, J=8,5 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 495 (M+H)⁺.

20 (S)-1-(4-((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



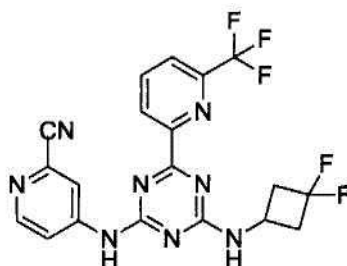
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,66 (m, J=8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7...10 (d, J=4 Гц, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 1,62 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 495 (M+H)⁺.

5 4-((4-(Трет-бутиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



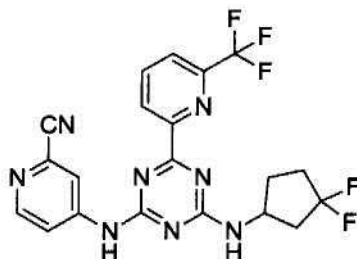
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66-8,41 (m, 3H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,91-7,80 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 5,80-5,20 (m, 1H), 1,58 (m, 9H). LCMS: маса/заряд 415 (M+H)⁺.

10 4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



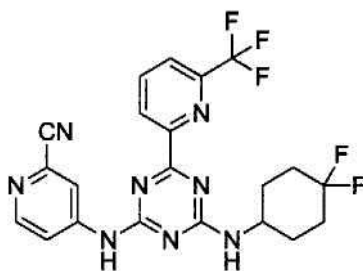
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,97-8,52 (m, 4H), 8,38-8,25 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,01-7,80 (m, 1H), 4,56-4,24 (m, 1H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 449 (M+H)⁺.

15 4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



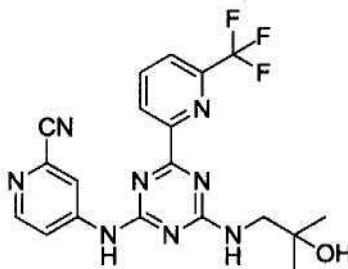
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,66 (m, 4H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,53-7,68 (m, 1H), 5,85-6,03 (m, 1H), 4,58-4,79 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 1,95-2,47 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 463 (M+H)⁺.

20 4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,72-10,76 (m, 1H), 7,93-8,72 (m, 5H), 4,03-4,23 (m, 1H), 1,94-2,16 (m, 6H), 1,64-1,73 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 477 (M+H)⁺.

5 4-((4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



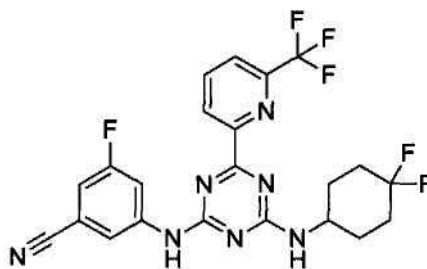
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,50 (m, 2H), 8,43-8,36 (m, 1H), 8,22-8,02 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,32-6,23 (ra, 1H), 3,74-3,58 (m, 2H), 1,37 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 431 (M+H)⁺.

10 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



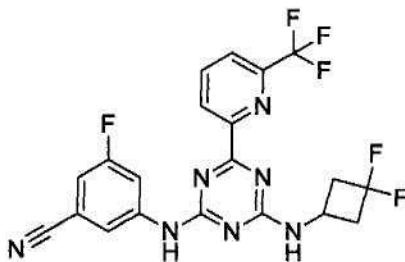
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,64-8,55 (m, 1H), 8,16-7,74 (m, 5H), 7,08-7,02 (m, 1H), 5,97-5,71 (m, 1H), 4,79-4,55 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,41-2,14 (m, 4H), 2,01 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 480 (M+H)⁺.

15 3-((4-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



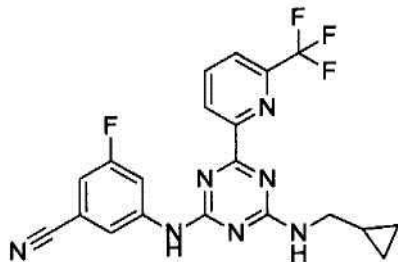
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60-8,54 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,76-5,48 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 494 (M+H)⁺.

20 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,81-8,67 (m, 1H), 8,55 (d, J=8 Гц, 1H), 8,24-8,09 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 1H), 4,45-4,28(m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,77 (d, J=8 Гц, 2H). LCMS: маса/заряд 466 (M+H)⁺.

5 3-((4-((циклопропілметил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



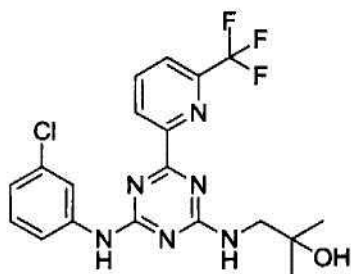
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,49 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,83-5,62 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 1,07 (d, J=4 Гц, 1H), 0,57-0,52 (m, 2H), 0,29-0,24 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 430 (M+H)⁺.

10 3-Фтор-5-((4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)бензонітрил



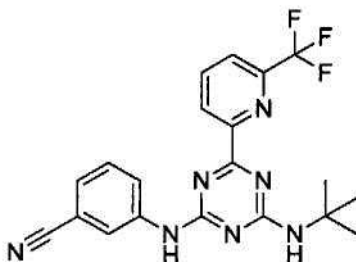
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,24 (m, 5H), 7,43 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,18 (d, J=4,4 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 448 (M+H)⁺.

15 1-((4-((3-Хлорфеніл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (m 1H), 8,67-8,52 (m, 1H), 8,40-8,20 (m, 2H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,40-7,22 (m, 1H), 7,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,75-4,40 (m, 1H), 3,44 (m 2H), 1,17 (d, J-6,4 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 439 (M+H)⁺.

20 3-((4-(Трет-бутиламіно)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)бензонітрил



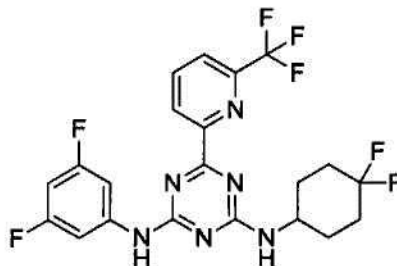
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80-10,20 (m, 1H), 9,50-9,25 (m, 1H), 8,36-7,96 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 414 (M+H)⁺.

5 N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



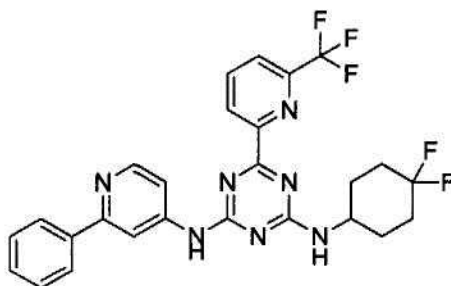
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (m, 1H), 8,06 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,56 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,83-4,53 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 1H), 2,46-2,06 (m, 4H), 1,95-1,81 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 473 (M+H)⁺.

10 N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J=10,5 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,48 (t, J=8,9 Гц, 1H), 5,67-5,34 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 4H), 2,00-1,74 (m, 5H). LC-MS: маса/заряд 487,2 (M+H)⁺.

15 N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(2-фенілпіридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



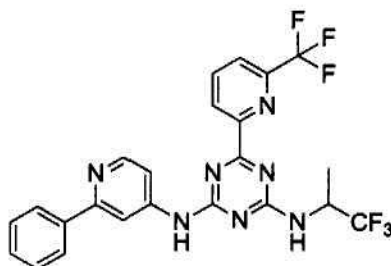
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,58 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,08-7,81 (m, 5H), 7,50-7,42 (m, 4H), 5,87-5,85 (ra, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 2,15-1,68 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 528 (M+H)⁺.

20 N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-фенілпіридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



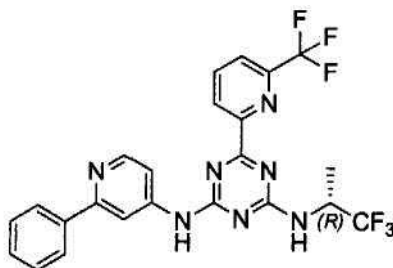
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (m, 2H), 8,31-7,69 (m, 6H), 7,69-7,40 (m, 4H), 5,87 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 514 (M+H)⁺.

5 N²-(2-фенілпіридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



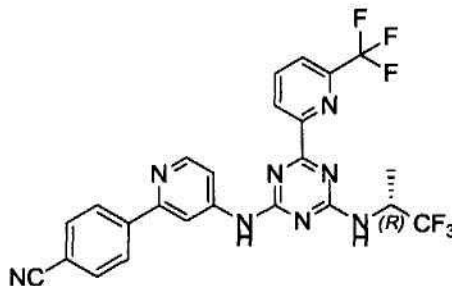
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (m, 2H), 8,04 (m, 6H), 7,62-7,30 (m, 5H), 5,81 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

10 (R)-N²-(2-фенілпіридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



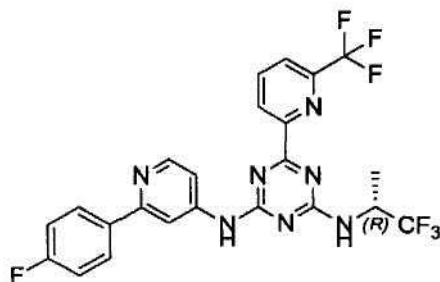
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,58 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,71-7,34 (m, 5H), 5,69 (m, 1H), 5,22-4,92 (m, 1H), 1,49 (d, J=7,1 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

15 (R)-4-(4-((4-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)бензонітріл



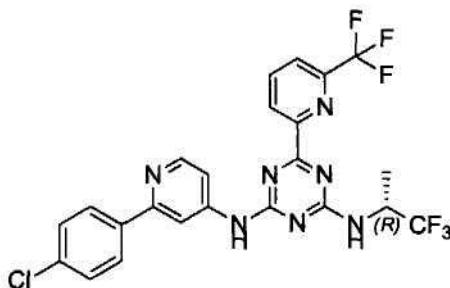
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87-8,53 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Гц, 3H), 7,96-7,76 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 5,86-5,67 (m, 1H), 5,18-4,91 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 531 (M+H)⁺.

20 (R)-N²-(2-(4-фторфеніл)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, J= 8,0 Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,13-7,64 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (t, J=8,6 Гц, 2H), 6,83-6,64 (m, 1H), 6,16-4,96 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,5 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 524,1 (M+H)⁺.

5 (R)-N²-(2-(4-хлорфеніл)піридин-4-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (t, J=6,4 Гц, 2H), 8,31-8,05 (m, 2H), 7,95 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,10-5,91 (m, 1H), 5,22-4,91 (m, 1H), 1,51 (t, J=7,7 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 540 (M+H)⁺.

10 N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1H-індол-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



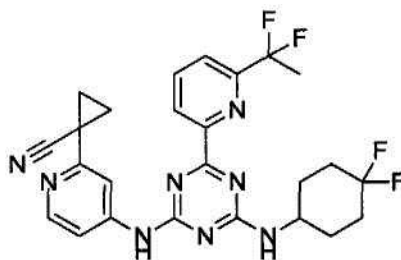
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,82-8,55 (m, 1H), 8,16 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 4,98 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,97 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 476 (M+H)⁺.

15 N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(1-метил-1H-індол-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



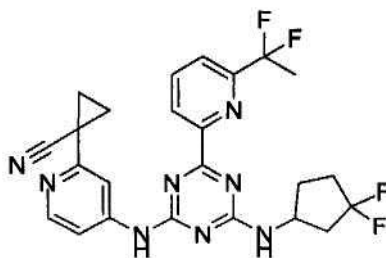
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,57 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,94-2,06 (m, 7H). LCMS: маса/заряд 490 (M+H)⁺.

20 1-(4-((4,4-дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



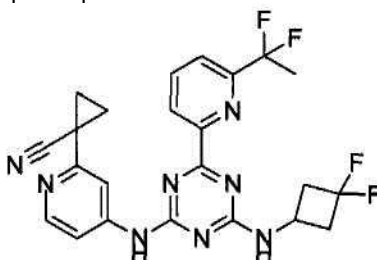
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (m, 2H), 8,32 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,71 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,15 (m, 9H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 513 (M+H)⁺.

5 1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



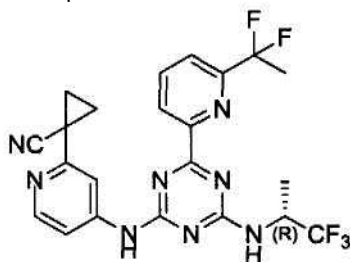
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, J=4 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,82 (d, J=8 Гц, 1H), 7,52-7,10 (m, 2H), 5,93-5,60 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 5H), 1,89-1,85 (m, 3H), 1,72 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 499 (M+H)⁺.

10 1-(4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)аміно)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,43 (m, 1H), 8,78 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,61 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,32 (d, J=5,6 Гц, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,43 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 485 (M+H)⁺.

15 (R)-1-(4-((4-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,52 (m, 1H), 8,46-8,45 (d, J=4 Гц, 1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,82 (d, J=8 Гц, 1H), 7,69-7,50 (m, 1H), 7,21-7,00 (m, 1H), 5,83-5,56 (m, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 491 (M+H)⁺.

20 (S)-1-(4-((4-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,52 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, J=4 Гц, 1H) 8,03-7,99 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26-7,22 (d, J=16 Гц, 1H), 5,85-5,59 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 3H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,51-1,48 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 491 (M+H)⁺.

5 1-((4-((3-Хлор-5-фторфеніл)аміно)-6-(6-(1,1-дифторетил)піридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол



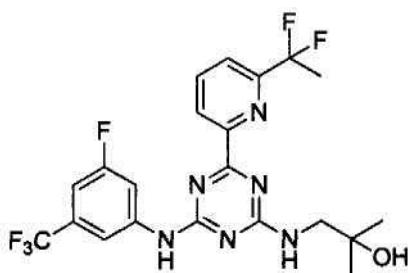
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,17 (m, J=7,0 Гц, 6H). LC-MS: маса/заряд 453 (M+H)⁺.

10 3-((4-(6-(1,1-Дифторетил)піридин-2-іл)-6-((2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



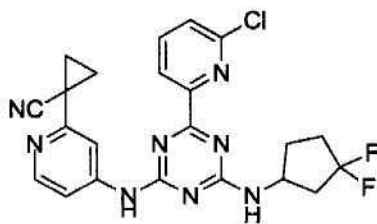
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40-8,42 (d, J=8 Гц, 1H), 7,74-7,99 (m, 5H), 7,03 (m, 1H), 6,16-6,25 (m, 1H), 3,49-3,64 (m, 2H), 2,05-2,21 (m, 3H), 1,33 (s, 6H); LC-MS: маса/заряд 444 (M+H)⁺.

15 1-((4-(6-(1,1-Дифторетил)піридин-2-іл)-6-((3-фтор-5-(трифторметил)феніл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол



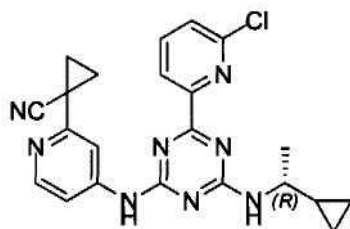
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (bs, 1H), 7,57-7,96 (m, 5H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,16-6,28 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 2H), 2,00-2,21 (m, 3H), 2,07-2,22 (m, 3H), 1,28 (s, 6H). LC-MS: маса/заряд 487 (M+H)⁺.

20 1-((4-(6-(1,1-Дифторетил)піридин-2-іл)-6-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



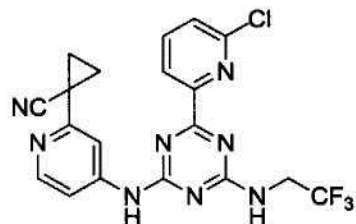
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,53-8,43 (m, 1H), 8,30 (d, J=4 Гц, 1H), 7,86-7,72 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,27-6,99 (m, 1H), 5,96-5,71 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,43-2,07 (m, 4H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 469 (M+H)⁺.

5 (R)-1-((4-(6-хлорпіридин-2-іл)-6-((1-циклопропілетил)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



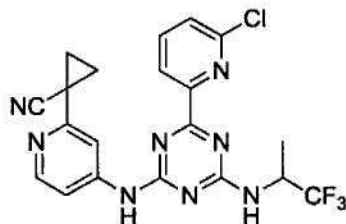
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (s, 2H), 8,23 (d, J=8 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,43 (d, J=8 Гц, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,79-5,50 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 4H), 0,93-0,78 (m, 1H), 0,48-0,33 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 433 (M+H)⁺.

10 1-(4-((4-(6-Хлорпіридин-2-іл)-6-((2,2,2-трифторетил)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



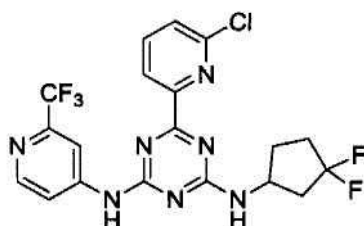
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54-8,42 (m, 2H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,88-7,50 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,19-5,99 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 1,88-1,71 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 447 (M+H)⁺.

15 1-(4-((4-(6-Хлорпіридин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



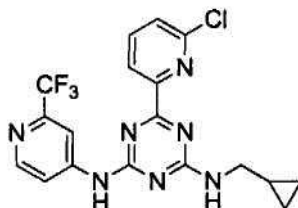
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56-8,43 (m, 2H), 8,32 (d, J=4 Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,73-7,50 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 5,85-5,57 (m, 1H), 5,30-5,07 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,50-1,46 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 461 (M+H)⁺.

20 6-(6-хлорпіридин-2-іл)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61-8,53 (m, 2H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,13-7,78 (m, 2H), 7,68-7,27 (m, 2H), 5,95-5,61 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 472 (M+H)⁺.

5 6-(6-Хлорпіридин-2-іл)N₂-(циклопропілметил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



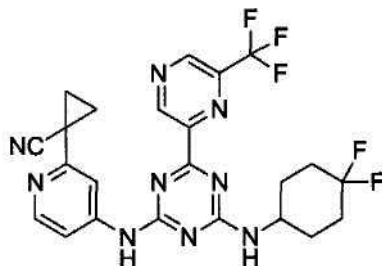
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60-8,57 (m, 1H), 8,52-8,42 (m, 1H), 8,36-8,19 (m, 1H), 7,86-7,68 (m, 2H), 7,51 (d, J=8 Гц, 2H), 5,96-5,65 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 1,16 (d, J=8 Гц, 1H), 0,63-0,60 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 422 (M+H)⁺.

10 1-(4-((4-((3,3-Дифторциклобутил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



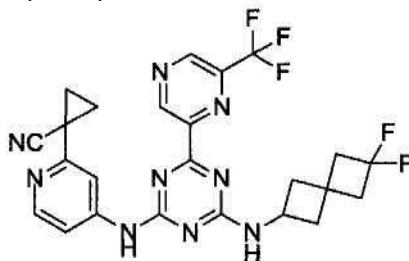
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49-8,31 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,16-5,98 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 3,22 (d, J=8 Гц, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 490 (M+H)⁺.

15 1-(4-((4-((4,4-Дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (d, J=4 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 1H), 5,79-5,58 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 8H). LCMS: маса/заряд 518 (M+H)⁺.

20 1-(4-((4-((6,6-Дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)аміно)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



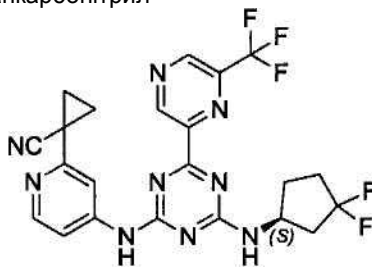
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,84-9,75 (m, 1H), 9,39 (d, J=8 Гц, 1H), 8,80 (d, J=8 Гц, 1H), 8,41-8,21 (m, 2H), 7,83-7,56 (m, 1H), 4,57 (d, J=8 Гц, 1H), 2,71-2,57 (m, 6H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 530 (M+H)⁺.

(R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



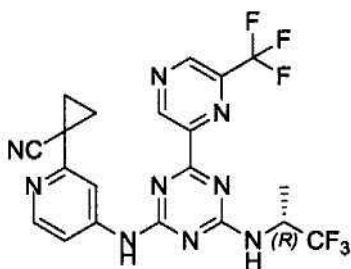
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,87-9,77 (m, 1H), 9,39 (d, J=4 Гц, 1H), 8,77 (d, J=4 Гц, 1H), 8,42-8,32 (m, 2H), 7,82-7,57 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,67-1,69 (m, 10H). LCMS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

5 (S)-1-(4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



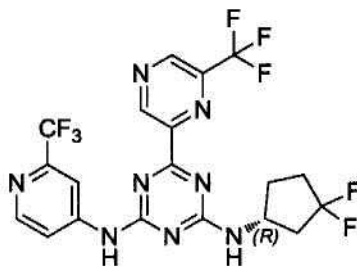
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61-8,44 (m, 1H), 8,33 (d, J=8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,97-5,75 (m, 1H), 4,94-4,75 (m, 1H), 2,75-1,73 (m, 10H). LCMS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

10 (R)-1-(4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



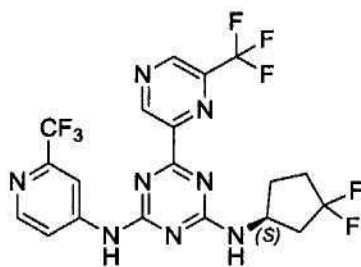
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,90-9,84 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 2H), 7,52-7,15 (m, 2H), 5,86-5,60 (m, 1H), 5,14-4,80 (m, 1H), 1,87 (d, J=8 Гц, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 496 (M+H)⁺.

15 (R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



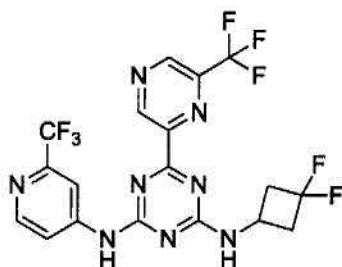
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (m, 1H), 9,14 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,81-8,14 (m, 2H), 8,07-7,37 (m, 2H), 6,30-5,59 (m, 1H), 4,82-4,62 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,57-2,09 (m, 4H), 2,01-1,84 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 507 (M+H)⁺.

20 (S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



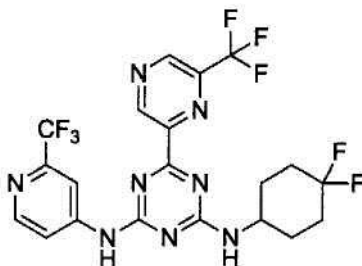
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (m, 1H), 9,14 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,74-8,08 (m, 2H), 8,06-7,29 (m, 2H), 6,22-5,58 (m, 1H), 4,85-4,50 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,52-2,09 (m, 4H), 2,01-1,82 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 507 (M+H)⁺.

5 N²-(3,3-дифторциклобутил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



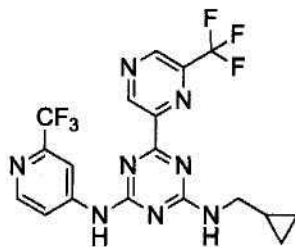
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (d, J=13,8 Гц, 1H), 9,14 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,80-8,19 (m, 2H), 7,99-7,41 (m, 2H), 6,31-5,71 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 1H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,88-2,47 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 493 (M+H)⁺.

10 N²-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 9,14 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8,62 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,59-8,20 (m, 1H), 5,83-5,49 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 1H), 2,33-1,71 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 521 (M+H)⁺.

15 N²-(циклопропілметил)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2 (s, 4H), 9,20 (s, 4H), 8,73 (s, 3H), 8,49 (t, J=6,2 Гц, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (d, J=4,4 Гц, 3H), 3,45-3,30 (m, 8H), 1,29-1,16 (m, 5H), 0,57 (m, 8H), 0,39-0,30 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 457 (M+H)⁺.

N²-(6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9,22 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,93-8,35 (m, 2H), 8,14-7,72 (m, 2H), 4,77-4,35 (m, 1H), 2,67 (m, 6H), 2,43-2,15 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 533 (M+H)⁺.

5 (S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (m, 1H), 9,12 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,71-7,27 (m, 3H), 6,73-6,44 (m, 1H), 5,98-5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 2,81-2,59 (m, 1H), 2,50-2,02 (m, 4H), 1,97-1,78 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 474 (M+H)⁺.

10 (R)-N²-(3,3-Дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



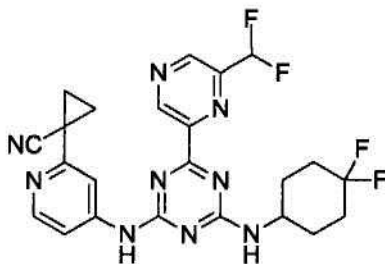
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (m, 1H), 9,12 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,71-7,27 (m, 3H), 6,73-6,44 (m, 1H), 5,98-5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 2,81-2,59 (m, 1H), 2,50-2,02 (m, 4H), 1,97-1,78 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 474 (M+H)⁺.

15 N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



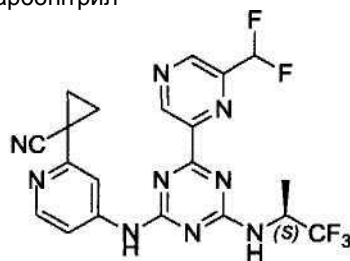
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 6,58 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,76-5,39 (m, 1H), 4,22-4,06 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 488 (M+H)⁺.

20 1-(4-((4,4-Дифторциклогексил)аміно)-6-(6-(дифторметил)піразин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,79 (d, J=7,0 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,32 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 500 (M+H)⁺.

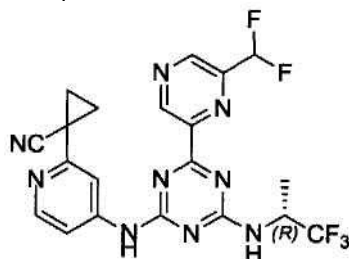
5 (S)-1-(4-((4-(6-(дифторметил)піразин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,83 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,88 (m, J=9,5 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 1,89 (m, J=4,5 Гц, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 478 (M+H)⁺.

10

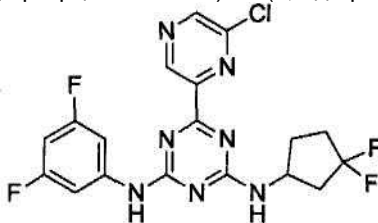
(R)-1-(4-((4-(6-(дифторметил)піразин-2-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (m, 1H), 9,12 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,54 (d, J=13,1 Гц, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,85 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, J=7,7 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 478 (M+H)⁺.

15

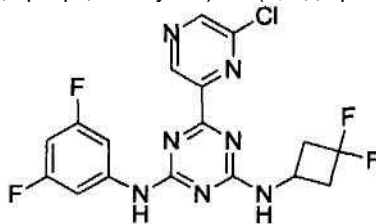
6-(6-Хлорпіразин-2-іл)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=17,3 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,64-7,11 (m, 3H), 6,57 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,95-5,50 (m, 1H), 4,86-4,50 (m, 1H), 2,85-1,80 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 440 (M+H)⁺.

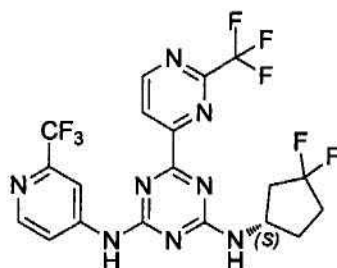
20

6-(6-Хлорпіразин-2-іл)-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



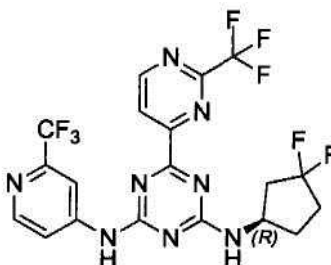
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,53-9,49 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,01-5,74 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,16-2,55 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 426 (M+H)⁺.

5 (S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,16 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,68-7,76 (m, 4H), 7,72-7,45 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,86-1,84 (m, 6H). LCMS: маса/заряд 507 (M+H)⁺.

10 (R)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,18-9,15 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 8,48 (d, J=4 Гц, 1H), 8,17-7,80 (m, 1H), 7,72-7,48 (m, 1H), 6,02-5,71 (m, 1H), 4,80-4,61 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 4H), 1,95-1,88 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 507 (M+H)⁺.

15 (S)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



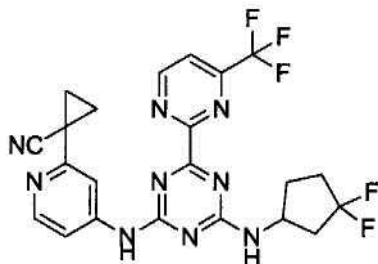
20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,33 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,83 (m, 5H). LC-MS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

(R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(2-(трифторметил)піримідин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



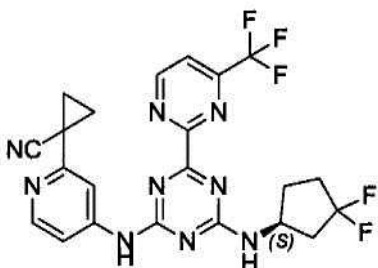
25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,14 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,33 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J=7,1 Гц, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,78 (m, 5H). LC-MS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

1-(4-((4-((3,3-Дифторциклопентил)аміно)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



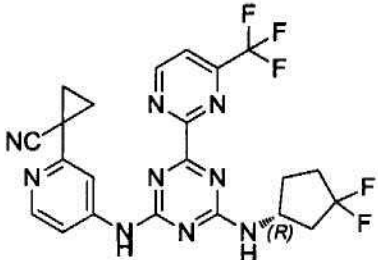
5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,27 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,29 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,85-2,69 (m, 1H), 2,53-2,05 (m, 5H), 1,92-1,68 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

(S)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



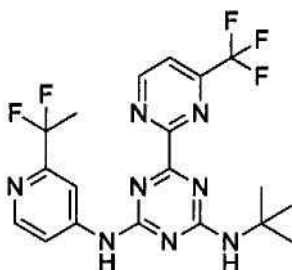
10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,33 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,82 (t, J=14,2 Гц, 2H), 7,00 (d, J=13,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,89-2,69 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,34-2,07 (m, 3H), 1,94-1,72 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

15 (R)-1-(4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



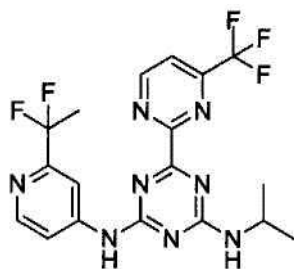
20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,27 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=20,2, 12,7 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,56-2,41 (m, 1H), 2,32-2,05 (m, 3H), 1,95-1,69 (m, 5H). LCMS: маса/заряд 504 (M+H)⁺.

N²-(трет-бутил)-N⁴-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



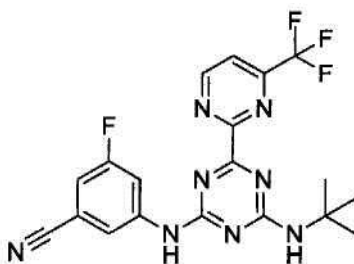
25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,24 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 2,04 (d, J=18,6 Гц, 3H), 1,55 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 455 (M+H)⁺.

N²-(2-(1,1-дифторетил)піридин-4-іл)-N⁴-ізопропіл-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



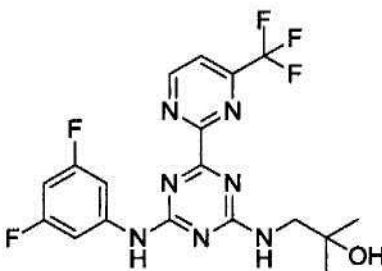
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,86 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,36 (d, J=6,5 Гц, 6H). LCMS: маса/заряд 441 (M+H)⁺.

5 3-((4-(Трет-бутиламіно)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80-10,20 (m, 1H), 9,50-9,25 (m, 1H), 8,36-7,96 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS: маса/заряд 433 (M+H)⁺.

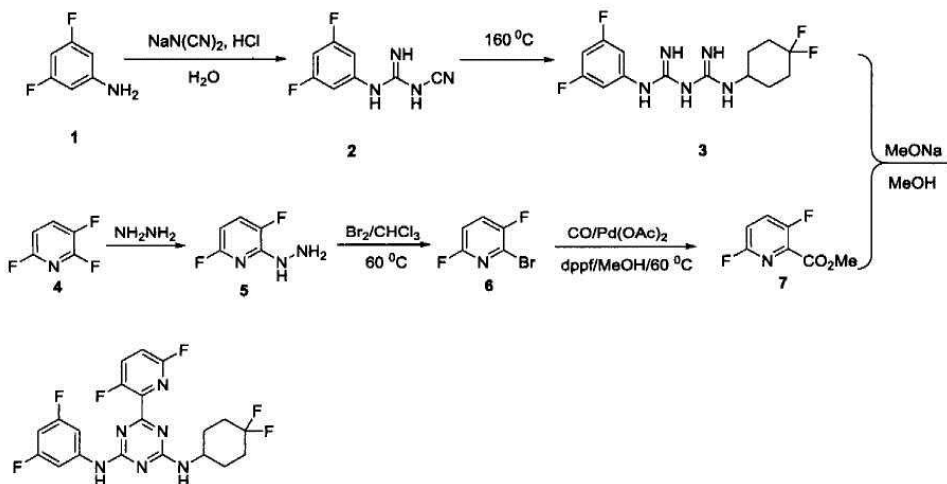
10 1-((4-((3,5-Дифторфеніл)аміно)-6-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70-10,20 (m, 1H), 9,50-9,27 (m, 1H), 8,37-7,94 (m, 2H), 7,80-7,50 (m, 2H), 6,98-6,71 (m, 1H), 4,75-4,48 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 1,14 (s, 6H). LCMS: маса/заряд 442 (M+H)⁺.

15 Приклад 33. Одержання ароматичних-аліфатичних сполук триазину. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 33, наведеної нижче.

Схема 33



Стадія 1. Одержання N¹-(3,5-дифторфеніл)-N³-нітрил-гуанідину. До розчину NaN(CN)₂ (4,1 г, 46,5 ммоль) у воді (34 мл) при 80 °С додавали розчин 3,5-дифтораніліну (3 г, 23,2 ммоль) у змішаному розчиннику з води та конц. HCl (2M, 2 мл). Реакційну суміш потім перемішували при 90 °С протягом 16

20

годин. Одержану суміш охолоджували до к.т., та гасили за допомогою насич. вод. NaHCO_3 , і регулювали до pH 7-8. Суміш фільтрували та осад на фільтрі збирали та сушили з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 197 (M+H)⁺.

5 Стадія 2. Одержання N¹-(3,5-дифторфеніл)-N⁵-(4,4-дифторциклогексил)-гуанідину. Суміш N¹-(3,5-дифторфеніл)-N³-нітріл-гуанідину (300 мг, 1,53 ммоль) і гідрохлориду 4,4-дифторциклогексанаміну (262 мг, 1,53 ммоль) ретельно змішували разом і потім перемішували при 160 °C протягом 1 год. Одержану суміш охолоджували до к.т. і потім розтирали зі змішаним розчинником з EtOAc та PE. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації і сушили з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 332 (M+H)⁺.

10 Стадія 3. Одержання 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину. В крижану суміш 2,3,6-трифторпіридину (1,0 г, 7,5 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали гідразингідрат (0,75 г, 15,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до к.т., потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розводили водою (10 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину. LC-MS: маса/заряд 146 (M+H)⁺.

15 Стадія 4. Одержання 2-бром-3,6-дифторпіридину. До перемішаного розчину 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину (1,1 г, 7,0 ммоль) у хлороформі (20 мл) при к.т. краплями додавали бром (1,8 г, 11,2 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 60 °C протягом 1,5 год. Одержану суміш охолоджували до к.т., потім гасили насич. вод. NaHCO_3 і екстрагували за допомогою дихлорметану (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 2-бром-3,6-дифторпіридину. LC-MS: маса/заряд 194 (M+H)⁺.

20 Стадія 5. Одержання метил-3,6-дифторпіколілату. До розчину 2-бром-3,6-дифторпіридину (0,8 г, 4,1 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали dppf (0,3 г, 0,56 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 г, 0,45 ммоль) та Et_3N (1,6 мл, 8,2 ммоль). Суспензію дегазували та повторно насичували атмосферою CO тричі. Суміш потім перемішували в атмосфері CO (60 фунтов/кв. дюйм) при 70 °C протягом 12 год. Одержану суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали на порошок з EtOAc (150 мл). Тверду речовину відфільтровували та фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням метил-3,6-дифторпіколілату. LC-MS: маса/заряд 174 (M+H)⁺.

25 Стадія 6. Одержання N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До суспензії N¹-(3,5-дифторфеніл)-N⁵-(4,4-дифторциклогексил)-гуанідину (191 мг, 0,58 ммоль) і метил-3,6-дифторпіколілату (100 мг, 0,58 ммоль) у MeOH (3 мл) додавали NaOMe (94 мг, 1,73 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N²-(4,4-дифторциклогексил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (td, J = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,55 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 5,67 - 5,37 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 2,18 (d, J = 8,3 Гц, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,73 - 1,70 (d, J = 11,2 Гц, 2H). LC-MS: маса/заряд 455 (M+H)⁺.

40 Процедуру, наведену в прикладі 33, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,62 (m, 1H), 7,47-7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (ddd, J=8,8, 3,9, 2,7 Гц, 1H), 6,55 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,94-5,29 (m, 1H), 4,76-4,48 (m, 1H), 2,90-1,72 (m, 6H). LC-MS: маса/заряд 441 (M+H)⁺.

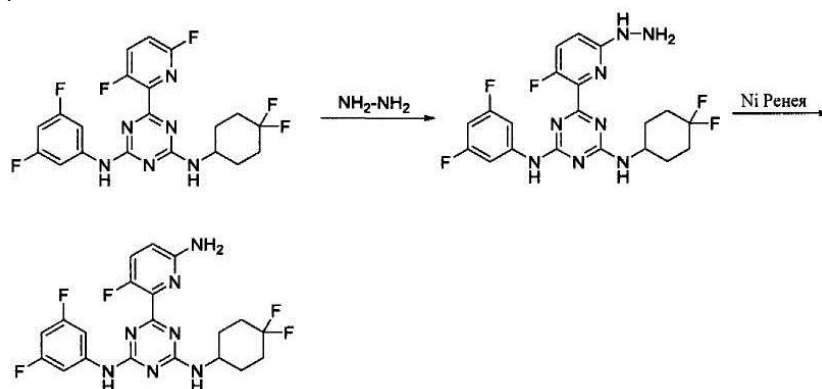
Сполука N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(3,6-дифторпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



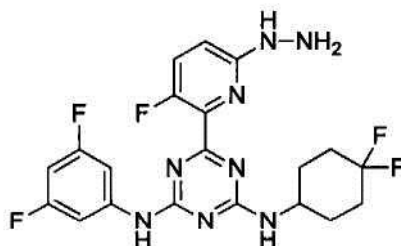
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (m, 1H), 7,58-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,73-6,30 (m, 1H), 6,18-5,37 (m, 1H), 4,63-4,31 (m, 1H), 3,40-2,93 (m, 2H), 2,88-2,19 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Приклад 34. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 34, наведеної нижче.

Схема 34



10 Стадія 1. Одержання N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфеніл)-6-(3-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфеніл)-6-(3-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (225 мг, 0,49 ммоль) у THF (20 мл) додавали гідразингідрат (150 мг, 3,0 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 60 °C протягом 2,5 год. Після охолодження до к.т. реакційну суміш розводили DCM (20 мл) і промивали сольовим розчином (2 × 10 мл). Органічну фазу відділяли, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту.



LC-MS: маса/заряд 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Стадія 2. Одержання 6-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)- N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфеніл)-6-(3-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (46 мг, 0,1 ммоль) у метанолі (5,0 мл) додавали Ni Ренея (100 мг). Суміш перемішували при к.т. в атмосфері H_2 протягом ночі. Одержану суміш фільтрували та фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 6-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)- N^2 -(4,4-дифторциклогексил)- N^4 -(3,5-дифторфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну.



25

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,26-4,05 (m, 1H), 1,73-2,21 (m, 8H). LC-MS: маса/заряд 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Процедуру, наведену в прикладі 34, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

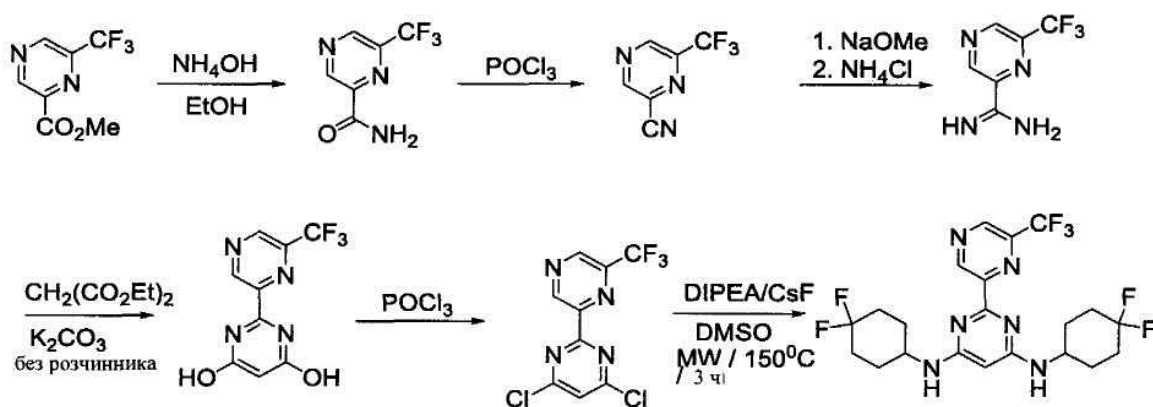
Сполука 6-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50-7,36 (m, 3H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,89-4,51 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 4H), 1,92-1,58 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 438 (M+H)⁺.

Приклад 35. Одержання N⁴,N⁶-біс(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин-4,6-діаміну

Схема 35



Стадія А: 6-(трифторметил)піразин-2-карбоксамід. До розчину метил-6-(трифторметил)піразин-2-карбоксилату (15 г, 72,8 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали NH₄OH (6 мл, 156 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 4 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали на порошок з H₂O (10 мл) та потім фільтрували з одержанням 6-(трифторметил)піразин-2-карбоксаміду. LC-MS: маса/заряд 192 (M+H)⁺.

Стадія В: 6-(трифторметил)піразин-2-карбонітрил. Суміш 6-(трифторметил)піразин-2-карбоксаміду (10 г, 52 ммоль) у POCl₃ (80 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між DCM і крижаною водою. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням 6-(трифторметил)піразин-2-карбонітрилу. LC-MS: маса/заряд 174 (M+H)⁺.

Стадія С: гідрохлорид 6-(трифторметил)піразин-2-карбоксимідаміду. До розчину 6-(трифторметил)піразин-2-карбонітрилу (3,4 г, 15 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали розчин металічного натрію (35 мг, 1,5 ммоль) у MeOH. Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 12 год. з наступним додаванням NH₄Cl (1,5 г, 30 ммоль). Суміш перемішували при 70 °С протягом 3 год., потім охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили EtOH (10 мл) і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 0,5 год. Одержану суміш охолоджували до к.т. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням гідрохлориду 6-(трифторметил)піразин-2-карбоксимідаміду. LC-MS: маса/заряд 191 (M+H)⁺.

Стадія D: 2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин-4,6(1H, 5H)-діон. До суміші гідрохлориду 6-(трифторметил)піразин-2-карбоксимідаміду (1,6 г, 7,0 ммоль) у діетилмалонаті (3,2 г, 21,2 ммоль) додавали карбонат калію (3,0 г, 21,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 8 год. Одержану суміш охолоджували до к.т. і розтирали з петролейним етером. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали петролейним етером, потім обробляли MeOH з утворенням суспензії. Суспензію фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин-4,6(1H, 5H)-діону. LC-MS: маса/заряд 259 (A+H)⁺.

Стадія E: 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин. Суміш 2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин-4,6(1H, 5H)-діону (1,4 г, 5,4 ммоль) у POCl₃ (10 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі, потім охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою

колонкової хроматографії (PE/EA = від 20/1 до 10/1) з одержанням 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідину. LC-MS: маса/заряд 295 (M+H)⁺.

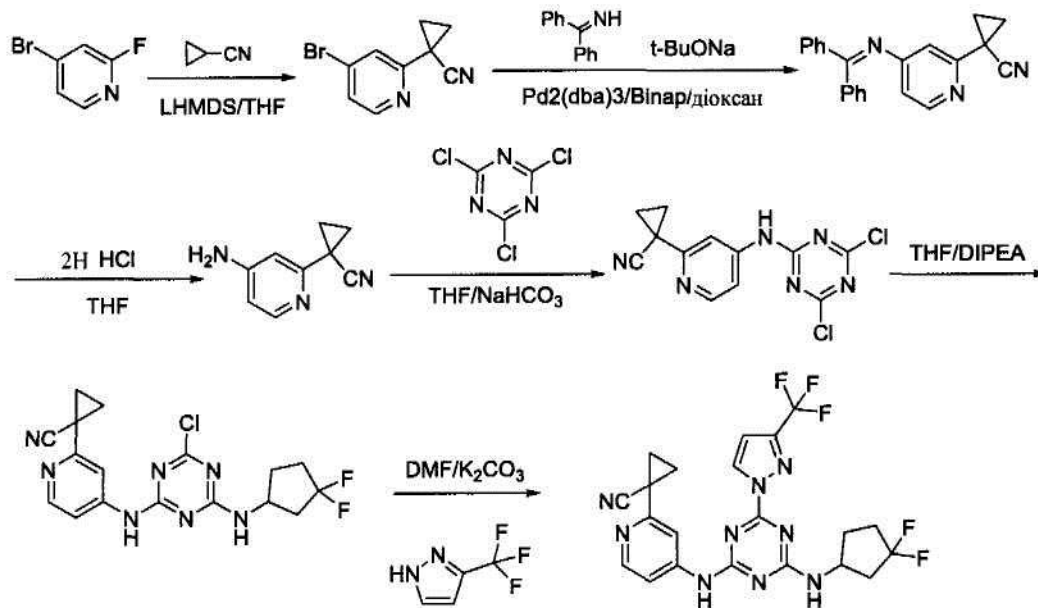
Стадія F: N⁴,N⁶-біс(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин-4,6-діамін. До суміші 4,6-дихлор-2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідину (100 мг, 0,34 ммоль), CsF (103 мг, 0,68 ммоль) і гідроксиду 4,4-дифторциклогексанаміну (116 мг, 0,68 ммоль) у DMSO (1 мл) додавали DIPEA (220 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. в атмосфері азоту та потім перемішували при 150 °C протягом 6 год. під мікрохвильовим випромінюванням. Одержану суміш охолоджували до к.т., гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням N⁴,N⁶-біс(4,4-дифторциклогексил)-2-(6-(трифторметил)піразин-2-іл)піримідин-4,6-діаміну.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 8H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 4H). LC-MS: маса/заряд 493 (M+H)⁺.

Приклад 36. Одержання ароматичних-аліфатичних сполук триазину. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 36, наведеної нижче.

Схема 36



Стадія 1. Одержання 1-(4-бромпіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. До розчину 4-бром-2-фторпіридину (30 г, 170,47 ммоль) і циклопропанкарбонітрилу (22,9 г, 340,94 ммоль) у THF (400 мл) при температурі нижче -10 °C повільно додавали краплями LiHMDS (1,2 ммоль/л, 284 мл). Реакційну суміш потім перемішували при к.т. протягом 12 год. Одержану суміш охолоджували до 0 °C, потім гасили сольовим розчином (200 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані шари сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 223 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 1-(4-(дифенілметиленаміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. До розчину 1-(4-бромпіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (30 г, 134,48 ммоль) і дифенілметанаміну (29,3 г, 161,38 ммоль) у діоксані (150 мл) додавали трет-БуОНa (19,4 г, 201,73 ммоль), Binar (5,0 г, 8,1 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (2,5 г, 2,69 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °C протягом 1 год. в атмосфері N₂, потім охолоджували та фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 324 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання 1-(4-амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. Суміш 1-(4-(дифенілметиленаміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (42,1 г сухої речовини, 130 ммоль) і THF/вод. HCl (2H) (200 мл, об.:об.=2:1) перемішували при к.т. протягом 1 год. і концентрували при зниженому тиску. Водний шар екстрагували за допомогою PE (3 × 100 мл), потім регулювали до pH 8-9 із

застосуванням насич. вод. Na_2CO_3 та екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,04-8,05 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,95-6,96 (d, $J=4$ Гц, 6,37-6,39 (m, 1H), 4,23 (br, 2H), 1,17-1,80 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

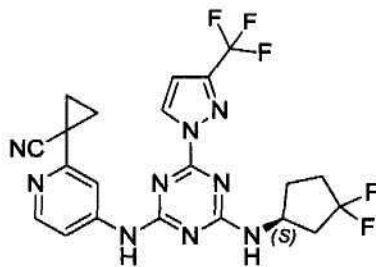
5 Стадія 4. Одержання 1-(4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. До розчину 1-(4-амінопіридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (2,5 г, 15,7 ммоль), 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (3,5 г, 18,8 ммоль) у THF (40 мл) додавали NaHCO_3 (2,64 г, 31,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, потім фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Стадія 5. Одержання 1-(4-(4-хлор-6-(3,3-дифторциклопентиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. До розчину 1-(4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (0,75 г, 2,44 ммоль) і гідроклориду 3,3-дифторциклопентанаміну (0,39 г, 2,44 ммоль) у THF (10 мл) при 0 °C повільно додавали краплями DIPEA (0,63 г, 4,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 8 год. і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc (20 мл) і розчином HCl (10 ваг. %, 3 мл). Водний шар відділяли та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту, LC-MS: маса/заряд 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Стадія 6. Одержання 1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламіно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу. До розчину 1-(4-(4-хлор-6-(3,3-дифторциклопентиламіно)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (0,6 г, 1,53 ммоль) у DMF (600 мл) додавали 3-(трифторметил)-1H-піразол (0,2 г, 1,53 ммоль) і K_2CO_3 (0,42 г, 3,06 ммоль). Суміш перемішували при 35 °C протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (20 мл), потім промивали послідовно вод. 10 % розчином LiCl (2 × 5 мл), 5 % розчином HCl (2 × 5 мл) та насич. вод. NaHCO_3 (2 × 5 мл). Органічний шар відділяли, сушили над безводним Na_2SO_4 , а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81-8,21 (m, 3H), 7,75-7,43 (m, 1H), 7,17-6,88 (m, 1H), 6,74 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,05-5,76 (m, 1H), 5,12-4,41 (m, 1H), 2,86-2,61 (m, 1H), 2,57-2,00 (m, 4H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 Процедура, наведену в прикладі 36, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука (S)-1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламіно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



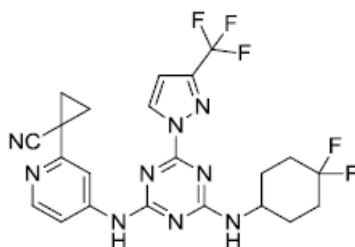
35 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51-8,64 (m, 2H), 8,30-8,32 (m, 1H), 7,70-7,87 (m, 1H), 7,96-7,14 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 5,86-6,07 (m, 1H), 4,64-4,93 (m, 1H), 2,44-2,76 (m, 1H), 2,04-2,30 (m, 4H), 1,72-1,94 (m, 5H). LC-MS: маса/заряд 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Сполука (R)-1-(4-(4-(3,3-дифторциклопентиламіно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



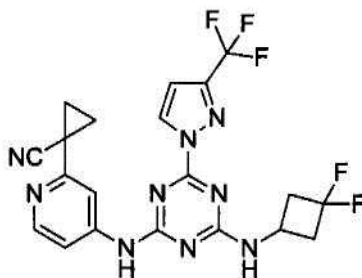
40 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (m, 2H), 8,32 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,74 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,31 (m, 4H), 1,76 (m, 5H). LC-MS: маса/заряд 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Сполука 1-(4-(4-(4,4-дифторциклогексил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



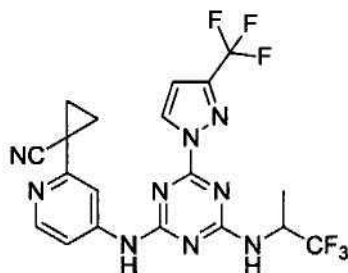
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,80-8,11 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,17-6,97 (m, 1H), 6,76 (t, J=3,4 Гц, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,14 (m, 6H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 506 (M+H)⁺.

5 Сполука 1-(4-((4-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



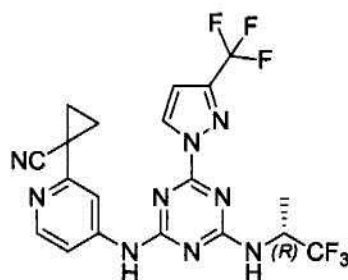
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,78-8,50 (M, 2H), 8,32 (m, 1H), 7,86-7,56 (m, 1H), 7,13-6,98 (M, 1H), 6,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 6,18 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,85-4,42 (M, 1H), 3,28-3,05 (m, 2H), 2,83-2,47 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 478 (M+H)⁺.

10 Сполука 1-(4-((4-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



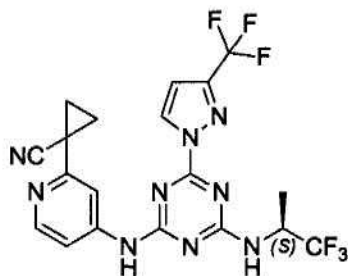
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84-8,27 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,76 (d, J=2,6 Гц, 1H), 5,91(d, J=9,6гу, 1H), 5,03 (s, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,49 (t, J=8,4 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 484 (M+H)⁺.

15 Сполука (R)-1-(4-((4-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



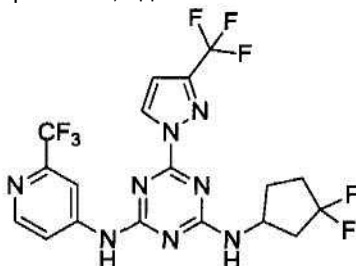
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,76 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,49 (t, J=8,7 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 484 (M+H)⁺.

20 Сполука (S)-1-(4-((4-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піридин-2-іл)циклопропанкарбонітрил



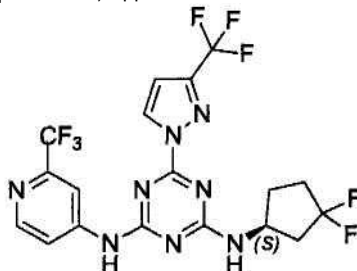
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, J=2,6 Гц, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,34-4,85 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 484 (M+H)⁺.

- 5 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



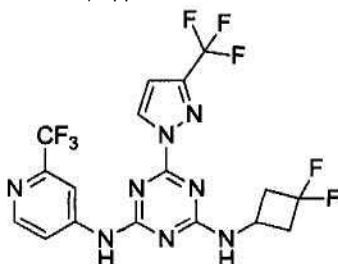
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (m, 3H), 8,01-7,37 (m, 2H), 6,76 (t, J=3,7 Гц, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,79-4,53 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,47-2,09 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 495 (M+H)⁺.

- Сполука (S)-N²-(3,3-дифторциклопентил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



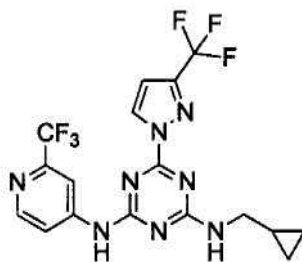
- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,64-8,55 (m, 2H), 8,48-8,11 (m, 1H), 7,75-7,41 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,97-5,73 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 495 (M+H)⁺.

- Сполука N²-(3,3-дифторциклобутил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



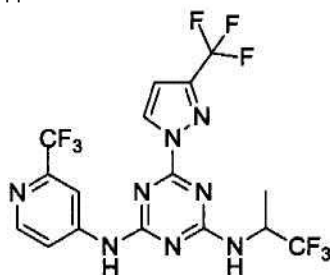
- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,69-8,62 (m, 1H), 8,51-7,67 (m, 3H), 6,84-6,834 (m, 1H), 4,51-4,29 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 481 (M+H)⁺.

- Сполука N²-(циклопропілметил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



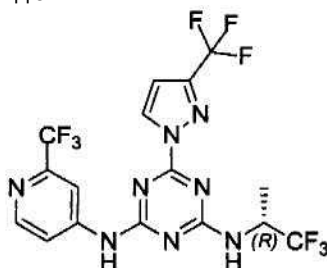
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87-8,36 (m, 3H), 8,27-7,44 (m, 2H), 7,01-6,54 (m, 1H), 6,17-5,80 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,35-1,01 (m, 1H), 0,75-0,56 (m, 2H), 0,43-0,24 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 445 (M+H)⁺.

5 Сполука 6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)- N²-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



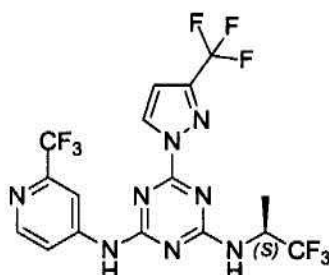
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69-8,08 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 6,77 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 1,52 (dd, J=7,1 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 487 (M+H)⁺.

10 Сполука (R)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)- N²-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



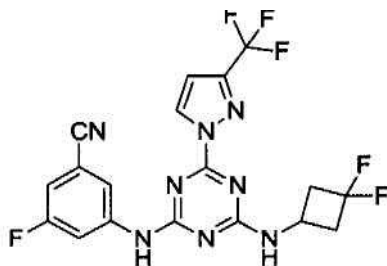
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74-8,48 (m, 2H), 8,46-7,74 (m, 2H), 7,72-7,34 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,08-5,53 (m, 1H), 5,11-4,77 (m, 1H), 1,52 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 487 (M+H)⁺.

15 Сполука (S)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)- N²-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-N⁴-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



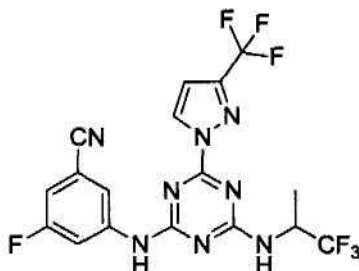
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,56 (d, J=4 Гц, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08-7,81 (m, 1H), 7,70-7,44 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,97-5,78 (m, 1H), 5,05-4,82 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 487 (M+H)⁺.

20 Сполука 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



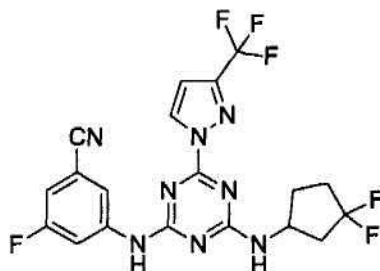
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61-8,54 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,69 (s, 1H) 7,60 (d, J= 8 Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,76-6,74(m, 1H), 6,01-5,94 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,80-2,54 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 455 (M+H)⁺.

- 5 Сполука 3-фтор-5-((4-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)бензонітрил



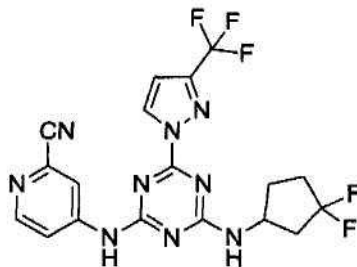
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60-8,53 (m, 1H), 7,99-7,62 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,76 (d, J=4 Гц, 1H), 5,90-5,82 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 461 (M+H)⁺.

- 10 Сполука 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



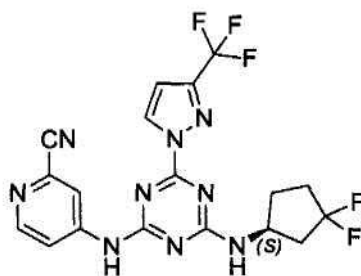
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,63-8,55 (m, 1H), 7,83-7,66 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J=4 Гц, 1H), 6,21-5,79 (m, 1H), 5,56-4,69 (m, 1H), 2,74-2,50 (m, 1H), 2,40-2,15 (m, 4H), 1,94-1,89 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 469 (M+H)⁺.

- 15 Сполука 4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



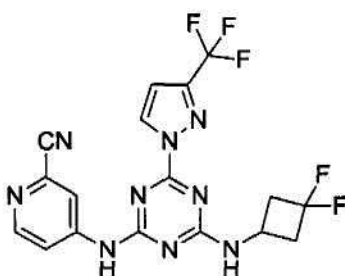
- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74-8,31 (m, 4H), 7,83-7,51 (m, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H), 6,24-6,19 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,45-2,13 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 452 (M+H)⁺.

Сполука (S)-4-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



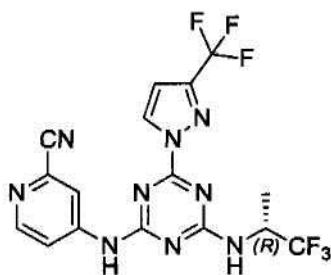
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,90 (d, J=8 Гц, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,58-8,42 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,65-4,43 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,36-2,08 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 452 (M+H)⁺.

5 Сполука 4-((4-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 8,28-7,58 (m, 4H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,29-1,88 (m, 4H). LCMS: маса/заряд 438 (M+H)⁺.

10 Сполука (R)-4-((4-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-іл)аміно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)піколінонітрил



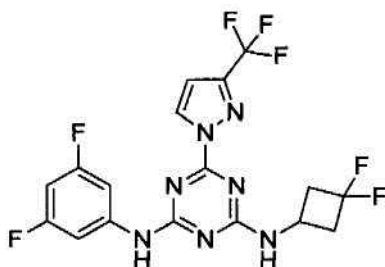
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=8 Гц, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,45-8,32 (m, 1H), 8,14-7,84 (m, 1H), 7,78-7,48 (m, 1H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,05-5,96 (m, 1H), 5,26-4,70 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 444 (M+H)⁺.

15 Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



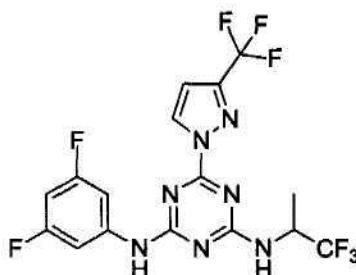
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,51 (m, 1H), 7,65-7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,64-6,50 (m, 1H), 5,95-5,70 (m, 1H), 4,74-4,51 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 1H), 2,44-2,06 (m, 4H), 1,87 (d, J=3,8 Гц, 1H). LC-MS: маса/заряд 462 (M+H)⁺.

20 Сполука N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73-8,40 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,73 (dd, $J=6,7$, 2,7 Гц, 1H), 6,61-6,43 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,29-3,02 (m, 2H), 2,85-2,38 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 448 (M+H) $^+$.

Сполука N^2 -(3,5-дифторфеніл)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)- N^4 -(1,1,1-трифторпропан-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62-8,51 (m, 1H), 7,78-7,35 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 2H), 6,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 5,85-5,62 (m, 1H), 5,06-4,80 (m, 1H), 1,48 (m, 3H). LC-MS: маса/заряд 454 (M+H) $^+$.

Сполука 1-((4-((3,5-дифторфеніл)аміно)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-2-метилпропан-2-ол

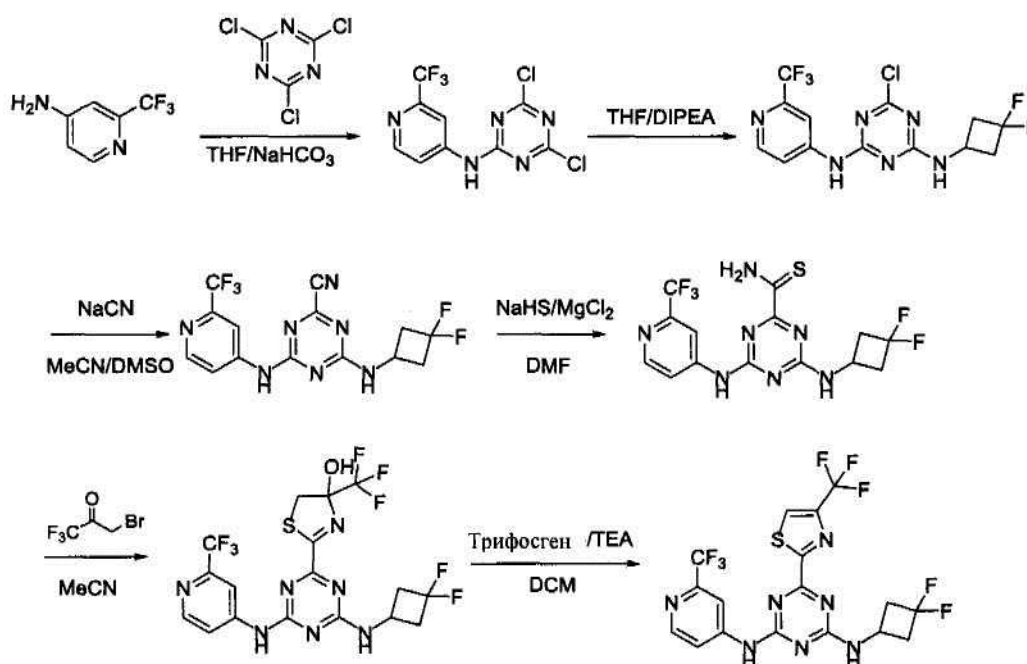


15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,70-7,53 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,28-6,08 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 2H), 2,46-1,49 (m, 6H), 1,24 (m, 1H). LCMS: маса/заряд 430 (M+H) $^+$

Приклад 37. Одержання ароматичних-аліфатичних сполук триазину формули Ic.

Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 37, наведеної нижче.

Схема 37



Стадія 1. Одержання 4,6-дихлор-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну. До розчину 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (3 г, 18,7 ммоль) і 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (3,6 г, 19,5 ммоль) у THF (40 мл) додавали NaHCO₃ (3,1 г, 37,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. та фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 310 (M+H)⁺.

Стадія 2. Одержання 6-хлор-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 4,6-дихлор-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну (4 г, 12,9 ммоль) і гідрохлориду 3,3-дифторциклобутанаміну (1,9 г, 13,5 ммоль) у THF (40 мл) додавали DIPEA (4,8 г, 37,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 15 год., потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc (200 мл) і вод. HCl (10 ваг. %, 50 мл). Водний шар відділяли та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.

LC-MS: маса/заряд 381 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання 4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-карбонітрилу. До розчину 6-хлор-N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (2,2 г, 5,77 ммоль) у MeCN (30 мл) і DMSO (10 мл) при к.т. додавали NaCN (2,9 г, 60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом ночі, потім розділяли між EtOAc (50 мл) і H₂O (20 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 372 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання 4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-карботіоаміду. До розчину 4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-карбонітрилу (0,7 г, 1,88 ммоль) у DMF (15 мл) додавали NaHS (0,5 г, 9,0 ммоль) і MgCl₂ (0,85 г, 9,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 0,5 год., потім розділяли між EtOAc (30 мл) і H₂O (10 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 406 (M+H)⁺.

Стадія 5. Одержання 2-(4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)-4-(трифторметил)-4,5-дигідротіазол-4-олу. Суміш 4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-6-(2-(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-карботіоаміду (350 мг, 0,86 ммоль) і 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-ону (180 мг, 0,95 ммоль) у MeCN (10 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 год., потім розділяли між EtOAc (20 мл) і H₂O (10 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.

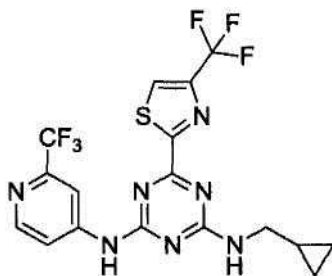
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94-10,86 (m, 1H), 9,08 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,69-8,48 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 2H), 2,87-2,66 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 516 (M+H)⁺.

Стадія 6. Одержання N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діаміну. До розчину 2-(4-(3,3-дифторциклобутиламіно)-6-(2-

(трифторметил)піридин-4-іламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)-4-(трифторметил)-4,5-дигідротіазол-4-олу (250 мг, 0,48 ммоль) і TEA (0,4 мл, 2,4 ммоль) у DCM (20 мл) при 0 °С краплями додавали розчин трифосгену (290 мг, 0,96 ммоль) у DCM (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. і потім розділяли між DCM (20 мл) і H₂O (10 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, а також концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05-10,94 (m, 1H), 9,10 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,52-4,22 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 2H), 2,82 (dt, J=32,2, 14,2 Гц, 2H). LC-MS: маса/заряд 498 (M+H)⁺.

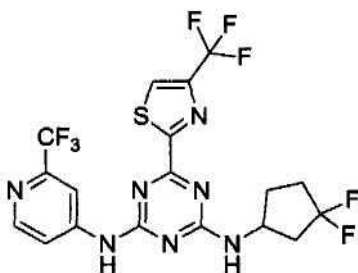
Процедуру, наведену вище в прикладі 37, застосовували для одержання наступних сполук із застосуванням відповідних вихідних матеріалів.

Сполука N²-(циклопропілметил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



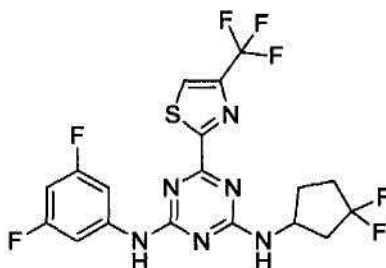
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,52-8,15 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77-7,41 (m, 2H), 6,09-5,70 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 1H), 0,67-0,57 (m, 2H), 0,40-0,28 (m, 2H). LC-MS: маса/заряд 462 (M+H)⁺.

Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



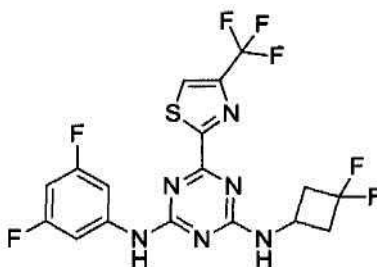
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,83 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,61-4,32 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,41-1,99 (m, 4H), 1,95-1,74 (m, 1H). LC-MS: маса/заряд 512 (M+H)⁺.

Сполука N²-(3,3-дифторциклопентил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



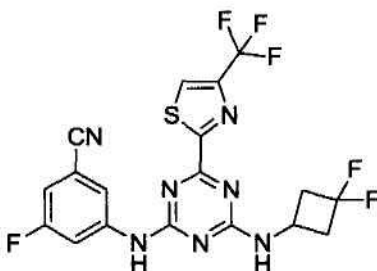
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,45-7,26 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 5,92-5,34 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,37-2,16 (m, 4H), 1,87 (s, 1H). LCMS: маса/заряд 479 (M+H)⁺.

Сполука N²-(3,3-дифторциклобутил)-N⁴-(3,5-дифторфеніл)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін



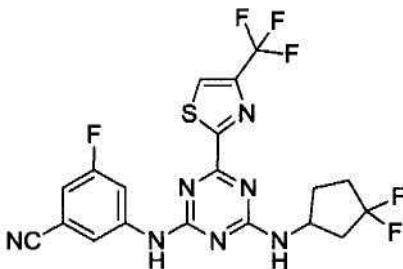
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, J=4 Гц, 1H), 7,60-7,47 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 6,00-5,74 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,70-2,57 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 465 (M+H)⁺.

Сполука 3-((4-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,87-7,797 (m, 2H), 7,66 (d, J=8 Гц, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 5,99-5,75 (m, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,40-2,18 (m, 3H). LCMS: маса/заряд 472 (M+H)⁺.

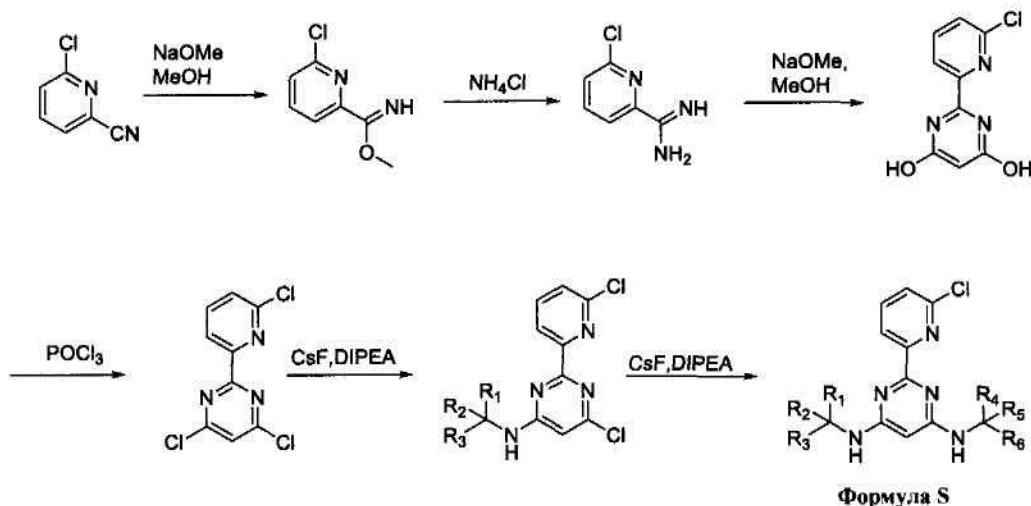
Сполука 3-((4-((3,3-дифторциклопентил)аміно)-6-(4-(трифторметил)тіазол-2-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-5-фторбензонітрил



¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,28-7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,01-5,76 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 2H). LCMS: маса/заряд 486 (M+H)⁺.

Приклад 38. Одержання діаліфатичних сполук піримідину формули S. Сполуки даного прикладу одержували за допомогою загальної схеми 32, наведеної нижче.

Схема 32



Стадія 1. Одержання метил-6-хлорпіколінімідату. До розчину 6-хлорпіколініонітрилу (3 г, 22 ммоль) у MeOH (25 мл) додавали щойно приготований розчин металічного натрію (55 мг, 2,4 ммоль) у MeOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 171 (M+H)⁺.

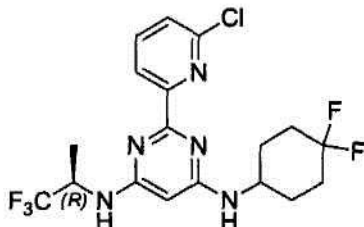
Стадія 2. Одержання 6-хлорпіколінімідаміду. Суміш хлориду амонію (2,18 г, 40 ммоль) і метил-6-хлорпіколінімідату (3,5 г, 20 ммоль) у MeOH (30 мл) перемішували при 70 °C протягом 3 год., потім охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили EtOH (40 мл) і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 0,5 год. Одержану суміш охолоджували та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 156 (M+H)⁺.

Стадія 3. Одержання 2-(6-хлорпіридин-2-іл)піримідин-4,6-діолу. До розчину металічного натрію (0,9 г, 40 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали 6-хлорпіколінімід-амід (2 г, 13 ммоль) і диметилмалонат (1,7 г, 13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом ночі та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали на порошок з EtOAc (30 мл) і фільтрували. Тверду речовину збирали та сушили під високим вакуумом з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 224 (M+H)⁺.

Стадія 4. Одержання 4,6-дихлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)піримідину. Суміш 2-(6-хлорпіридин-2-іл)піримідин-4,6-діолу (2 г, 9 ммоль) у POCl₃ (20 мл) перемішували при 90 °C протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок повільно вливали в насич. вод. NaHCO₃ при 0 °C. Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (30 мл) та сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. LC-MS: маса/заряд 260 (M+H)⁺.

Стадія 5. Одержання (R)-6-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)піримідин-4-аміну. Суміш 4,6-дихлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)піримідину (200 мг, 0,77 ммоль), гідрохлориду 1,1,1-трифторпропан-2-аміну (255 мг, 1,7 ммоль), CsF (258 мг, 1,7 ммоль) і DIPEA (497 мг, 3,85 ммоль) у DMSO (3 мл) перемішували при 100 °C протягом ночі. Одержану суміш гасили H₂O (30 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,68 (d, J=8 Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 1,38 (d, J=8 Гц, 3H). LC-MS: маса/заряд 337 (M+H)⁺.

Стадія 6. Одержання (R)-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-N⁴-(4,4-дифторциклогексил)-N⁶-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)піримідин-4,6-діаміну. Суміш (R)-6-хлор-2-(6-хлорпіридин-2-іл)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)піримідин-4-аміну (100 мг, 0,3 ммоль), гідрохлориду 4,4-дифторциклогексанаміну (114 мг, 0,66 ммоль), CsF (100 мг, 0,66 ммоль) і DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль) у DMSO (3 мл) перемішували при 100 °C протягом ночі. Одержану суміш гасили H₂O (30 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували та очищали за допомогою стандартних способів з одержанням потрібного продукту.



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J=8 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,56 (d, J=8 Гц, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J=8 Гц, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,30-4,84 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,32 (d, J=8 Гц, 3H). LCMS: маса/заряд 436 (M+H)⁺.

Приклад 8. Ферментативний та клітинний аналізи.

Аналізи інгібіторів IDH1m (R132H або R132C) in vitro

Далі описані експериментальні процедури, які можна застосовувати в одержанні даних у стовпцях 2 і 4 таблиці 4 і стовпці 2 таблиці 5.

В первинній реакції відновлення α-KG кислоти до 2-HG супроводжується супутнім окисненням NADPH до NADP. Кількість NADPH, що залишається після закінчення часу реакції, вимірювали за допомогою вторинної реакції з діафороазою/резазурином, у якій NADPH витрачається у молярному співвідношенні 1:1 під час перетворення резазурину на резозурин, який характеризується сильною флуоресценцією. Не піддані інгібуванню реакції проявляли низьку флуоресценцію після закінчення аналізу, у той час як реакції, в яких витрата NADPH під дією IDH1 R132H інгібувалася низькомолекулярною сполукою, демонстрували високий ступінь флуоресценції.

Первинну реакцію здійснювали в об'ємі 50 мкл 1X буферу (150 mM NaCl, 20 mM Tris, 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,05 % (вага/об'єм) бичачого сироваткового альбуміну), який містив 0,25 мкг/мл (2,7 nM) гетеродимеру IDH1 wt/IDH1 R132H, 0,3 mM альфа-кетоглутарату, 4 мкМ NADPH, та або 300 мкМ NADP (умова насичення), або 30 мкМ NADP (без насичення), та 1 мкл 50X сполуки у DMSO. Суміш сполуки, ферменту та кофактора попередньо інкубували при кімнатній температурі протягом 1 год. перед додаванням альфа-

кетоглутарату. Для здійснення вторинної реакції 10 мкл 1X буфера, який містив 36 мкг/мл діафрази та 30 мМ резазурину, додавали до первинної реакції та інкубували протягом додаткових 5 хвилин при 25 °С. Флуоресценцію зчитували на спектрофотометрі для прочитання планшетів Spectramax при Ex 544 Em 590. Сполуки або розведення сполук готували у DMSO з концентрацією 100 % і під час кінцевої реакції розводили 1:50. IDH1 wt/IDH1 R132C аналізували за аналогічних умов за винятком того, що 1X буфер являв собою: 50 мМ K₂HP0₄, pH 6,5; 10 мМ MgCl₂; 10 % гліцерину; 0,03 % (вага/об'єм) бичачого сироваткового альбуміну; та кінцеві концентрації становили 0,4 мкг/мл (4,3 нМ) гетеродимеру IDH1 wt/IDH1 R132C, 0,02 мМ альфа-кетоглутарату, 4 мкМ NADPH, та або 300 мкМ NADP (умова насичення), або 30 мкМ NADP (без насичення). Визначали значення IC50.

IDH1 або IDH2 дикого типу (wt) і мутантні гетеродимери експресували та очищали за допомогою способів, відомих з рівня техніки. Наприклад, гетеродимер IDH1wt/R132m експресували та очищали наступним чином. Сумісну експресію IDH1wt-his та IDH1R132C-flag проводили у клітинах ком-х sf9. Клітини (25 г) ресуспендували в 250 мл 50 мМ Tris, 500 мМ NaCl, pH 7,4, при 4 °С при перемішуванні. Клітини руйнували шляхом 4 пропусків через Microfluidizer M-Y110 (Microfluidics), встановлений на 500 фунтів/кв. дюйм і потім центрифугували при 22000 rcf протягом 20 хв. при 4 °С. Надосадову рідину збирали іл завантажували при 15 см/год. у колонку Histrap FF 5*1 мл (GE), яку врівноважували 50 мМ Tris, 500 мМ NaCl, pH 7,4. Домішки, що забруднюють, з клітин-хазяїв видаляли шляхом промивання колонки врівноважувальним буфером, а потім врівноважувальним буфером, що містив 20 мМ імідазолу та 60 мМ імідазолу на вихідному рівні. Гомодимер IDH1wt-his та IDH1wt-his/IDH1R132C-flag елюювали за допомогою врівноважувального буфера, що містив 250 мМ імідазолу. Фракції, які були елюювані за допомогою 250 мМ імідазолу, об'єднували разом і завантажували при 15 см/год., у колонку, попередньо заповнену 10 мл афінного гелю M2 ANTI-FLAG® (Sigma), колонку врівноважували за допомогою 50 мМ Tris, 500 мМ NaCl, pH 7,4. Після промивання врівноважувальним буфером гетеродимер IDH1wt-his/IDH1R132C-flag елюювали за допомогою врівноважувального буфера, який містив пептид flag (0,2 мг/мл). Аліквоти IDH1wt-his/IDH1R132C-flag швидко заморожували у рідкому N₂ і зберігали при -80 °С. Такі самі умови застосовували для очищення IDH1wt-his/IDH1R132H-flag.

Аналізи інгібіторів IDH1m (R132H або R132C) *in vitro*

Далі описані експериментальні процедури, які можна застосовувати в одержанні даних у стовпцях 3 і 6 таблиці 4.

Сполуку для випробування готували як 10 мМ вихідний розчин у DMSO і розводили до 50X кінцевої концентрації у DMSO для одержання 50 мкл реакційної суміші. Ферментативну активність IDH щодо перетворення альфа-кетоглутарату у 2-гідроксиглутарову кислоту вимірювали із застосуванням аналізу витрати NADPH. У даному аналізі кофактор, що залишився, вимірювали після закінчення реакції шляхом додавання каталітичного надлишку діафрази та резазурину, що веде до утворення флуоресцентного сигналу, пропорційно кількості NADPH, що залишився. Фермент-гомодимер IDH1-R132 розводили до 0,125 мкг/мл в 40 мкл буфера для аналізу (150 мМ NaCl, 20 мМ Tris-Cl, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,05 % BSA, 2 мМ b-меркаптоетанолу); додавали 1 мкл розведення сполуки для випробування у DMSO та інкубували суміш протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію запускали шляхом додавання 10 мкл субстратної суміші (20 мкл NADPH, 5 мМ альфа-кетоглутарату у буфері для аналізу) та суміш інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли шляхом додавання 25 мкл буфера для виявлення (36 мкг/мл діафрази, 30 мМ резазурину в 1X буфері для аналізу) та інкубували протягом 1 хвилини перед зчитуванням на спектрофотометрі для прочитання планшетів SpectraMax при Ex544/Em590.

Сполуки аналізували на їхню активність щодо IDH1 R132C шляхом здійснення такого самого аналізу, як вказано вище, з наступними модифікаціями. Буфер для аналізу був таким (50 мМ фосфату калію, pH6,5; 40 мМ карбонату натрію, 5 мМ MgCl₂, 10 % гліцерину, 2 мМ b-меркаптоетанолу та 0,03 % BSA). Концентрації NADPH та альфа-кетоглутарату у субстратному буфері становили 20 мкМ і 1 мМ, відповідно.

Аналізи інгібіторів IDH1m (R132H або R132C) *in vitro*

Далі описані експериментальні процедури, які можна застосовувати в одержанні даних у стовпцях 3 і 5 таблиці 5.

Сполуку для випробування готували як 10 мМ вихідний розчин у DMSO і розводили до 50X кінцевої концентрації у DMSO для одержання 50 мкл реакційної суміші. Ферментативну активність IDH щодо перетворення альфа-кетоглутарату у 2-гідроксиглутарову кислоту вимірювали із застосуванням аналізу витрати NADPH. У даному аналізі кофактор, що залишився, вимірювали після закінчення реакції шляхом додавання каталітичного надлишку діафрази та резазурину, що веде до утворення флуоресцентного сигналу, пропорційно кількості NADPH, що залишився. Фермент-гомодимер IDH1-R132H розводили до 0,125 мкг/мл в 40 мкл буфера для аналізу (150 мМ NaCl, 20 мМ Tris-Cl, pH7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,05 % BSA, 2 мМ b-меркаптоетанолу), що містив 5 мкМ NADPH і 37,5 мкМ NADP; додавали 1 мкл розведення сполуки для випробування у DMSO та інкубували суміш протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію запускали шляхом додавання 10 мкл субстратної суміші (20 мкл NADPH, 5 мМ альфа-кетоглутарату у буфері для аналізу) та суміш інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли шляхом додавання 25 мкл буфера для виявлення (36 мкг/мл діафрази, 30 мМ резазурину в 1X буфері для аналізу) та інкубували протягом 1 хвилини перед зчитуванням на спектрофотометрі для прочитання планшетів SpectraMax при Ex544/Em590.

Сполуки аналізували на їхню активність щодо IDH1 R132C шляхом здійснення такого самого аналізу, як вказано вище, з наступними модифікаціями. Фермент-гомодимер IDH1-R132C розводили до 0,1875 мкг/мл в 40 мкл буфера для аналізу (50 мМ фосфату калію, pH 6,5; 40 мМ карбонату натрію, 5 мМ MgCl₂,

10 % гліцерину, 2 мМ b-меркаптоетанолу та 0,03 % BSA), що містив 5 мкМ NADPH і 28,75 мкМ NADP. Концентрація альфа-кетоглутарату у субстратному буфері становила 1 мМ.

Аналізи інгібіторів IDH2m R140Q in vitro

Далі описані експериментальні процедури, які застосовували в одержанні даних у стовпці 7 таблиці 4.

5 Сполуки аналізували на інгібіторну активність щодо IDH2 R140Q за допомогою аналізу витрати кофактора. Сполуки попередньо інкубували з ферментом, потім реакцію запускали шляхом додавання NADPH і α -KG та забезпечували можливість протікання протягом 60 хвилин за умов, для яких раніше була показана лінійність з точки зору часу витрати як кофактора, так і субстрату. Реакцію зупиняли шляхом додавання другого ферменту, діафори, та відповідного субстрату, резазурину. Діафора відновлює резазурин до резозурину, що характеризується сильною флуоресценцією, з супутнім окисненням NADPH до NADP, при цьому як припиняє реакцію IDH2 шляхом витрати доступного запасу кофактора, так і

полегшує кількісну оцінку кількості кофактора, що залишився після визначеного періоду часу, завдяки кількісному виробленню флуорофора, що легко виявляється.

15 Конкретно, у кожну з 12 лунок 384-лунокового планшета вміщали 1 мкл з серії 100x розведення сполуки з наступним додаванням 40 мкл буфера (50 мМ фосфату калію (K_2HPO_4), pH 7,5; 150 мМ NaCl; 10 мМ $MgCl_2$, 10 % гліцерину, 0,05 % бичачого сироваткового альбуміну, 2 мМ бета-меркаптоетанолу), що містив 0,25 мкг/мл білка IDH2 R140Q. Сполуку для випробування потім інкубували протягом однієї години при кімнатній температурі з ферментом перед запуском реакції з IDH2 шляхом додавання 10 мкл субстратної суміші, що містила 4 мкМ NADPH і 1,6 мМ α -KG у буфері, описаному вище. Після додаткових 16 годин інкубації при кімнатній температурі реакцію зупиняли та залишок NADPH вимірювали за допомогою перетворення резазурину на резозурин шляхом додавання 25 мкл стоп-суміші (36 мкг/мл ферменту діафори та 60 мкМ резазурину у буфері). Через одну хвилину інкубації планшет читували на спектрофотометрі для прочитання планшетів при Ex544/Em590.

25 Для визначення інгібіторної активності сполук щодо IDH2 R140Q у форматі аналізу, аналогічному тому, що описаний вище, здійснювали аналогічну процедуру, за винятком того, що кінцеві концентрації при випробуванні становили 0,25 мкг/мл білка IDH2 R140Q, 4 мкМ NADPH і 1,6 мМ α -KG.

20 Для визначення інгібіторної активності сполук щодо IDH2 R140Q у форматі скринінгу з високою пропускну здатністю виконували аналогічну процедуру, за винятком того, що на стадії попереднього інкубування застосовували 0,25 мкг/мл білка IDH2 R140Q і реакцію розпочинали шляхом додавання 4 мкМ NADPH і 8 мкМ α -KG.

Аналізи інгібіторів IDH2m R140Q in vitro

Далі описані експериментальні процедури, які застосовували в одержанні даних у стовпці 6 таблиці 5.

35 Сполуки аналізували на інгібіторну активність щодо IDH2 R140Q за допомогою аналізу витрати кофактора. Сполуки попередньо інкубували з ферментом і кофактором, потім реакцію запускали шляхом додавання α -KG і забезпечували можливість її протікання протягом 60 хвилин за умов, для яких раніше була показана лінійність. Реакцію зупиняли шляхом додавання другого ферменту, діафори, та відповідного субстрату, резазурину. Діафора відновлює резазурин до резозурину, що характеризується сильною флуоресценцією, з супутнім окисненням NADPH до NADP, при цьому як припиняє реакцію IDH2 шляхом витрати доступного запасу кофактора, так і полегшує кількісну оцінку кількості кофактора, що залишився після визначеного періоду часу, завдяки кількісному виробленню флуорофора, що легко виявляється.

45 Конкретно, у кожну з 12 лунок 384-лунокового планшета вміщали 1 мкл з серії 50x розведення сполуки з наступним додаванням 40 мкл буфера (50 мМ фосфату калію (K_2HPO_4), pH 7,5; 150 мМ NaCl; 10 мМ $MgCl_2$, 10 % гліцерину, 0,05 % бичачого сироваткового альбуміну, 2 мМ бета-меркаптоетанолу), що містив 0,39 мкг/мл білка IDH2 R140Q, 5 мкМ NADPH і 750 мкМ NADP. Сполуку для випробування потім інкубували протягом 16 год. при кімнатній температурі з ферментом і кофакторами перед запуском реакції з IDH2 шляхом додавання 10 мкл субстратної суміші, що містила 8 мМ α -KG (кінцева концентрація 1,6 мМ) у буфері, описаному вище. Після додаткової 1 години інкубації при кімнатній температурі реакцію зупиняли і NADPH, що залишився, вимірювали завдяки перетворенню резазурину на резозурин при додаванні 25 мкл стоп-суміші (36 мкг/мл ферменту діафори та 60 мкМ резазурину у буфері). Через одну хвилину інкубації планшет читували на спектрофотометрі для прочитання планшетів при Ex544/Em590.

Клітині аналізи інгібіторів IDH1m (R132H або R132C)

Далі описані експериментальні процедури, які можна застосовувати в одержанні даних у стовпці 5 таблиці 4.

55 Клітини (HT1080 або U87MG) вирощували у флаконах T125 у DMEM, що містила 10 % FBS, 1x пеніцилін/стрептоміцин і 500 мкг/мл G418 (лише з клітинами U87MG). Їх збирали за допомогою трипсину та висівали у 96-лунокові планшети з лунками з білим дном за щільності 5000 клітин/лунка в 100 мкл/лунка DMEM з 10 % FBS. В стовпці 1 і 12 клітини не вміщали. Клітини інкубували протягом ночі при 37 °C в 5 % CO_2 . Наступного дня готували сполуки для випробування з кінцевою концентрацією 2x і до кожної лунки додавали по 100 мкл. Кінцева концентрація DMSO становила 0,2 %, та контрольні лунки з DMSO розташовували у рядку G. Планшети потім вміщали в інкубатор на 48 годин. Через 48 годин 100 мкл середовища відбирали з кожної лунки та аналізували за допомогою LC-MS для визначення концентрації 2-HG. Планшет з клітинами вміщали назад в інкубатор на додаткові 24 години. Через 72 години після додавання сполуки реагент Promega Cell Titer Glo з розрахунку 10 мл/планшет розморожували та змішували. Планшет з клітинами витягали з інкубатора та забезпечували можливість врівноважування температури з кімнатною температурою. Потім до кожної лунки з середовищем додавали по 100 мкл реагенту Promega Cell Titer Glo. Планшет з клітинами потім вміщали на орбітальний струшувач на 10

хвилин і потім забезпечували осадження при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Планшет потім зчитували щодо люмінесценції з часом інтеграції 500 мс.

Аналізи на основі клітин U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo та HT1080

Далі описані експериментальні процедури, які застосовували в одержанні даних у стовпці 8 таблиці 4.

- 5 Клітини U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo підтримували у DMEM, яка містила 10 % FBS, 1х пеніцилін/стрептоміцин і 500 мкг/мл G418. Клітини HT1080 підтримували у RPMI, яка містила 10 % FBS, 1х пеніцилін/стрептоміцин. Клітини висівали з щільністю 5000 (U87MG R140Q) або 2500 (HT1080) клітин/лунка у 96-лункові мікротитраційні планшети та інкубували протягом ночі при 37 °C і 5 % CO₂. Наступного дня сполуки готували у 100 % DMSO і потім розводили в середовищах для кінцевої концентрації 0,2 % DMSO.
- 10 3 планшетів з клітинами видаляли середовище і до кожної лунки вносили по 200 мкл розведень сполук. Через 48 годин інкубації зі сполукою при 37 °C з кожної лунки відбирали по 100 мкл середовища та аналізували за допомогою LC-MS для визначення концентрацій 2-HG, як описано в Dang, L. et al. Nature, 2009, 462, 739-744. Планшети з клітинами потім залишали для інкубації протягом додаткових 24 годин. Через 72 години після додавання сполуки до кожної лунки додавали реагент Promega Cell Titer Glo і
- 15 планшети зчитували щодо люмінесценції для визначення будь-яких впливів сполуки щодо інгібування росту (GI₅₀).

Клітинні аналізи інгібіторів IDH1m R132H.

Далі описані експериментальні процедури, які можна застосовувати в одержанні даних у стовпці 4 таблиці 5.

- 20 Клітини, які утворюють нейросфери (TS603), вирощували при 37 °C в 5 % CO₂ у середовищах NS-A Stem Cell Technologies NeuroCult™, з додаванням 1 % приміоцину, 1 % нормоцину, 0,0002 % гепарину, 20 нг/мл EGF і 10 нг/мл bFGF. Клітини збирали, осаджували центрифугуванням і ресуспендували в Assimaх для дисоціації та обрахунку клітин. Клітини обраховували та потім ресуспендували у середовищах NeuroCult з 2х гепарином, EGF і bFGF з розрахунку 4 мільйони клітин/10 мл середовища. 100 мкл розчину клітин висівали у кожну з лунок 96-лункового планшету за винятком стовпців 1 і 12. У стовпцях 1 і 12 містилося по 200 мкл PBS. Ефекти дози сполук встановлювали за концентрації 2х у середовищах Neurocult без гепарину, EGF і bFGF. Кінцева концентрація DMSO складала 0,25 %. Контрольні лунки тільки з DMSO розташовували у рядку H. Планшети потім вміщали до інкубатора на 48 годин. Через 48 годин з кожної лунки відбирали по 100 мкл середовища та аналізували за допомогою LC-MS для визначення
- 25 концентрації 2-HG. Планшет з клітинами вміщали назад в інкубатор на додаткові 24 години. Через 72 години після додавання сполуки реагент Promega Cell Titer Glo з розрахунку 10 мл/планшет розморожували та змішували. Планшет з клітинами витягали з інкубатора та забезпечували можливість врівноважування температури з кімнатною температурою. Потім до кожної лунки з середовищем додавали по 100 мкл реагенту Promega Cell Titer Glo. Планшет з клітинами потім вміщали на орбітальний струшувач
- 30 на 10 хвилин і потім забезпечували осадження при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Планшет потім зчитували щодо люмінесценції з часом інтеграції 500 мс.

- Дані для різних сполук згідно з одним аспектом даного винаходу, одержані за допомогою ферментативного аналізу з R132H, ферментативного аналізу з R132C, ферментативного аналізу з R140Q, клітинного аналізу з R132C і клітинного аналізу з R140Q, які описані вище або аналогічні до них,
- 40 представлені в таблицях 2 і 3 нижче. Для кожного аналізу значення, позначені як "A", являють собою значення IC₅₀ менше за 50 нМ; значення, позначені як "B", являють собою значення IC₅₀ від 50 нМ до 100 нМ; значення, позначені як "C", являють собою значення IC₅₀ більші за 100 нМ і менші за 1 мкМ; значення, позначені як "D", являють собою значення IC₅₀ більше або рівне 1 мкМ; значення, позначені як "не відповідає", вказують на неактивні сполуки, та порожні комірки вказують, що сполука була або неактивною,
- 45 або не випробувалася у даному конкретному аналізі.

Таблиця 4. Інгібіторна активність репрезентативних сполук формули I

№ сполуки	IDH1 wt/R132 H, NADPH/ NADP, IC50 без насиченн я	IDH1 R132 H, IC50	IDH1 wt/R132C , NADPH/ NADP, IC50	HT108 0, IC50	IDH1 R132C, IC50	IDH2 R140 Q, IC50	U87M G IC50
1		D			D	A	A
2		A		A	A	A	A
3		C			B		
4		B		B	B	A	
5		D			Не відповід ає		
6		D			C		
7		C			D	A	
8		Не відпов ідає			D	B	
9		B			C	A	
10		D			D	B	
11		C		B	B	A	
12		D			D	B	
13		A		A	B		
14		D			D	D	
15		D			D		
16		D			D	A	
17		B		A	B		
18		A		B	B		
19		B		B	B		
20	A	B			B	A	
21		D			D	A	
22		B			C	A	
23		B			B		
24		D			D		
25		D			D		
26		C			D	A	
27		B			C		
28	A	B		B	B		

29		C			D		
30		B			C	B	
31		A		A	A	A	
32		D			D		
33		A		A	B		
34		A		A	B		
35		D			D		
36	A	A			B		
37		B			D		
38		B			C		
39		A		B	B		
40		B			B		
41		B			D		
42		B			C		
43		C			D		
44		C			D		
45		A			B		
46		D			D		
47		D			Не відповід ає		
48		D			Не відповід ає		
49		D			D		
50	A	A			B		
51		D			D		
52	B		A				
53	C		B				
54	D		D				
55	C		B				
56	B		A				
57	D		D				
58	A		A				
59	A						
60	A						
61	D						
62	B						
63	B						
64	B						
65	Не відповід						

	ає						
66	D						
67	D						
69							C
70							B
71							B
72						D	B
73						A	B
74						A	B
75						B	A
76		B		B	B	A	
77		D			C		
78		Не відпов ідає			D	B	
79		D			D	B	
80		C		B	B	A	
81		D			D	B	
82		D			D	A	
83		D			D		
84		D			D		
85		B			C	B	
86	B	D			D		
87		B			D		
88		D			D		
89		D			D		
90	C		B				
91	D		D				
92	D		D				
93	D						
94	D						
95	D						
96	D						
100	A			A		A	
101	A		A	A		A	A
102	A			A		A	A
103	A			A		A	A
104	A			A		A	A
105	A		A	A		A	A
106	A			C		A	A
107	A			C		A	A
108	A			B		A	A

109	A					A	A
110	A		A	B		A	A
111	A			A		A	A
112	A			C		A	A
113	A		A	A		A	A
114	A			A		A	A
115	A		A	C		A	A
116	A			C		A	A
117	A		A	D		A	A
118	A			A		A	A
119	A			B		A	A
120	A					A	A
121	A		A	A		A	A
122	A			B		A	A
123	A		A	C		A	A
124	A		A			A	A
125	A		A			A	A
126	A		A			A	A
127	A		A	B		A	A
128	A		A	A		A	A
129	A					A	A
130	A		A	A		A	A
131	A		A			A	A
132	A			C		A	A
133	A			C		A	A
134	A		A	A		A	A
135	A						
136	A		A	A		A	A
137	A			B		A	A
138	A			A		A	A
139	A					A	A
140	A			C		A	A
141	A			A		A	A
142	A		A	A		A	A
143	A			B		A	A
144	A			A		A	A
145	A		A	C		A	A
146	A		A			A	A
147	A		A	C		A	A
148	A					A	A
149	A		A	B		A	A
150	A					A	A

151	A		A	B		A	A
152	A		A			A	A
153	A			B		A	A
154	A			C		A	A
155	A			B		A	A
156	A			A		A	A
157	A			A		B	B
158	A			C		A	A
159	A			C		A	A
160	A			A		A	A
161	A			A		A	A
162	A		A			A	A
163	A			C		A	A
164	A		A			A	A
165	A			C		A	A
166	A			C			
167	A		A			A	A
168	A			A		A	A
169	A			A		A	A
170	A		A			A	A
171	A			C		A	A
172	A			B		A	A
173	A			B		A	A
174	A			B		A	A
175	A			C		A	A
176	A		A	C		A	A
177	A			B		A	A
178	A		A	C		A	A
179	A			C		A	A
180	A			A		B	C
181	A		A	C		A	A
182	A		A			A	A
183	A			B		A	A
184	A					A	A
185	A			B		A	A
186	A			C		A	A
187	A		A			A	A
188	A			A			
189	A		A	C		A	A
190	A			C		A	A
191	A		A	C		A	A
192	A		A	C		A	A

193	A		A			A	A
194	A			B		B	B
195	A			C		A	A
196	A			B		B	C
197	A			C		A	A
198	A					A	A
199	A		A			A	A
200	A			D		A	A
201	A			B		A	A
202	A			C		A	A
203	A		A	A		A	A
204	A					A	A
205	A			B		A	A
206	A						
207	A			C		A	A
208	A						
209	A			C		A	A
210	A			C		A	A
211	A			C		A	A
212	A			B		A	A
213	A		A			A	A
214	A		A			A	A
215	A			C		A	A
216	A			C		A	A
217	A			C		A	A
218	A			C		A	A
219	A						
220	A			C		B	B
221	A			D		A	A
222	A		B			C	C
223	A		B			A	A
224	A		A	C		A	A
225	A						
226	A		B			A	A
227	A		B			C	C
228	A					A	A
229	A		B	C		A	A
230	A					A	A
231	A		B	D		A	A
232	A			D		A	A
233	A						
234	A						

235	A			C		A	A
236	A			D		A	A
237	A		A	C		A	A
238	A			C			
239	A			C			
240	A						
241	A		C				
242	B		B				
243	B			C			
244	B		C	D		A	A
245	B		C			A	A
246	B		B			B	B
247	B		B			A	A
248	B		C			C	A
249	B			C		A	C
250	B		C			C	A
251	B			C		A	C
252	B		C			A	A
253	B		C			A	A
254	B						
255	C		C	C			
256	C		B			A	A
257	C		C			A	A
258	C			D			A
259	C					A	A
260	C		B	D		A	A
261	C		B			A	A
262	C		C				
263	C		C	C			
264	C			C			
265	C		C				
266	C		C	D			
267	C		C			A	A
268	C		A	C		B	B
269	C						
270	C		C			C	C
271	C		C				
272	C		C	C		C	C
273	C		C	D			
274	C		C				
275	C						
276	C		C				

277	C					B	B
278	C					D	D
279	C		C			C	C
280	C		D	D			
281	C						
282	C						
283	C					C	C
284	C						
285	C					D	D
286	C						
287	C			D		C	C
288	C					C	C
289	C		D			A	A
290	C						
291	C						
292	C			D			
293	C		C			B	B
294	C						
295	C						
296	C		D				
297	C		C				
298	C		D			A	A
299	C						
300	C						
301	C		D				
302	C		C			C	C
303	D						
304	D						
305	D						
306	D						
307	D						
308	D					C	C
309	D						
310	D						
311	D		D				
312	D						
313	D						
314	D						
315	D						
316	D						
317	D						
318	D						

319	D						
320	D						
321	D		D				
322	D						
323	D						
324	D						
325	D		D			A	A
326	D					D	D
327	D						
328	D						
329	D						
330	D						
331	D						
332	D						
333	D						
334							
335							
336							
337							
338							
339						A	A
340						A	A
341						A	A
342						A	A
343						A	A
344						B	B
345						C	C
346						A	A
347						A	A
348						A	A
349						A	A
350				B		A	A
351						A	A
352						A	A
353						A	A
354						A	A
355						A	A
356						A	A
357						A	A
358						A	A
359						A	A
360						A	A

361						A	A
362						A	
363						B	B
364						A	A
365						A	A
366						A	A
367						A	A
368						A	A
369						A	A
370						A	A
371						A	A
372						A	A
373						A	A
374						A	A
375						A	A
376						A	A
377				C		A	A
378				B		A	A
379						A	A
380						A	A
381				C		A	A
382				C		A	A
383						A	A
384				C		A	A
385				C		A	A
386				A		A	A
387						A	A
388				B		A	A
389				C		A	A
390				C		A	A
391				C		A	A
392				B		A	A
393				C		A	A
394				C		A	A
395						A	A
396						B	B
397						A	A
398						A	A
399				A		A	A
400						A	A
401				C		A	A
402				A		A	A

403				A		A	A
404				A		A	A
405				B		A	A
406				A		A	A
407				C		A	A
408				A		A	A
409				A		A	A
410				A		A	A
411				C		B	B
412				C			B
413				C			A
414	A	C		C	C		
415		C			C		
416	A	C			D		
417		C			D		
418	B						
419		D					C
420		C		C			B
421	C						

Таблиця 5. Інгібіторна активність репрезентативних сполук формули I

№ сполуки	IDH1 wt/R132H, NADPH / NADP, IC50 насичення	IDH1 R132H NADPH/NADP, IC50	Нейросфера IC50	IDH R132C, NADPH/NADP, IC50	IDH2 R140Q, 16 год., NADPH/NADP, IC50
100		A	A		
101	A	A	A	A	
102		A	A		
103		A	A		
104		A			
105		A	A		
106		A	A	A	
107		A	A		
108		A	A		
109			A		
110		B	A		A
111		A	A		
112		A	A		
113		A	A		A

114			A		
115		A	A		
116	A	A	A		
117					A
118		A	A		
119		A	A		
120		A	A		
121		B	A		
122		A	A		
123		A	A		
124		A	A		
125			A		
126		B	A		
127		A	A		A
128		A	A		
129			A		
130		A			
131		B	A		
132		A	A		
133		B	A	C	
134		A	A		
135			A		
136		A	A		
137		A	A	C	
138		A	A		
139			A		
140		A	A		
141		A	A		
142		A	A		
143		A	A		
144		A	A		
145		A	A		
146		A	A		
147		B	A		
148			A		
149		A	A		
150			A		
151		A	A		
152		A	A		
153		A			
154		A	A		
155		A	A		

156		A	A		
157		A	A		
158		B	A	C	
159		A	A		
160		B	A	C	
161		A	A	B	
162		A	A		
163		B	A		
164		B	A		
165		B	A		
166			A		
167		A	A		A
168		A	A	B	
169		A	A		
170		C	A		
171		B	A		
172		A	A		
173		A	A		
174		A	A	B	
175		B	A		
176		C	A		
177		B	A		
178		B	A		A
179		A	A		
180		A	A		
181		A	A		
182		C	A		
183		C	A		
184			A		
185		A	A		
186		C	A		
187		C	A		
188			A		
189		C	A	C	
190		C	A	D	
191		C	A		
192		C	A		
193		B	A		A
194		C	A		
195		B	A		
196		A	A		
197		C	A		

198			A		
199		C	A		
200		B	A		
201		B	A		
202		C	A		
203		A	A		A
204			A		
205		C	A		
206			A		
207		B	A		
208			A		
209		C	A		
210		B	A		
211		C	A		
212		C	A		
213		B	A		
214		C	A		
215		B	A		
216		C	A		
217		B	A		
218			A		
219			A		
220		B	A		
221		C	A		
222		C	A		
223		C	A		
224		C	A		
225			A		
226		C	A		
227		C	A		
228			A		
229		C	A		
230			A		
231		C	A		
232		C	A		
233					
234		C			C
235			A		
236		C			
237		C	A		
238		C	A		
239		C	A		

240					
241		C			B
242		C			
243		D	A		
244			A		B
245			A		A
246		C			A
247		C	A		
248					A
249		D	B		
250		C	A		B
251		C	A		
252		D	B		
253		C	A		
254			B		
255		C			C
256		D	A		
257		C			
258					
259					
260					
261		D	B		
262		D			C
263		C			C
264		C	B		
265		D			C
266		D	A		C
267		D			B
268		D	A		B
269					
270		D			
271		C			C
272		D			
273		D			D
274		D			C
275		D			
276		D			
277					
278					
279		D			
280		D			C
281					

282					
283		D			
284					
285					
286					
287		D			
288					
289		D			B
290					
291					
292					
293		D	D		
294					
295					
296		D			
297		D			
298		D			B
299					
300					
301		D			
302		D			
303					
304					
305			C		
306					
307					
308		D	C		
309		D			
310					
311		D			
312					
313					
314					
315		D			
316					
317		D			
318			D		
319		D			
320					
321		D			
322					
323					

324					
325					B
326					
327					
328		D			
329					
330					
331					
332		D			
333		D			
334					
335	A		A		
336	A		A		
337	A		A		
338	B		A		
339	A		A		
340	C		B		
341	C		A		
342	C		A		
343	C				
344	B		A		
345	A		A		
346	A		A		
347	A		A		
348	A		A		
349	A		A		
350	A	A	A	B	
351	A		A		
352	A		A		
353	A		A		
354	B		A		
355	A		A		
356	A		A		
357	B		A		
358	A		A		
359	A		A		
360	A		A		
361	B		A		
362	B				
363	A		A		
364	B		A		
365	B		A		

366	A		A		
367	A		A		
368	A	A	A		
369	A		A		
370	A		A		
371	A		A		
372	A		A		
373	A		A		
374	B		A		
375	C		A		
376	D				
377	A		A		
378	A		A		
379	B		A		
380	C		A		
381	A		A		
382	B	C	A		
383	C		A		
384	A		A		
385	B		A		
386	A		A		
387	C		A		
388	A		A		
389	A	B	A	C	
390	B		A		
391	A	B	A	C	
392	A		A		
393	A	B	A	C	
394	A		A		
395	A		A		
396	D				
397	C				
398	C				
399	A		A		
400	A	C	A	C	
401	A	A	A	C	
402	B		A		
403	A		A		
404	A		A		
405	B		A		
406	A		A		
407	C		A		

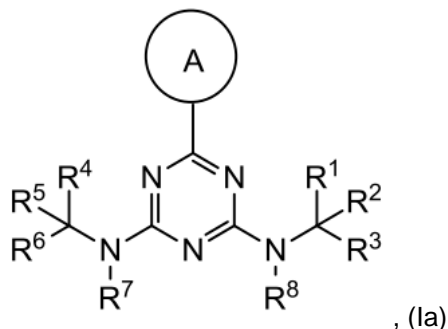
408	A		A		
409	A		A		
410	A	A	A	A	
411	C		A		
412	C		A		
413	A	A			
414		B		C	A
415					
416					C
417		C			
418					A
419		C			
421		C			

5 Описавши таким чином деякі аспекти деяких варіантів здійснення, все же слід розуміти, що різні зміни, модифікації та поліпшення будуть цілком очевидні для спеціалістів у даній галузі. Припускають, що такі зміни, модифікації та поліпшення є частиною даного розкриття та, припускають, що вони перебувають у межах суті та об'єму даного винаходу. Відповідно, викладені вище опис і графічні матеріали наведені лише як приклад.

10 Описавши таким чином деякі аспекти деяких варіантів здійснення, все же слід розуміти, що різні зміни, модифікації та поліпшення будуть цілком очевидні для спеціалістів у даній галузі. Припускають, що такі зміни, модифікації та поліпшення є частиною даного розкриття та, припускають, що вони перебувають у межах суті та об'єму даного винаходу. Відповідно, викладені вище опис і графічні матеріали наведені лише як приклад.

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, яка характеризується формулою Ia, або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



20 де:
 кільце A вибране з фенілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і тiazолілу, де кільце A необов'язково містить до двох замісників, незалежно вибраних з галогену, -C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄галогеналкілу, -C₁-C₄гідроксіалкілу, NHS(O)₂(C₁-C₄алкілу), S(O)₂NH-(C₁-C₄алкілу), CN, S(O)₂(C₁-C₄-алкілу), -C₁-C₄алкокси, NH(C₁-C₄алкілу), OH, OCF₃, CN,
 25 NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₄алкілу), -C(O)-N(C₁-C₄алкілу)₂ і циклопропілу, необов'язково заміщеного OH;
 кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно
 30 необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом,
 -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;
 кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу) і -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу), де:
 35 будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково заміненим на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють карбоцикліл або необов'язково замінений гетероцикліл, кожен з яких необов'язково містить до трьох замісників, незалежно вибраних з галогену, такого як фтор, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH, арилу, гетероарилу, -SO₂C₁-C₄алкілу, -CO₂C₁-C₄алкілу, -C(O)арилу і -C(O)C₁-C₄алкілу; або

R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл, кожен з яких необов'язково містить до трьох замісників, незалежно вибраних з: галогену, такого як фтор, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH, арилу, гетероарилу, -SO₂C₁-C₄алкілу, -CO₂C₁-C₄алкілу, -C(O)арилу і -C(O)C₁-C₄алкілу; де:

(i) якщо А являє собою піридил, необов'язково замінений, як описано вище, то (А) обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NHCH₂CH₂OH або NH-циклогексил;

(ii) якщо А являє собою гетероарил, вибраний з піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу і тiazолілу, замінених, як описано вище, то обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂-ізопропіл, NHCH₂CH(CH₃)₂;

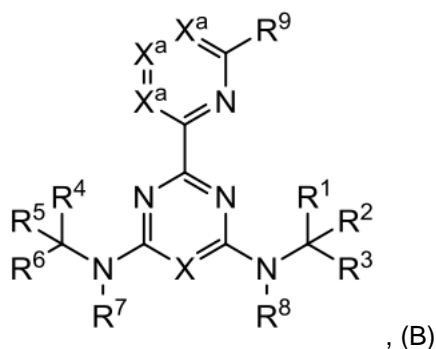
(iii) якщо А являє собою 1-піразоліл, необов'язково замінений, як показано вище, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NH-ізопропіл, NHCH₂CH₃ або N(CH₂CH₃)₂,

(iv) якщо А являє собою замінений 1-піразоліл, то обидва N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) і N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NHC(CH₃)₃,

(v) якщо А являє собою феніл, необов'язково замінений, як описано вище, то N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) не може бути таким як N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³),

(vi) сполука не означає N²-ізопропіл-6-феніл-N4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

2. Сполука, яка характеризується формулою В, або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



де:

X являє собою N, CH або C-галоген;

X^a являє собою N або C-R^{9a}, за умови, що, якщо один X^a являє собою N, то обидва з двох інших X^a являють собою C-R^{9a};

R⁹ являє собою галоген, -C₁-C₄алкіл, -C₁-C₄галогеналкіл, -C₁-C₄гідроксіалкіл, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄алкіл), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкіл), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄алкіл), C₁-C₄алкокси, -NH(C₁-C₄алкіл), -N(C₁-C₄алкіл)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкіл), -C(O)-N(C₁-C₄алкіл)₂, -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкіл), арил і циклопропіл, необов'язково замінений OH;

кожний R^{9a} є незалежно вибраним з водню, галогену, -C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄галогеналкілу, -C₁-C₄гідроксіалкілу, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄алкілу), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкілу), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄алкілу), C₁-C₄алкокси, -NH(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкілу)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)-N(C₁-C₄алкілу)₂, -(C₁-C₆алкілену)-O-(C₁-C₆алкілу), арилу та циклопропілу, необов'язково заміненого OH;

кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково замінений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R² і R⁵ є незалежно вибраним з -(C₁-C₆алкілу), -(C₁-C₆алкіл)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, -(C₂-C₆алкенілу або алкінілу), -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆алкілу), -(C₀-C₆алкілен)-Q, -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₁-C₆алкілу) та -(C₀-C₆алкілен)-C(O)-(C₀-C₆алкілен)-Q, де:

будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний або алкіленовий фрагмент необов'язково замінений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R^2 і R^5 , є необов'язково заміненим на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R^7 і R^8 є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; та

Q є вибраним з арилу, гетероарилу, карбоциклілу та гетероциклілу, будь-який з них необов'язково заміщений; де:

R^1 і R^2 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково 3-6-членний заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений 3-6-членний гетероцикліл; або

R^4 і R^5 , необов'язково взяті разом, утворюють необов'язково 3-6-членний заміщений карбоцикліл або необов'язково заміщений 3-6-членний гетероцикліл;

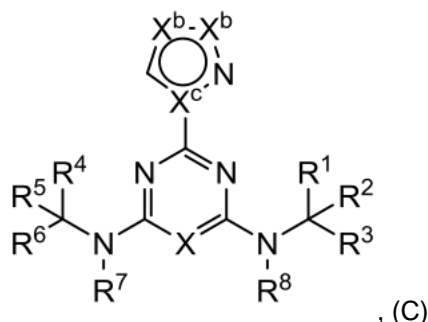
де сполуку не вибирають з групи:

(1) 4,6-піримідиндіамін, 2-(6-метил-2-піридиніл)-N4,N6-дипропіл-;

(2) 4,6-піримідиндіамін, N4-етил-2-(6-метил-2-піридиніл)-N6-пропіл-;

(3) 4,6-піримідиндіамін, N4,N4-діетил-2-(6-метил-2-піридиніл)-N6-пропіл-.

3. Сполука, яка характеризується формулою C, або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



де:

X являє собою N, CH або C-галоген;

кожний X^b незалежно являє собою N-R^{9b}, O, S, C-H або C-R^{9c}, за умови, що щонайменше один X^b являє собою C-R^{9c}, та, якщо один X^b являє собою C-H або C-R^{9c}, а інший являє собою C-R^{9c}, то X^c являє собою N, та, якщо один X^b являє собою N-R^{9b}, O або S, то X^c являє собою C;

R^{9b} являє собою водень або -C₁-C₄алкіл;

R^{9c} являє собою галоген, -OH, CN, -NH₂, -O-C₁-C₄алкіл, -NH(C₁-C₄алкіл), -N(C₁-C₄алкіл)₂, -C₁-C₄алкіл, -C₁-C₄галогеналкіл і -(C₁-C₆алкілен)-O-(C₁-C₆алкіл); кожний з R¹, R³, R⁴ і R⁶ є незалежно вибраним з водню, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN, де кожний зазначений алкільний фрагмент з R¹, R³, R⁴ і R⁶ незалежно необов'язково заміщений -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄алкілом, -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкілом)₂;

кожний з R² і R⁵ незалежно означає -(C₁-C₆алкіл), де будь-який наявний у R² і R⁵ алкільний фрагмент необов'язково заміщений одним або декількома з -OH, -O(C₁-C₄алкілу), -CO₂H або галогену;

будь-який кінцевий метильний фрагмент, наявний у R² і R⁵, є необов'язково заміненим на -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN або CO₂H;

кожний з R⁷ і R⁸ є незалежно вибраним з водню та C₁-C₆алкілу; де:

(i) якщо X являє собою CH та 5-членний N-азотовмісний гетероароматичний цикл, який являє собою необов'язково заміщений 1-піразоліл, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою NHCH₂CH₂OH; та

(ii) якщо обидва X і X^c являють собою N, то ні N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶), ні N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) не являють собою N(CH₂CH₃)₂.

4. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де:

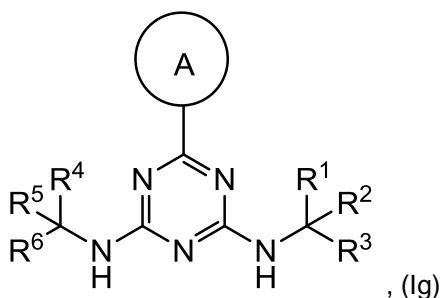
кожний з R¹ і R⁴ являє собою водень; і

кожний з R³ і R⁶ є незалежно вибраним з C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, -O-C₁-C₄алкілу та CN.

5. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де кожний з R¹ і R⁴ є незалежно вибраним з C₁-C₄алкілу та C₁-C₄галогеналкілу, та кожний R² і R⁵ являє собою -(C₁-C₆алкіл).

6. Сполука за п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат 2, де обидва R³ і R⁶ являють собою водень, кожний з R¹ і R⁴ є незалежно вибраним з C₁-C₄алкілу та C₁-C₄галогеналкілу, та кожний з R² і R⁵ являє собою -(C₁-C₆алкіл).

7. Сполука формули (Ig) або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат:



де:

кільце А являє собою 5-6-членний моноциклічний арил або моноциклічний гетероарил, заміщений в 0-2 випадках галогеном, -C₁-C₄алкілом, -C₁-C₄галогеналкілом, -C₁-C₄гідроксіалкілом, -NH-S(O)₂(C₁-C₄алкілом), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкілом), S(O)₂-(C₁-C₄алкілом), C₁-C₄алкокси, -NH-(C₁-C₄алкілом), -OH, OCF₃, CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₄алкілом), -C(O)N(C₁-C₄алкілом)₂, азетидинілом, фенілом і циклопропілом, заміщеним в 0-1 випадку групою OH;

R³ і R⁶ обидва є воднем;

R¹ і R⁴ кожний незалежно вибирають з C₁-C₄алкілу і C₁-C₄галогеналкілу; і

R² і R⁵ кожен означає (C₁-C₆алкіл); або

R¹ і R² взяті разом можуть утворювати моноциклічний карбоцикліл, який містить 0-3 замісники, незалежно вибрані з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH і -C(O)C₁-C₄алкілу; або

R⁴ і R⁵ взяті разом можуть утворювати моноциклічний карбоцикліл, який містить 0-3 замісники, незалежно вибрані з галогену, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу, C₁-C₄алкокси, -CN, =O, -OH і -C(O)C₁-C₄алкілу; де:

(i) кільце А являє собою необов'язково заміщений триазоліл або 3,5-диметил-1H-піразол-1-іл,

(ii) коли R¹ і R² взяті разом можуть утворювати незаміщений циклогексил, і R⁴ і R⁵ взяті разом можуть утворювати незаміщений циклогексил, то А не може означати дизаміщений 1-піразоліл або незаміщений феніл; і

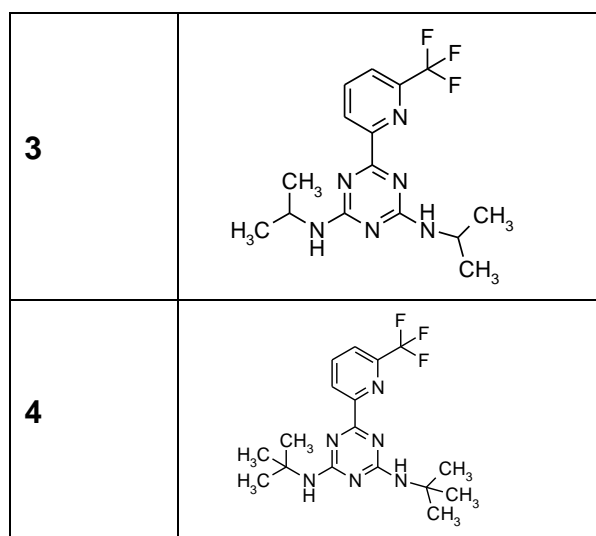
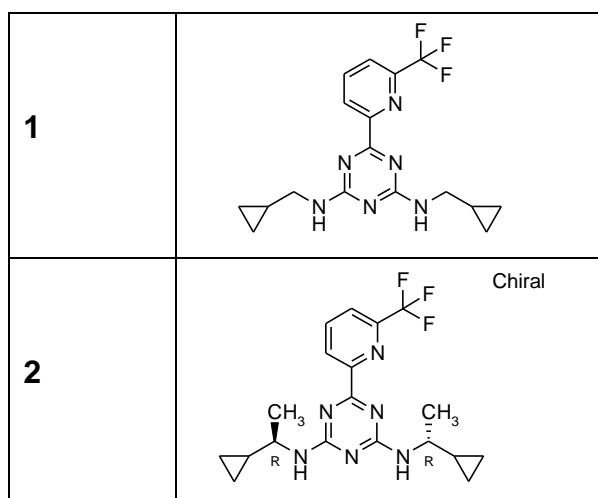
(iii) сполуку не вибирають з групи:

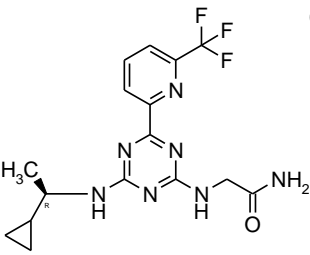
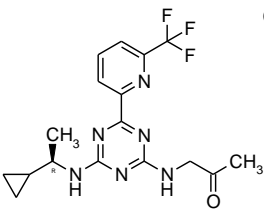
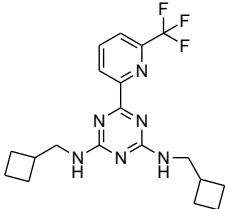
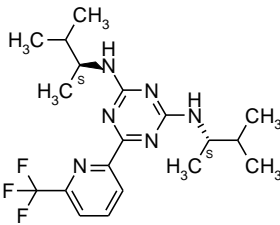
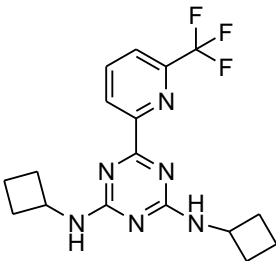
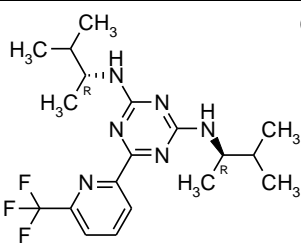
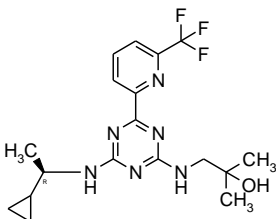
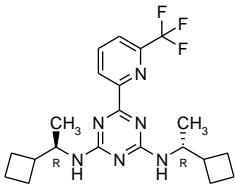
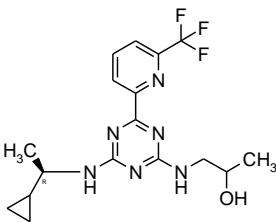
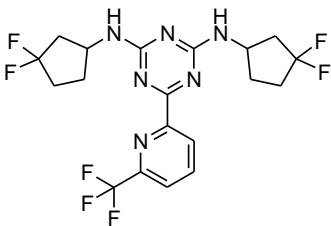
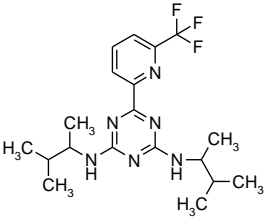
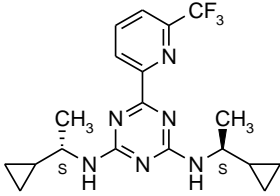
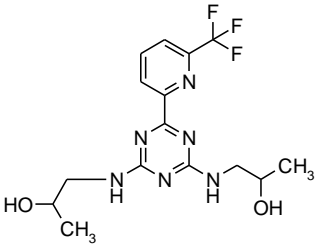
(1) 6-(1H-імідазол-1-іл)-N₂,N₄-біс(1-метилетил)-1,3,5-триазин-2,4-діамін, або

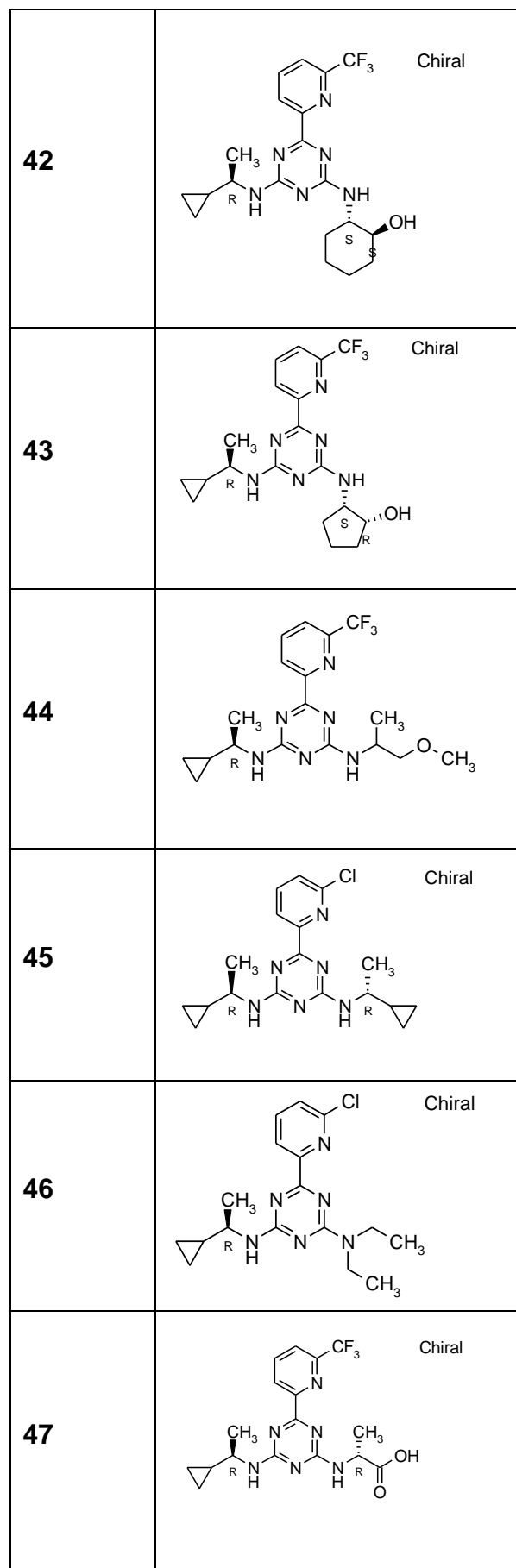
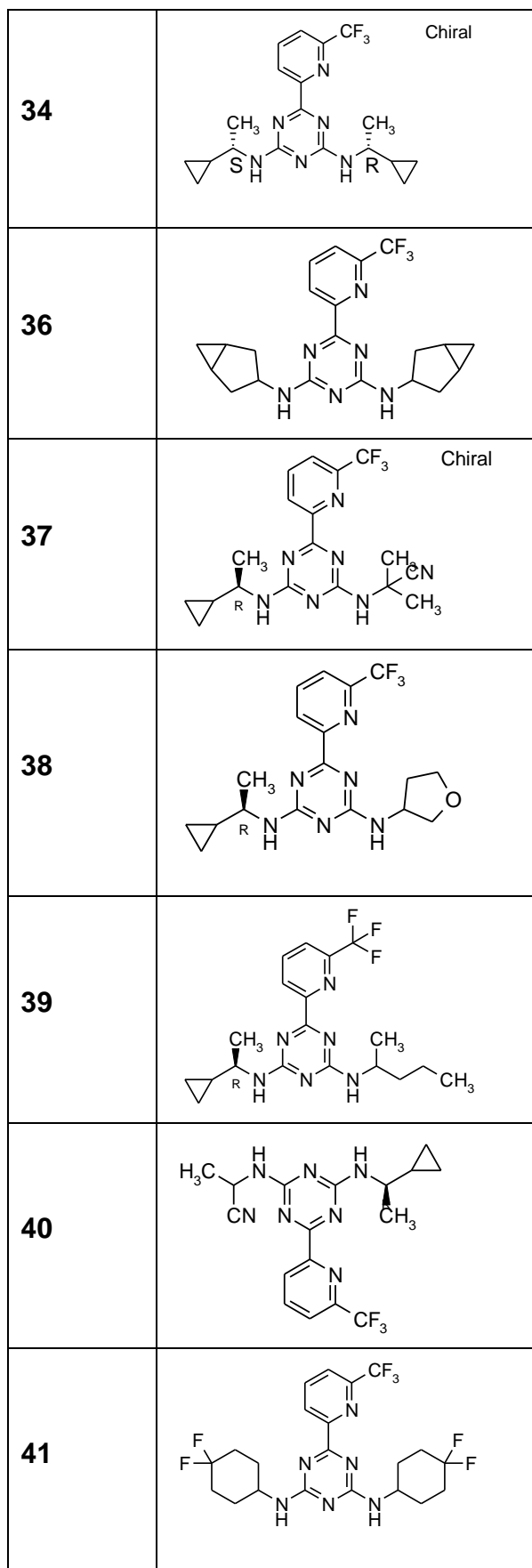
(2) N₂,N₄-біс(1-метилпропіл)-6-феніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін.

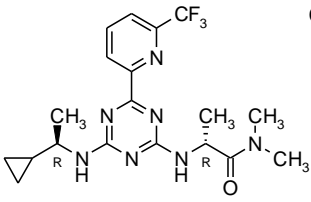
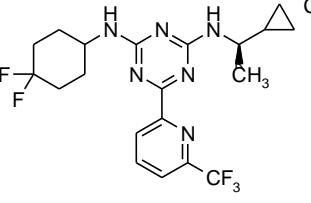
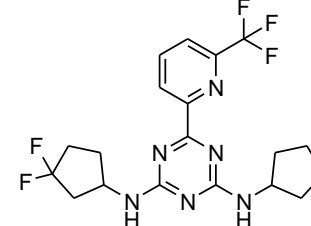
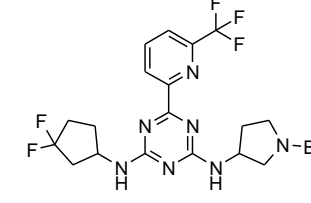
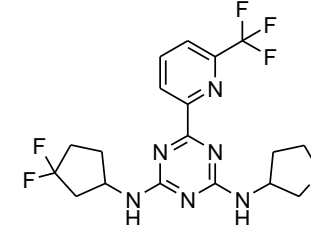
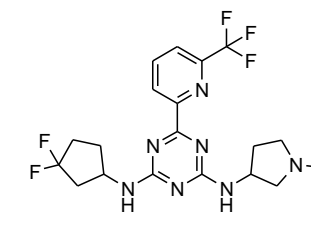
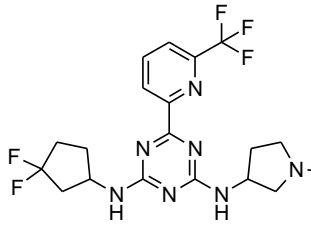
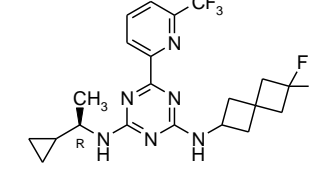
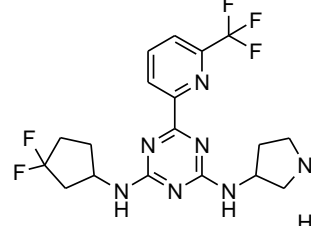
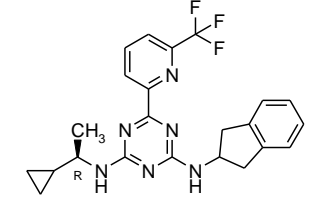
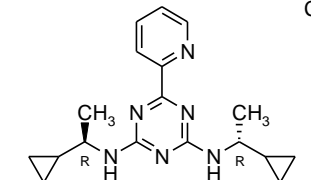
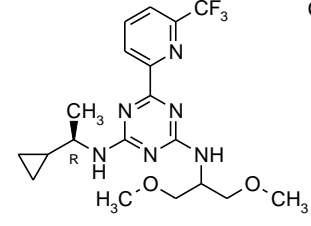
8. Сполука за п. 7 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де кільце А являє собою піридиніл, заміщений в 0-2 випадках галогеном, -C₁-C₄алкілом, -C₁-C₄галогеналкілом, -C₁-C₄гідроксіалкілом, -NH-S(O)₂(C₁-C₄алкілом), -S(O)₂NH(C₁-C₄алкілом), S(O)₂-(C₁-C₄алкілом), C₁-C₄алкокси, -NH-(C₁-C₄алкілом), -OH, OCF₃, CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(C₁-C₄алкілом), -C(O)N(C₁-C₄алкілом)₂, азетидинілом, фенілом і циклопропілом, заміщеним в 0-1 випадку групою OH.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, де сполуку вибирають з:



5	 Chiral	15	 Chiral
7		17	 Chiral
9		18	 Chiral
10	 Chiral	19	 Chiral
12		31	
13		33	 Chiral
14			

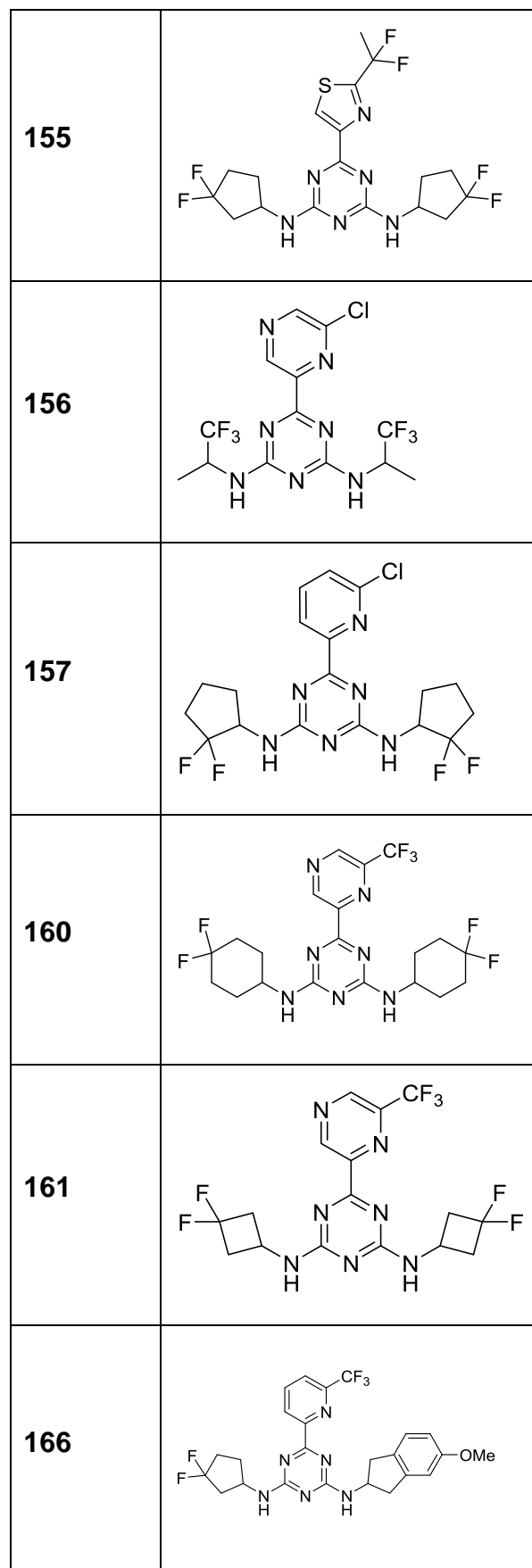
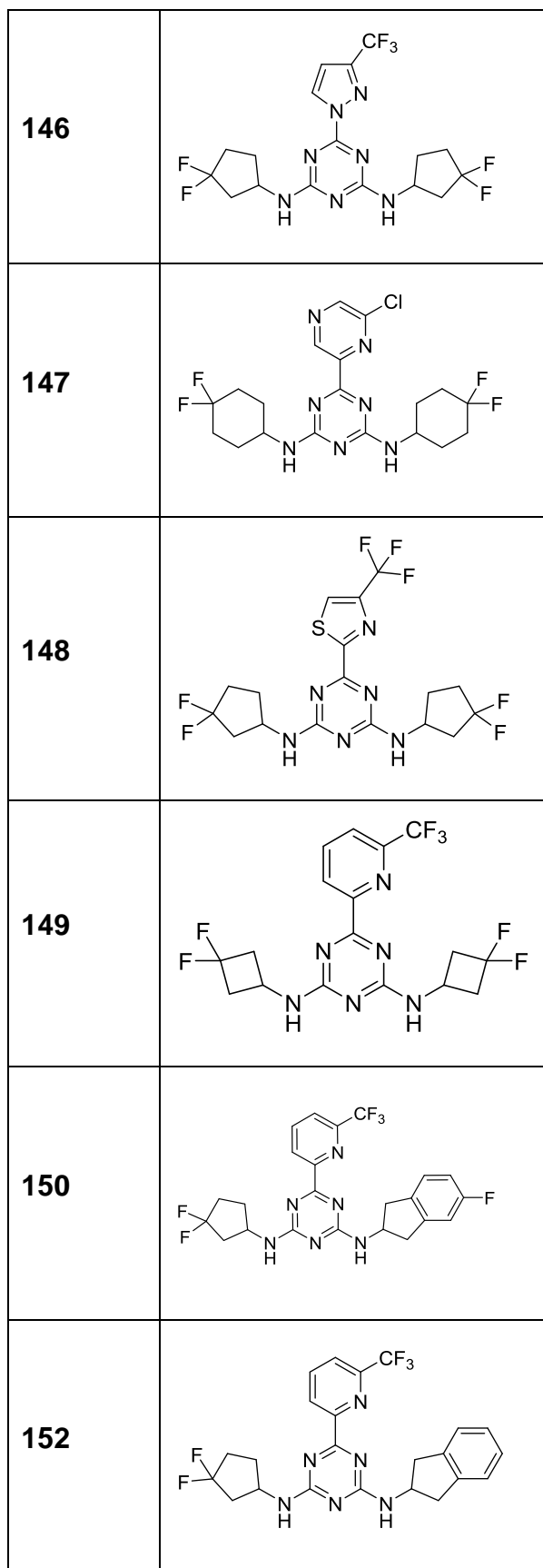


48	 <p>Chiral</p>
50	 <p>Chiral</p>
52	
53	
54	
55	
56	
58	
59	
60	 <p>Chiral</p>
61	 <p>Chiral</p>
63	 <p>Chiral</p>

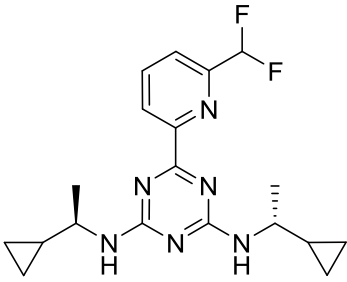
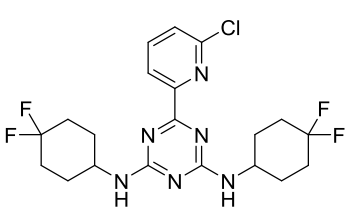
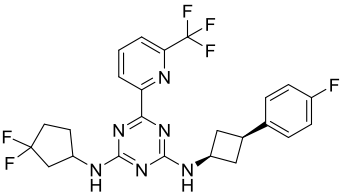
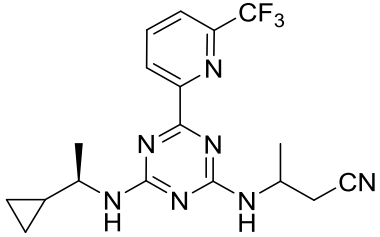
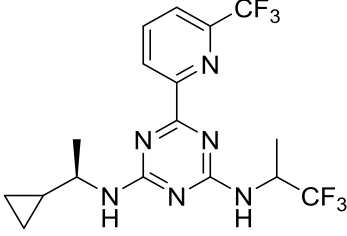
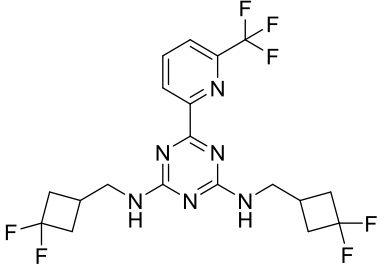
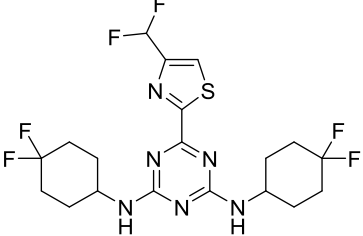
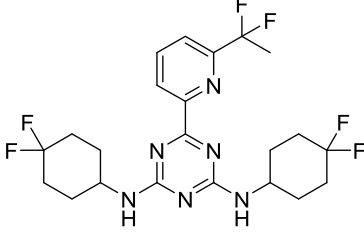
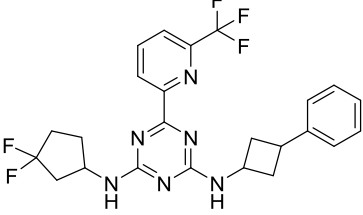
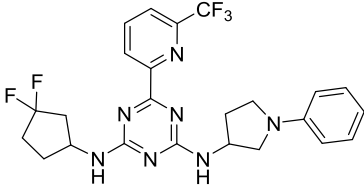
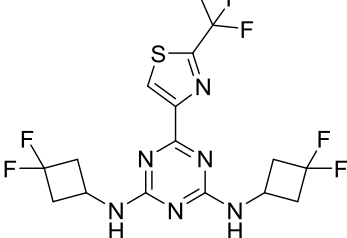
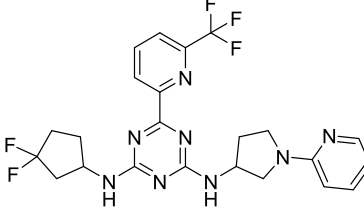
72	
73	
74	
75	
76	
79	
81	
87	
88	
90	
91	
96	

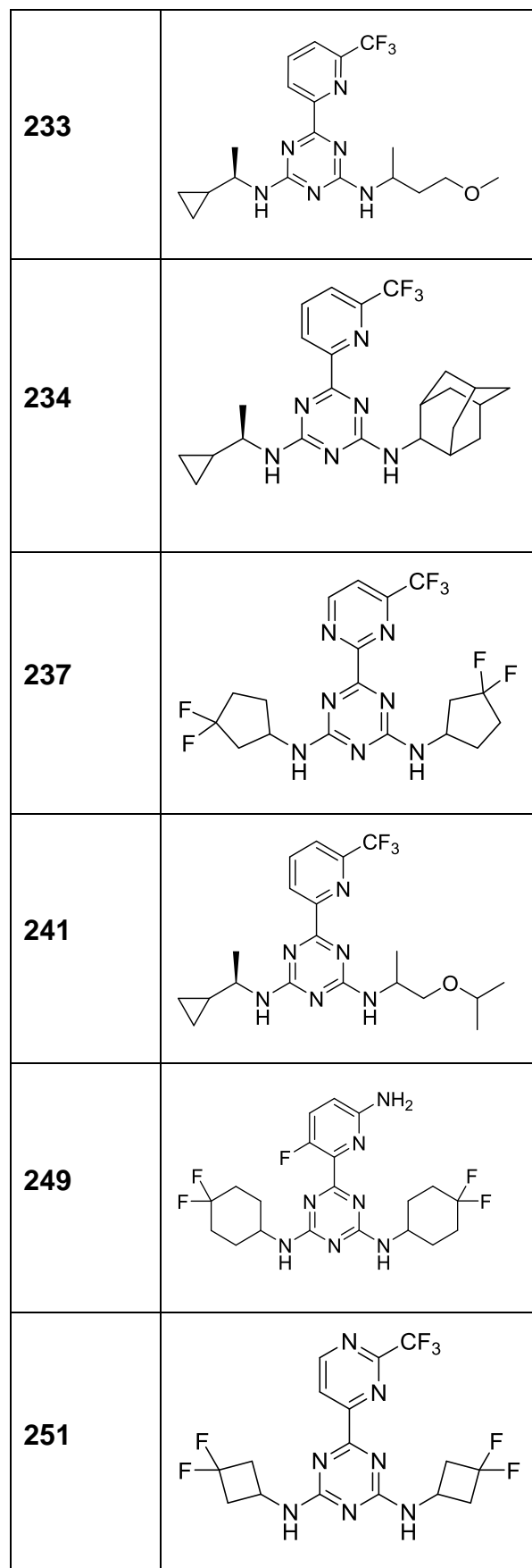
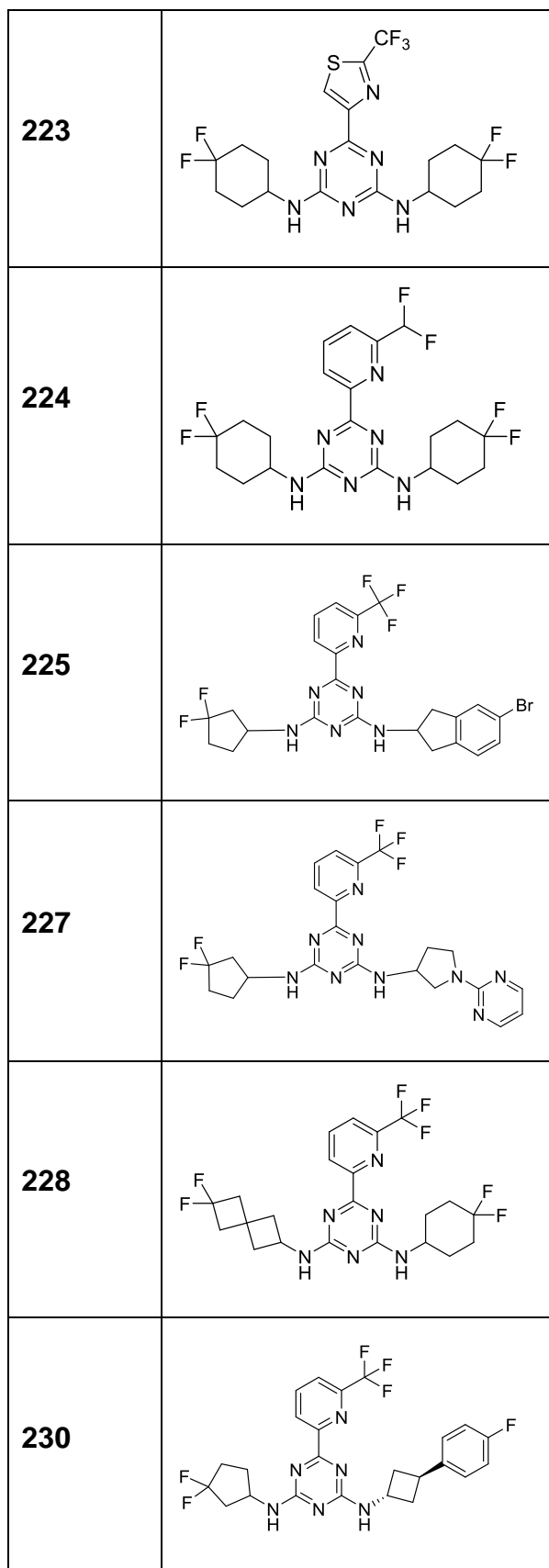
100		110	
101		111	
102		113	
103		114	
104		118	
105		121	

126		138	
128		141	
129		142	
130		143	
135		144	
136		145	

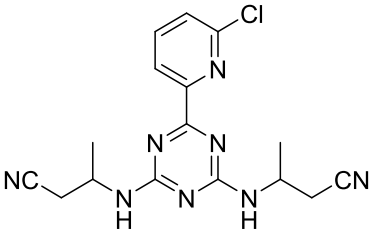
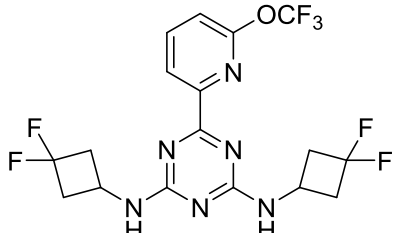
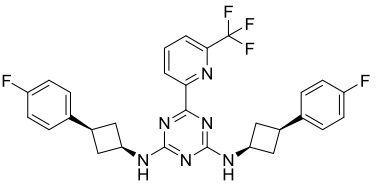
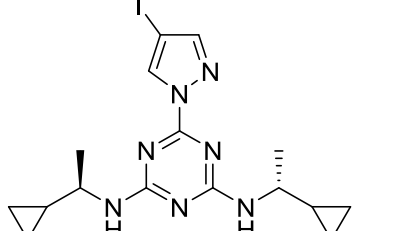
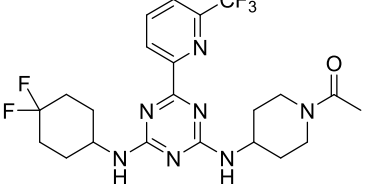
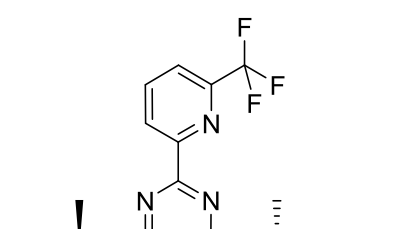
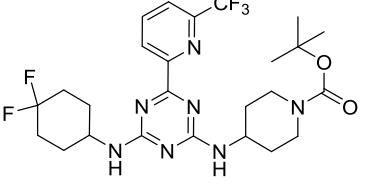
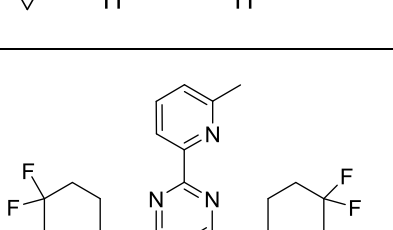
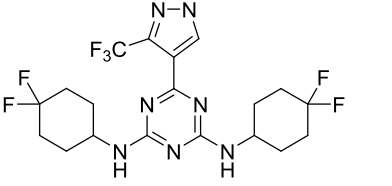
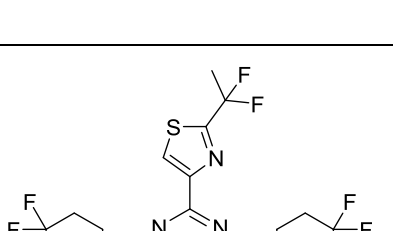
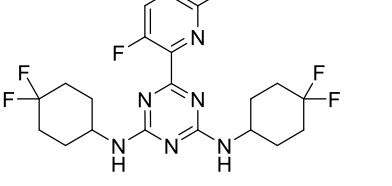
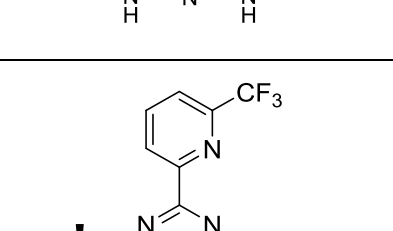


170		186	
176		187	
180		188	
182		191	
183		194	
184		196	

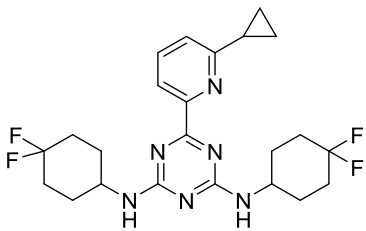
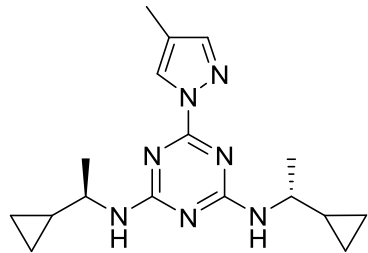
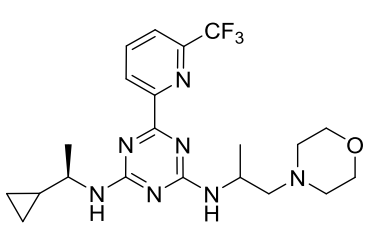
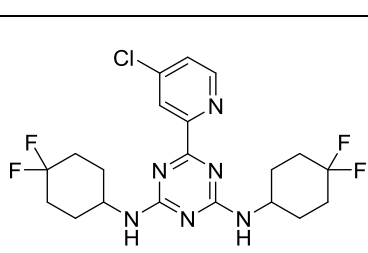
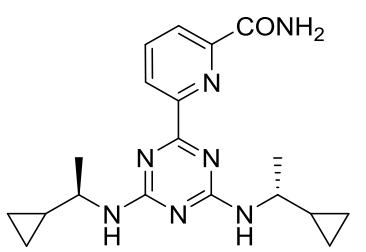
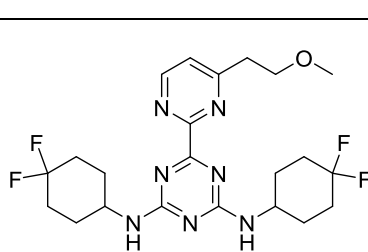
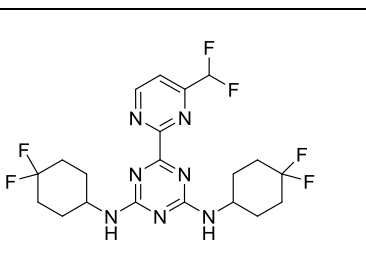
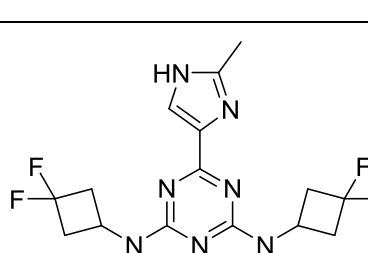
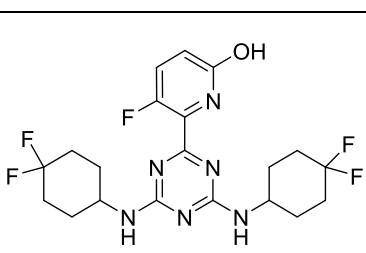
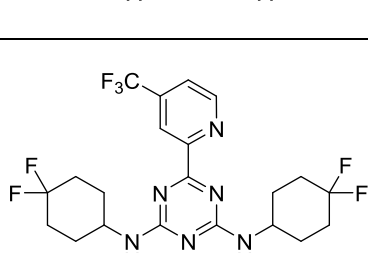
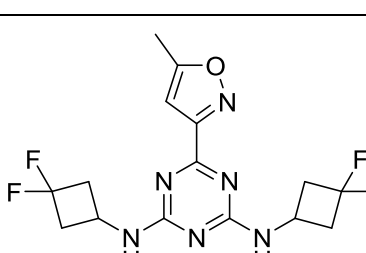
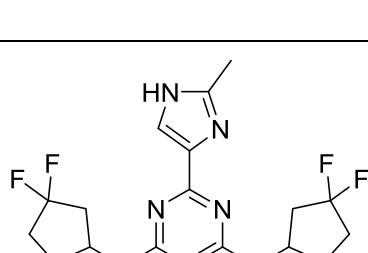
198		212	
199		214	
203		216	
205		218	
208		219	
209		222	



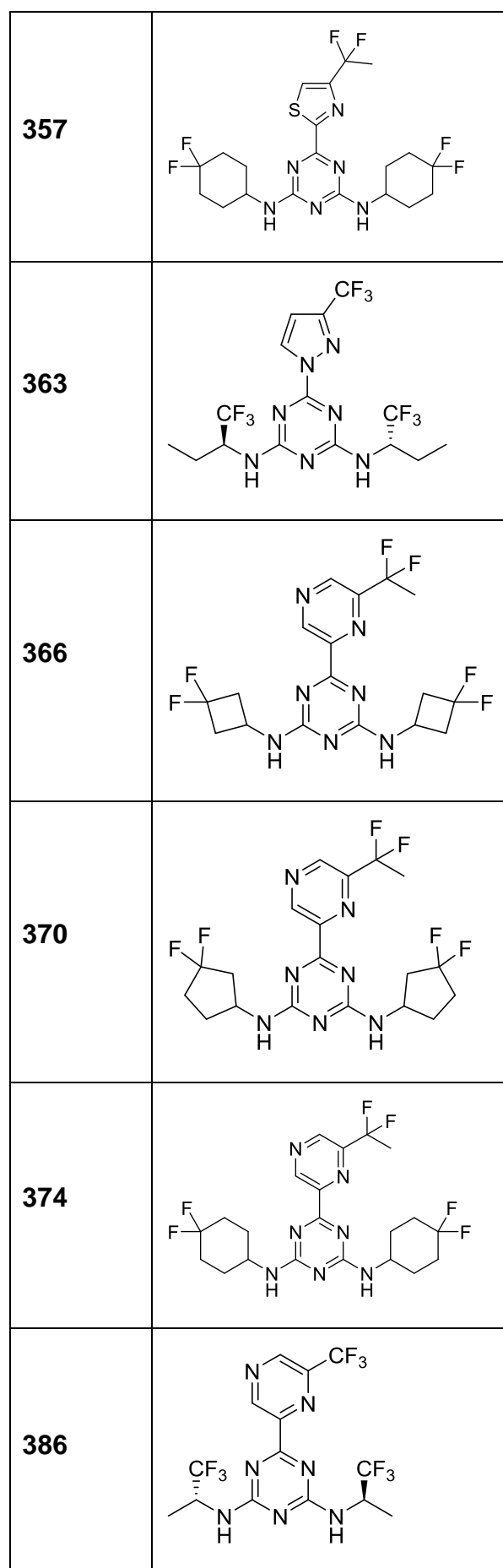
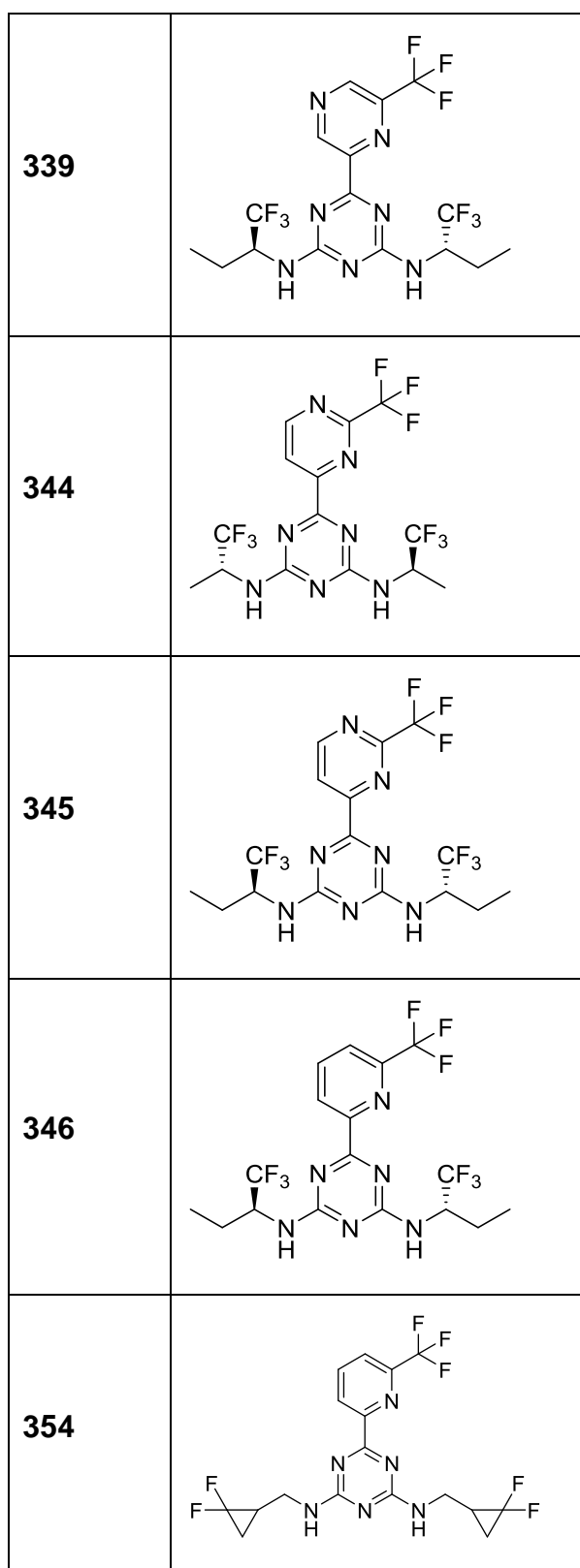
252		264	
255		265	
256		266	
258		268	
262		269	
263		270	

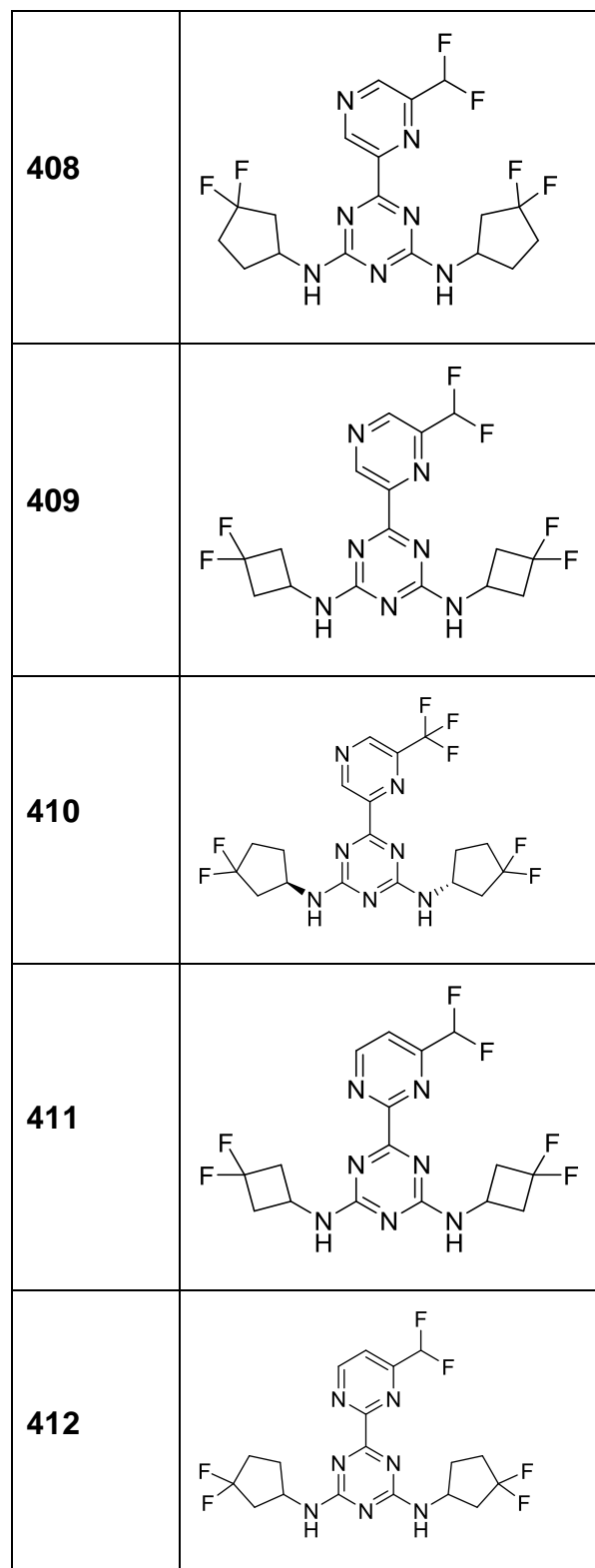
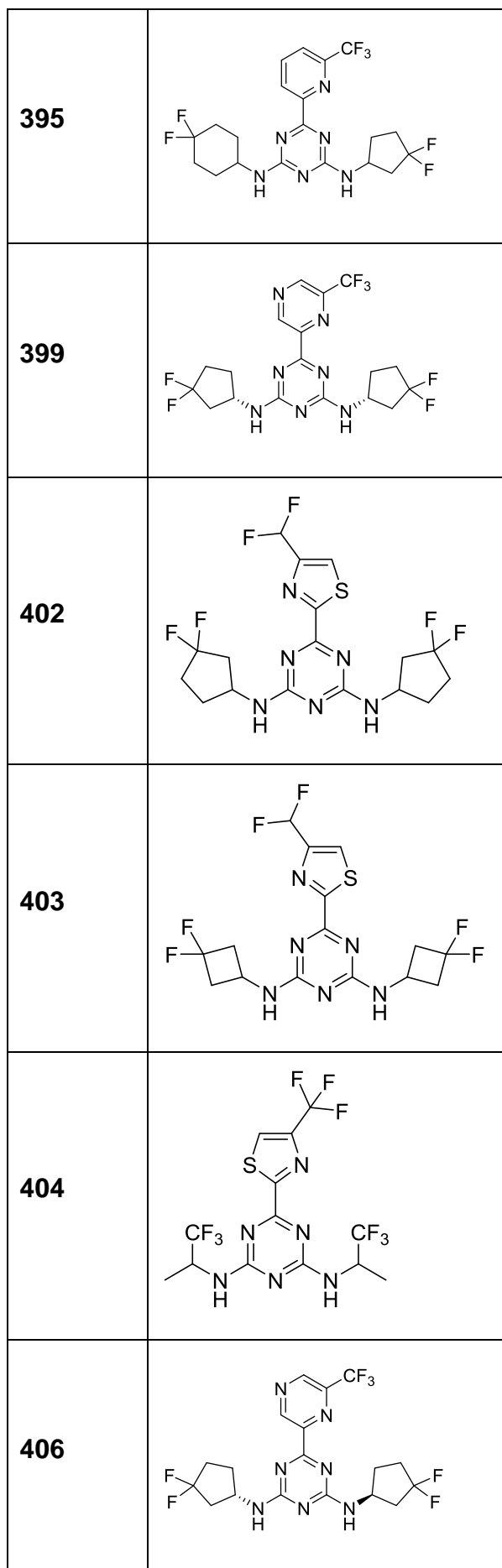
271		277	
272		279	
273		281	
274		282	
275		283	
276		284	

285		296	
287		297	
290		301	
293		302	
294		303	
295		304	

305		312	
306		314	
307		315	
308		317	
309		318	
311		319	

321		330	
324		331	
326		332	
327		333	
328		334	
329		335	



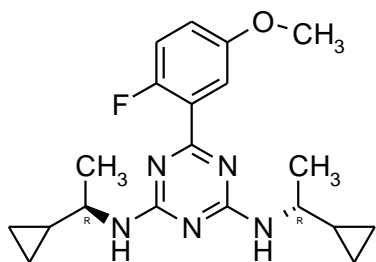


414	
415	
416	
417	
418	

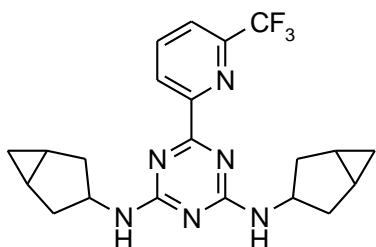
419	
420	
421	
422	
423	
424	

де "Chiral" означає хіральний.

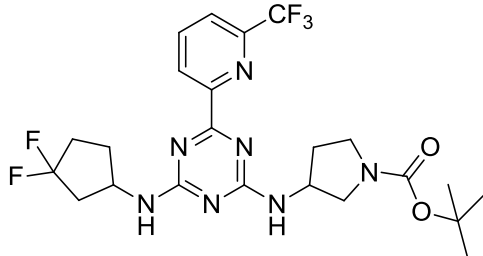
10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:



11. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:

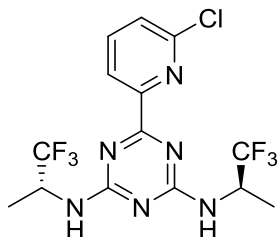


12. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:

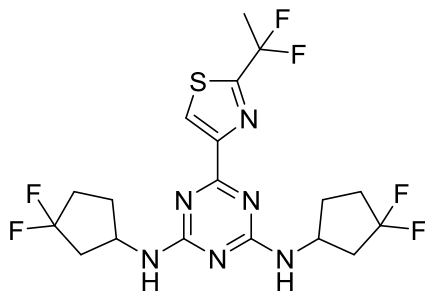


5

13. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:

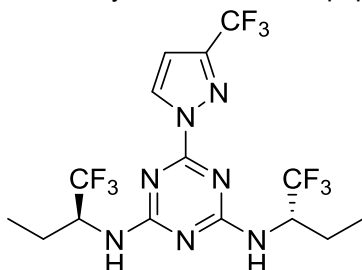


14. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:

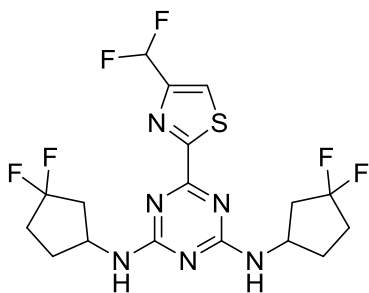


10

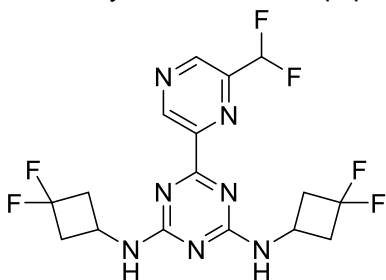
15. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:



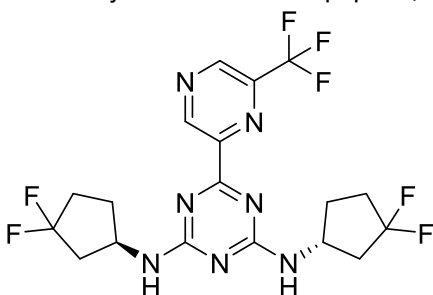
16. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:



17. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:

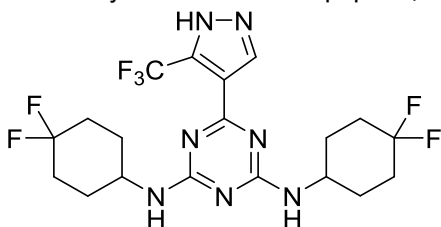


18. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:



5

19. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат такої структури:



20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат і фармацевтично прийнятний носій.

10 21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка додатково містить другий терапевтичний засіб, застосований у лікуванні раку.

15 22. Спосіб лікування раку, який характеризується наявністю мутації в IDH1, де мутація в IDH1 веде до нової здатності ферменту каталізувати NADH-залежне відновлення α -кетоглутарату до R(-)-2-гідроксиглутарату, у пацієнта, який включає стадію введення пацієнту, який потребує цього, сполуки за будь-яким з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату або фармацевтичної композиції за п. 20 або 21.

23. Спосіб за п. 22, де мутація в IDH1 являє собою мутацію R132H або R132C IDH1.

20 24. Спосіб за п. 23, де рак вибраний з гліоми (гліобластоми), гострого мієлоїдного лейкозу, саркоми, меланоми, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), видів холангіокарциноми, хондросаркоми, мієлодиспластичних синдромів (MDS), мієлопроліферативного новоутворення (MPN), раку товстої кишки або ангіоімунобластної неходжкінської лімфоми (NHL) у пацієнта.

25. Спосіб за п. 23, де рак являє собою гліому.